

Amigo o enemigo del hombre: adipocito y obesidad

Medina-Ortega, M.A. Pérez-Martínez, N.V. Imbachi-Imbachi, L.D. N.V. Mayor-Barrera,
V. Guayambuco-Medina, M.A. Saavedra-Torres, J.S.

"Amigo o enemigo del hombre: adipocito y obesidad"

SANUM 2024, 8(2) 48-58

AUTORES

Marco Antonio Medina Ortega. Especialista en Cirugía General, Docente Universidad del Cauca de la cátedra cuidados generales y neurológicos del paciente en pos operatorio, Colombia.

Nataly Vanesa Pérez Martínez. Médico General, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Antioquia. Departamento de Clínicas Médicas- Servicio urgencias Clínica Los Rosales de Pereira, Risaralda. Colombia.

Leidy Diana Imbachi Imbachi. Médico General. Universidad Santiago de Cali. Departamento de Urgencias, Hospital San Juan de DIOS, Cali- Colombia.

Viviana Mayor Barrera. Especialista en medicina interna, Universidad El Bosque. Profesora adscrita al programa de posgrado de Medicina Familiar del Departamento de Clínicas Médicas- Pontificia Universidad Javeriana de Cali. Colombia.

Maira Alejandra Guayambuco Medina. Médico General, Residente de Medicina Familiar-Pontificia Universidad Javeriana, Colombia. Departamento de Clínicas Médicas- Afiliados al programa Reanimación Cardiopulmonar básico de la American Heart Association- Estados Unidos.

Jhan Sebastián Saavedra Torres. Médico General, Residente de Medicina Familiar – Pontificia Universidad Javeriana, Colombia. Departamento de Clínicas Médicas- M. Sc en Cuidados paliativos- Universidad de Nebrija (Madrid-España).

Resumen

Introducción: Este artículo describe aspectos relevantes en torno al impacto de la obesidad en los adipocitos. Determinando que cuanto más tiempo una persona está obesa, más mecanismos celulares se reafirman para generar agrandamiento del tejido adiposo para almacenar el exceso de ingesta energética y perpetuar los mecanismos proinflamatorios. Perpetuar la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, que son dos posibles mecanismos de crecimiento que se relacionan con factores de riesgo relacionados con la obesidad, creando una enfermedad metabólica crónica. Luego de la búsqueda se seleccionan 50 estudios y artículos de alto impacto, dejando como resultado que la obesidad es un estado de exceso de desnutrición que conduce a una función inmune defectuosa. Patológicamente se sugiere que cuando el tejido adiposo no funciona correctamente, el paciente que tiene obesidad no logra controlar las señales autorreguladoras de no almacenar más en el adipocito y promueve señales proinflamatorias en los tejidos, siendo un ciclo de promoción. y perpetuación de las enfermedades cardiovasculares.

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliografía a partir de datos y referencias bibliografías con investigación reproducible. Referenciando un total de 42 referencias de alta calidad. La estrategia de búsqueda fue a partir de las palabras clave- términos MeSH. Enumeramos las bases de datos y motores de búsqueda que acudimos a la hora de realizar el presente documento: Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, ScienceDirect, Nature Reviews, (bases de datos ofrecidas por la Pontificia Universidad Javeriana de Cali). Para el manejo y organización de la información se utilizó el programa de libre acceso Mendeley.

Resultados: Tras la búsqueda, se seleccionan 50 estudios y artículos de alto impacto dejando como resultado que la obesidad es un estado de desnutrición por exceso que conduce a una función inmune defectuosa. Patológicamente se sugiere que cuando el tejido adiposo no funciona adecuadamente, el paciente que tiene obesidad no logra controlar las señales contra regulatorias de no almacenar más en el adipocito y promueve en los tejidos señales pro inflamatorias, siendo esto un ciclo de promoción y perpetuación a las enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones: Los resultados indican una notable evidencia de que el adipocito es una célula metabólicamente activa que funciona para almacenar energía para momentos de privación de energía o mayor necesidad, pero que actualmente la estamos trastornando con nuestros malos hábitos de vida y bajos controles de ingesta en donde los adipocitos contienen y superan su tolerabilidad de una o más gotitas grandes de triglicéridos, que los distinguen de las células estromales/vasculares relativamente deficientes en lípidos, creando un tejido disfuncional que desarrollara enfermedades cardiovasculares y se exacerbara la inflamación en caso de un estrés que no permita el control del tejido adiposo a la señalización paracrina y endocrina.

Palabras clave:

Obesidad;
Autofagia;
Inflamación;
Enfermedades cardiovasculares;
Trastornos Cerebrovasculares.

Friend or enemy of man: adipocyte and obesity

Abstract

Introduction: This article describes relevant aspects surrounding the impact of obesity on adipocytes. Determining that the longer a person is obese, the more cellular mechanisms are reaffirmed to generate adipose tissue enlargement to store excess energy intake and perpetuate pro-inflammatory mechanisms. Perpetuating adipocyte hyperplasia and hypertrophy, which are two possible growth mechanisms that are related to obesity-related risk factors, creating a chronic metabolic disease. After the search, 50 studies and high impact articles are selected, leaving as a result that obesity is a state of excess malnutrition that leads to defective immune function. Pathologically it is suggested that when adipose tissue does not function properly, the patient who has obesity does not manage to control the anti-regulatory signals of not storing more in the adipocyte and promotes pro-inflammatory signals in the tissues, being a cycle of promotion and perpetuation to cardiovascular diseases.

Methodology: A bibliography review has been carried out based on data and bibliographies with reproducible research. Referring a total of 50 high quality references. The search strategy was based on the keywords-MeSH terms. We list the databases and search engines that we used when preparing this document: Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, ScienceDirect, Nature Reviews, (databases offered by the Pontifical University Javeriana of Cali). For the management and organization of the information, the free access program Mendeley was used.

Results: After the search, 50 high-impact studies and articles were selected, leaving as a result that obesity is a state of malnutrition due to excess that leads to defective immune function. Pathologically, it is suggested that when the adipose tissue does not function properly, the patient who has obesity cannot control the counter-regulatory signals of not storing more in the adipocyte and promotes pro-inflammatory signals in the tissues, this being a cycle of promotion and perpetuation of the cardiovascular disease

Conclusions: The results indicate notable evidence that the adipocyte is a metabolically active cell that functions to store energy for moments of energy deprivation or greater need, but that we are currently disrupting it with our poor lifestyle habits and poor intake controls in where adipocytes contain and exceed their tolerability of one or more large triglyceride droplets, which distinguishes them from relatively lipid-deficient stromal/vascular cells, creating a dysfunctional tissue that will develop cardiovascular diseases and exacerbate inflammation in the event of stress that do not allow the control of adipose tissue to paracrine and endocrine signaling.

Key words:

Obesity;
Autophagy;
Inflammation;
Cardiovascular Diseases;
Cerebrovascular Disorders.

Autor de Correspondencia:
Jhan Sebastian Saavedra Torres
jhansaavedra2020@gmail.com

Tipo de artículo:
Artículo de revisión.
Sección:
Medicina general.
Nutrición.

F. recepción: 13-11-2023
F. aceptación: 03-04-2024

Introducción

Hablar del adipocito, es describir que corresponde a un tejido, denominado el tejido adiposo, un órgano endocrino complejo y dinámico que regula la homeostasis energética y otros procesos fisiológicos importantes(1). Como tal, el tejido adiposo es de vital importancia para la salud metabólica. Se puede encontrar debajo de la piel (subcutáneo), entre y alrededor de los órganos (visceral), en la médula ósea y en las glándulas mamarias (2,3).

Existen diferentes depósitos funcionales de tejido adiposo, incluido el tejido adiposo blanco que almacena lípidos y el tejido adiposo termogénico (2,3).

Siendo el tejido adiposo en el paciente con obesidad, un tejido con acciones que promueven el estado disfuncional, y puede contribuir al desarrollo de estados fisiopatológicos, como también la diabetes mellitus tipo 2 (1,2), la enfermedad del hígado graso no alcohólico y las enfermedades cardiovasculares (3,4).

Adipogénesis

La adipogénesis es un proceso de proliferación y diferenciación de células precursoras de adipocitos en adipocitos maduros (5,6). El tejido adiposo es el encargado de gestionar la reserva de grasas del cuerpo y existen dos tipos diferenciados: el tejido adiposo blanco, que almacena reservas energéticas en forma de lípidos, Mientras que la función metabólica del tejido adiposo marrón es la oxidación de lípidos para producir calor (7,8).

El tejido adiposo no funciona adecuadamente

El tejido adiposo y los músculos mantienen la homeostasis metabólica (9,10). Los adipocitos secretan hormonas/sustancias químicas conocidas como adipocinas que actúan sobre múltiples células u órganos para regular el metabolismo (10,11). Estas células funcionan para almacenar lípidos, detectar señales sistémicas y locales; responder regulando la movilización de energía, además de secretar factores paracrinos y endocrinos (12,13).

Se cree que el número de adipocitos está estrechamente regulado y determinado durante la infancia. Sin embargo, durante el desarrollo de la obesidad, el tejido adiposo puede expandirse mediante hipertrofia (un aumento en el tamaño de los adipocitos) o hiperplasia (un aumento en el número de adipocitos debido al reclutamiento de nuevos adipocitos) (9,14). Estudios recientes demuestran

que el tejido adiposo sufre un proceso continuo de remodelación que se acelera patológicamente en el estado de obesidad (9,14).

Patológicamente se sugiere que cuando el tejido adiposo no funciona adecuadamente, el paciente que tiene obesidad no logra controlar las señales contra regulatorias de no almacenar más en el adipocito y promueve en los tejidos señales pro inflamatorias (10,11). En condiciones de exceso de nutrición, es posible que el tejido adiposo no pueda almacenar niveles suficientes de lípidos, lo que puede provocar una acumulación ectópica de lípidos en otros órganos (9,11).

En la obesidad, el tejido adiposo se expande y puede sufrir remodelación, lo que provoca fibrosis e inflamación. Todo esto se da al presentar el aumento de la hipertrofia de los adipocitos, la proporción de células T CD8+/CD4+ aumenta y esto puede ayudar a reclutar macrófagos (9,10). La diferencia es que el tejido adiposo sano y bien vascularizado, las células T CD4+ reguladoras residentes y los macrófagos M2 están presentes y remodelan el tejido, restringiendo la inflamación y mejorando la sensibilidad a la insulina (11,14).

Si tenemos obesidad vamos a presentar mayor expansión del tejido adiposo, más macrófagos adquieren un fenotipo M1 proinflamatorio, especialmente aquellos en tejidos donde la existencia de un número significativo de las llamadas "estructuras similares a coronas (CLS)", que consisten en macrófagos que rodean adipocitos muertos, en roedores obesos y humanos causan restricciones del flujo sanguíneo y la hipoxia estimulan la producción de citocinas inflamatorias y empeoran la disfunción de los adipocitos (9-11).

Entender que el crecimiento normal del tejido adiposo y su expansión de tamaño de los adipocitos pueden no tener consecuencias negativas si se acompañan de una matriz extracelular equilibrada y flexible; respetando un aumento proporcional del flujo sanguíneo y la oxigenación (9,14). No podemos olvidar que la hipertrofia de los adipocitos se asocia con la permeabilidad lisosomal, esto lleva también a tener un papel en la inflamación del tejido adiposo más permanente, siendo in vivo como in vitro (15).

Sin embargo, con la desequilibrada nutrición, se tiene una hiperplasia de los adipocitos fuera de ritmo, cambiando la necesidad de almacenar lípidos a un ritmo mayor y descomunal al del control de la célula; la hipertrofia excesiva de los adipocitos combinada con una expansión vascular limitada puede provocar estrés metabólico o hipóxico, inflamación, reclutamiento y activación de macrófagos

(10,11). Traduciendo todo esto a riesgo metabólico y creación de infartos cerebrales, cardiacos, arteriales de miembros inferiores, renales y demás (9,14).

Ahora, todo médico y paciente debe recordar que las tasas de apoptosis y muerte del adipocito aparentemente son mucho más bajas en humanos en comparación con los ratones, y las claras diferencias de depósito y sexo, resaltan que el adipocito es fiel impulsor de la inflamación y remodelación, permaneciendo mucho tiempo y siendo muy fiel a la supervivencia sin dejar al paciente (14,15).

Conductor de inflamación

La realidad de la ciencia, se basa en modelos in vitro que permiten cuantificar moléculas para determinar cómo se comportan las células (16,17). Al resaltar como se ha demostrado que el adipocito es un conductor de inflamación, se debe llegar al punto de entender que se ha desarrollado un modelo in vitro basado en microfluidos del tejido adiposo humano, que está interconectado con un cocultivo de células inmunitarias para el análisis inmunometabólico in vitro (16,17).

Este sistema miniaturizado integra un sistema celular in vitro biológicamente activo dentro de un dispositivo de microfluidos basado en perfusión para imitar los procesos principales que caracterizan la interacción del tejido adiposo con las células inmunes (16–19). Se ha demostrado y caracterizado un modelo inmunocompetente viable del cocultivo. Arrojando resultados que describen que hay una prevalencia de perfil de citocinas inflamatorias (16–18).

Inflamación del tejido adiposo y disfunción metabólica en la obesidad. Se presenta a partir del fenotipo inflamatorio del tejido adiposo en expansión (20,21). Los adipocitos hipertróficos y las células inmunitarias residentes en los tejidos experimentan cambios fenotípicos que detienen la secreción de citocinas protectoras anti inflamatorias para comenzar la secreción de adipocinas y citocinas inflamatorias que actúan tanto local como sistémicamente para inducir resistencia periférica a la insulina (16,20,21).

La reacción inflamatoria es sostenida por quimioatrayentes derivados de adipocitos, como el receptor de quimiocina CC tipo 2 (CCR2), la proteína quimioatrayente de monocitos y la semaforina 3A (SEMA3A) (20,21).

Función inmune defectuosa

La obesidad es un estado de desnutrición por exceso que conduce a una función inmune defectuosa (20,22). El exceso de grasa corporal se asocia con cambios en el recuento de leucocitos, como mono-

citos, linfocitos y neutrófilos, pero con una menor proliferación inducida por mitógenos de células B y T (23,24).

En donde la función inmune en el paciente con obesidad es promovida a tener defectos en el control de la inflamación, se radica desde el momento en que se reconoce que los adipocitos pueden aumentar su tamaño de forma desproporcional (25). Reconociendo que la hipertrofia de los adipocitos estuvo acompañada de un aumento de la inflamación y la activación de la señal Wnt (La vía Wnt es una vía de señalización celular implicada en múltiples procesos orgánicos) (25,26).

En la obesidad las proteínas Wnt no logran mantener el tejido de forma ordenada y promoviendo en ciertas células una acción desregulada. Atendiendo que las proteínas Wnt son una gran familia de glucoproteínas segregadas que desempeñan funciones esenciales en el desarrollo embrionario y fetal y en el mantenimiento tisular, pero en paciente obeso es una de las rutas moleculares susceptibles a cambios significativos (25). A nivel clínico esto se logra ver al observar signos de remodelación tisular y fibrosis que indican la presencia de alteraciones tempranas asociadas con la disfunción del tejido adiposo en los familiares de primer grado de pacientes con diabetes que tienden a tener una actividad insulínica alterada (25,26).

Con lo anteriormente mencionado los procesos inmunológicos implicados en la defensa colaborativa de los organismos se ven afectados por el estado nutricional (27). Por lo tanto, un desequilibrio crónico positivo entre la ingesta y el gasto de energía conduce a situaciones de obesidad, que pueden influir en respuestas inmunes específicas e inespecíficas mediadas por mecanismos humorales y celulares que aún son diversos (28).

Llevando al paciente con obesidad a ser más susceptible a las infecciones (23,24). Donde datos disponibles sugieren que las personas obesas tienen más probabilidades que las personas con peso normal de desarrollar infecciones de diversos tipos, incluidas infecciones postoperatorias y otras infecciones nosocomiales, así como de desarrollar complicaciones graves de infecciones comunes (29,30).

Siendo el tejido adiposo un órgano endocrino donde (adipocitos, células inmunes, incluidas células B, células T y macrófagos) las encargadas de secretar varias citocinas y quimiocinas que interactúan con adipocinas para mantener la homeostasis metabólica y la inflamación crónica de bajo grado (31,32).

Una nueva forma de adipocinas y el microARN desempeñan un papel clave en la interacción celular

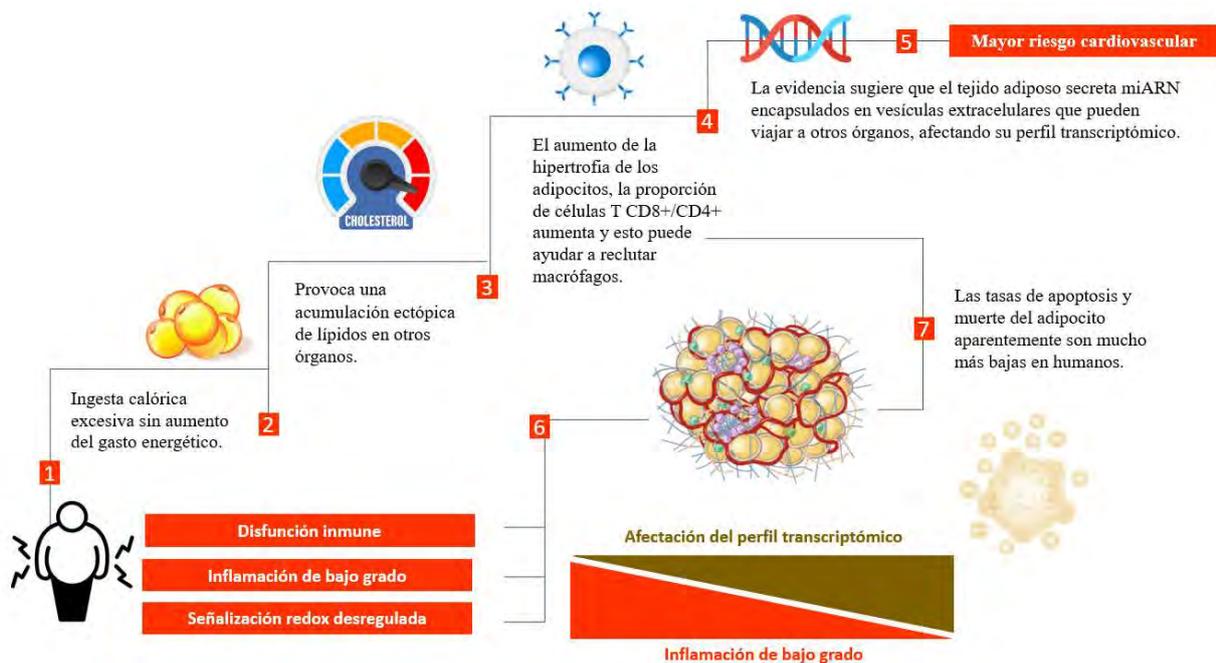
Amigo o enemigo del hombre: adipocito y obesidad

a través de un mecanismo que involucra transportadores de proteínas y tráfico de vesículas. Teniendo en un sujeto con obesidad una desregulación de miR en el tejido adiposo, causando inflamación que está directamente relacionada con la obesidad (13,31).

Estudios recientes han demostrado que los miR participan activamente en la maduración y diferenciación de las células T (33,34). Entre los miR, se

genera en gran parte por los adipocitos y participan activamente en el reclutamiento de la inflamación por parte de las células T (31,32). Ver Grafica No.1

Los microARN (miARN) son ARN no codificantes monocatenarios, pequeños, altamente conservados que actúan principalmente como reguladores postranscripcionales negativos y son objetivos terapéuticos racionales en la enfermedad cardiovascular (13,31).



Grafica No.1: Resumen de la interacción patológica del adipocito.

Pérdida del control del estado redox

La evidencia sugiere que el tejido adiposo secreta miARN encapsulados en vesículas extracelulares que pueden viajar a otros órganos, afectando su perfil transcriptómico (31). Es apropiado reconocer que la expresión de los microARN expresados y secretados por el tejido adiposo epicárdica humano se relaciona con la pérdida del control del estado redox del miocardio (31,32).

El tejido adiposo epicárdico puede afectar la fisiología cardíaca de forma paracrina, debido a su estrecha relación anatómica con el miocardio (13,34). En el mundo clínico la patología y estado fisiológico de obesidad visceral está directamente relacionada con un mayor riesgo cardiovascular, incluida la insuficiencia cardíaca (32,33).

La señalización redox desregulada juega un papel en la patogénesis de muchas enfermedades cardiovasculares, y las oxididas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato son la principal fuente enzimática de superóxido (O₂⁻) en el sistema cardiovascular

(32,33). Las isoformas de oxididas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato son proteínas multi-transmembrana que son responsables del transporte de electrones a través de membranas biológicas, lo que lleva a la reducción del oxígeno a O₂ (32,33). El estado redox de una célula se mantiene dentro de un rango estrecho para permitir el funcionamiento celular normal (31,32).

En conclusión, un desequilibrio en el estado redox de una célula puede provocar una alteración de la señalización celular de bajo grado que va reclutando las células en las que está compartiendo señalización y uniones de membrana (13,34). Las vías de señalización que responden al estrés desencadenadas por la alteración del estado redox intracelular incluyen la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (31–33), la vía PI3K/Akt y la vía Keap 1/Nrf2/ARE, y representan mecanismos para restaurar la homeostasis redox (20,22). Además, las fluctuaciones en las concentraciones en estado estacionario de especies reactivas de oxígeno intracelular pueden activar e inactivar factores de transcripción nuclear y proteínas tirosina fosfatasa (13,33,34).

Si se pierde la función programada de control, se puede obtener funciones en pro de estimular la inflamación, en donde clínicamente se conoce en los pacientes como infarto cerebral y cardiaco sin dejar de lado la posibilidad de promover el cáncer (13,31).

En realidad, un tejido que ya no tiene proteínas de control redox, representan en la práctica clínica los diagnósticos finales de infarto y procesos metabólicos que permiten la proliferación oncogénica (20,22).

Adipocitos proinflamatorios

Siendo los microARN en los macrófagos M1 clásicos que se expresan altamente en ratones obesos y secretan factores proinflamatorios, como IL-6, TNF- α y óxido nítrico (NO) (35). En el paciente con obesidad los macrófagos con fenotipos clásicos de tipo M1 (proinflamatorios) y menos M2 (antiinflamatorios) en el paciente con obesidad (36,37).

Haciendo los adipocitos estresados, generen factores de hipoxia y se contribuye a la inmigración y activación de las células inmunitarias, lo que agrava aún más la fibrosis del tejido adiposo(20–22).

Existe evidencia sustancial, particularmente de estudios en animales, de que la hipoxia se desarrolla en el tejido adiposo a medida que la masa de tejido se expande, y se considera que la reducción de (Presión parcial de oxígeno pO₂) es la base de la respuesta inflamatoria (37,38). Se ve reflejado que la fibrosis se inicia en respuesta a la hipertrofia de los adipocitos en la obesidad (37).

La mayoría de los estudios demostraron que la disfunción inmune implica alteraciones asociadas a la obesidad, como inflamación y resistencia a la insulina (37). Los agregados de macrófagos crecieron con el aumento del grado de obesidad, similar a los observados en otras afecciones inflamatorias (36,37).

La comunicación cruzada entre los adipocitos y los macrófagos del tejido adiposo es bastante desafiante debido a las complicaciones metabólicas en las personas obesas que se desarrolla entre estas dos células promotoras de acción inflamatoria de bajo grado con cambios redox a nivel celular (38).

Todo gracias a las adipocinas, el microARN (miR), se expresa en muchos tejidos periféricos en desarrollo, incluidos los tejidos grasos, en donde las células T y los macrófagos no regulan la anti inflamación y modula la respuesta inmunitaria en pro inflamatoria (36,37). Según las investigaciones actuales, es demasiado pronto para decir que un sistema inmunológico alterado es la base de la aparición de la obesidad (36,38).

En la obesidad, los ácidos grasos libres aumentan, lo que puede inducir el desacoplamiento de la

oxidación de la fosforilación en la respiración mitocondrial mediante la inducción de proteínas desacopladoras como la adenina nucleótido translocasa 2 (ANT2); Posteriormente, ANT2 aumenta el consumo de oxígeno, lo que provoca hipoxia celular (36–38).

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura para construir el presente documento; en donde la búsqueda se desarrolló en diferentes bases de datos de artículos publicados entre el 1 de enero de 1998 y el 24 de diciembre del 2023, abarcando 25 años de literatura. Estudios que puedan dar respuesta a la pregunta de investigación, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020. Los criterios de inclusión de los artículos se determinaron acorde con la pregunta PICOT. Se realizó una búsqueda de la literatura orientada por la pregunta ¿Cuál es la relación del adipocito en sus rutas metabólicas y sus resultados negativos en el paciente que diagnostican con obesidad en adultos? en las bases de datos Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, ScienceDirect, Nature Reviews, (bases de datos ofrecidas por la Pontificia Universidad Javeriana de Cali).

Para tal fin se elaboró una estrategia de búsqueda electrónica que permitió una mayor recuperación de documentos. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las listas de chequeo para la evaluación crítica de JBI. Se identificaron 412 artículos; de los cuales 50 se incluyeron finalmente en la revisión de primera línea de alto impacto. La información extraída incluyó a las diversas anotaciones y reiterados resultados negativos que puede generar un adipocito con alteración a su equilibrio en los pacientes adultos. Todas las referencias se dieron en formato Vancouver por el programa de acceso libre Mendeley - Gestor bibliográfico.

Resultados

Tras la búsqueda, se seleccionan 50 estudios y artículos de alto impacto dejando como resultado que la obesidad es un estado de desnutrición por exceso que conduce a una función inmune defectuosa. Patológicamente se sugiere que cuando el tejido adiposo no funciona adecuadamente, el paciente que tiene obesidad no logra controlar las señales contra regulatorias de no almacenar más en el adipocito y promueve en los tejidos señales pro inflamatorias, siendo esto un ciclo de promoción y perpetuación a las enfermedades cardiovasculares.

Discusión

La obesidad en la vida real es una enfermedad metabólica que tiene una vía de degradación como la autofagia con disfunción en el adipocito vinculando el metabolismo energético en pro de almacenar, promoviendo a señales de adquirir en el estado nutricional exceso de sustratos, en donde al final la señalización se traduce en procesos de inflamación (43,44).

En condiciones fisiopatológicas, la adipogénesis promueve un estado proinflamatorio, angiogénesis y liberación de adipocinas, que se vuelven peligrosas para la salud (8). Resulta en un estado hipóxico, provocando estrés oxidativo y la síntesis con liberación de ácidos grasos libres nocivos (6).

Todo esto se ve cuando hay ingesta calórica excesiva sin aumento del gasto energético, en donde se promueve la hiperplasia y la adiposidad (5,6). El aumento en el número de adipocitos se desencadena por factores de señalización que inducen la conversión de células madre mesenquimales en preadipocitos que se diferencian en adipocitos (7,8). Siendo el adipocito una célula en estados de hiperactividad que prevalece en todas las edades de un paciente (7).

Llegando a la conclusión y propuesta de que el adipocito es una célula metabólicamente activa que funciona para almacenar energía para momentos de privación de energía o mayor necesidad; pero que actualmente la estamos trastornando con nuestros malos hábitos de vida y bajos controles de ingesta (43,44).

En donde los adipocitos contienen y superan su tolerabilidad de una o más gotitas grandes de triglicéridos, que los distinguen de las células estromales/vasculares relativamente deficientes en lípidos (44,45). Lo que ahora hacemos es exceder el control y promover períodos de alta ingesta energética, proporcionando a los adipocitos a que almacenan energía en forma de grasa (triglicéridos), que pueden movilizarse como ácidos grasos libres durante la privación de energía (8). Actualmente tenemos más sedentarismo que aumento de actividad física (43-45).

Además, cuanto más tiempo una persona es obesa, más se reafirman los mecanismos celulares de generar el agrandamiento del tejido adiposo para almacenar el exceso de ingesta energética (43-45). Es claro que al morir las células que más perduran en un paciente son los adipocitos (8,43).

Perpetuando la hiperplasia (aumento del número de células) y la hipertrofia (aumento del tamaño de las células) el cual son dos posibles mecanismos de crecimiento, volviendo los factores de riesgo relacionados con la obesidad un enemigo fiel (8,43).

La autofagia y la adipogénesis

Otro mecanismo necesario en reconocer es la autofagia. Por definición es un proceso natural de degradación de componentes celulares. Inicialmente se creía que respondía principalmente a labores de limpieza de elementos dañados o envejecidos a nivel intracelular (39,40).

Sin embargo, desde hace algunos años la evidencia científica la señala como un elemento clave de la regulación de las funciones celulares, eliminando proteínas que ejercen determinadas funciones (41,42). La autofagia es el mecanismo que interviene en el reciclaje celular, a través de la eliminación de macromoléculas, patógenos o productos derivados de una situación de estrés celular de manera controlada (39).

La autofagia en las células, es entender que se tiene una actividad estimulada cuando está comprometida la célula a causa de un estrés energético o mal funcionamiento (39,41), se activa este mecanismo de regeneración que permite la formación de nuevas estructuras celulares (39,42).

En un adipocito esta aumentada su actividad y en pacientes que tiene obesidad, no se tiene retroalimentaciones de inhibir la proliferación de adipocitos (39,41). Pero cuando clínicamente un individuo expresa mecanismo y se reconocen como patologías, es que hay un defecto en el mecanismo de autofagia; el cual se puede inducir la muerte celular (39,40).

Además, su defecto puede inducir un agotamiento y envejecimiento de nuestras células, excepto en el paciente obeso que tiene exceso de autofagia en pro de aumentar el tamaño del adipocito y generar reservas no necesarias, generando en si un mecanismo de promover la degradación de componentes celulares y perder la viabilidad de organelas funcionales en las células; esto se ve impartido también a otros adipocitos cercanos, donde se activan las mismas señales de la célula que requiere almacenar más y tener menos control, y desarrollan un mayor tamaño (40).

Ayuno en los pacientes

Probablemente para muchos médicos y expertos recomendar el ayuno sea beneficioso, pero el paciente con obesidad tiene rutas metabólicas hiper activas que tardan en llegar a funciones basales, si se quiere establecer un control de no aumentar la masa de tejido adiposo (39,40).

Se ha reconocido en la literatura científica que el ayuno prolongado activa el proceso autofágico como mecanismo de supervivencia celular, sin embargo, en la obesidad no está inhibido, al contrario, el estrés metabólico de la obesidad genera un aumento en la expresión de marcadores

de autofagia en el tejido adiposo (40). El tejido adiposo blanco se expande rápidamente debido al aumento del número de adipocitos (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia), lo que resulta en obesidad (39,41).

La adipogénesis es un proceso de formación de adipocitos maduros a partir de células precursoras (39,40). Por el contrario, la autofagia es un proceso catabólico; esencial para mantener la homeostasis celular mediante la degradación o el reciclaje de componentes innecesarios o dañados, que en la obesidad se inicia a perder este orden (39,41).

Es importante destacar que la autofagia dicta a la obesidad y a la adipogénesis que se perpetúe (39–41). Por lo tanto, una comprensión clara de cómo la autofagia regula la adipogénesis es crucial para el desarrollo de fármacos, prevención y tratamiento, trabajando en sus trastornos asociados como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (39).

Discussion

Obesity in real life is a metabolic disease that has a degradation pathway such as autophagy with dysfunction in the adipocyte, linking energy metabolism in favor of storing, promoting signals to acquire excess substrates in the nutritional state, where in the end signaling results in inflammation processes (43,44).

Under pathophysiological conditions, adipogenesis promotes a pro-inflammatory state, angiogenesis and the release of adipokines, which become dangerous to health (8). It results in a hypoxic state, causing oxidative stress and synthesis with release of harmful free fatty acids (6).

All of this is seen when there is excessive caloric intake without increased energy expenditure, where hyperplasia and adiposity are promoted (5,6). The increase in adipocyte number is triggered by signaling factors that induce the conversion of mesenchymal stem cells into preadipocytes that differentiate into adipocytes (7,8). The adipocyte is a cell in states of hyperactivity that prevails at all ages of a patient (7).

Coming to the conclusion and proposal that the adipocyte is a metabolically active cell that functions to store energy for moments of energy deprivation or greater need; but that we are currently disrupting it with our bad lifestyle habits and low intake controls (43,44).

Where adipocytes contain and exceed their tolerability of one or more large droplets of trigly-

cerides, which distinguishes them from relatively lipid-deficient stromal/vascular cells (44,45). What we now do is exceed control and promote periods of high energy intake, providing adipocytes to store energy in the form of fat (triglycerides), which can be mobilized as free fatty acids during energy deprivation (8). Currently we have more sedentary lifestyle than increase in physical activity (43–45).

Furthermore, the longer a person is obese, the more the cellular mechanisms of generating the enlargement of adipose tissue to store excess energy intake become stronger (43–45). It is clear that upon death the cells that last the longest in a patient are the adipocytes (8,43).

Perpetuating hyperplasia (increase in the number of cells) and hypertrophy (increase in cell size), which are two possible growth mechanisms, turning the risk factors related to obesity into a loyal enemy (8,43).

Autophagy and Adipogenesis

Another mechanism necessary to recognize is autophagy. By definition it is a natural process of degradation of cellular components. Initially, it was believed that it responded mainly to cleaning damaged or aged elements at the intracellular level (39,40).

However, for some years now scientific evidence has pointed to it as a key element in the regulation of cellular functions, eliminating proteins that perform certain functions (41,42). Autophagy is the mechanism that intervenes in cellular recycling, through the elimination of macromolecules, pathogens or products derived from a situation of cellular stress in a controlled manner (39).

Autophagy in cells is understood to have a stimulated activity when the cell is compromised due to energy stress or malfunction (39,41), this regeneration mechanism is activated that allows the formation of new cellular structures (39,42).

In an adipocyte, its activity is increased and in patients who have obesity, there is no feedback to inhibit the proliferation of adipocytes (39,41). But when an individual clinically expresses a mechanism and they are recognized as pathologies, there is a defect in the autophagy mechanism; which can induce cell death (39,40).

Furthermore, its defect can induce exhaustion and aging of our cells, except in the obese patient who has excess autophagy in order to increase the size of the adipocyte and generate unnecessary reserves, generating in itself a mechanism to promote the degradation of cellular components. and lose the viability of functional organelles in cells;

This is also imparted to other nearby adipocytes, where the same signals from the cell that requires more storage and less control are activated, and they develop a larger size (40).

Fasting in patients

Probably for many doctors and experts, recommending fasting is beneficial, but the obese patient has hyper-active metabolic pathways that take time to reach basal functions, if control is to be established to avoid increasing the mass of adipose tissue (39,40).

It has been recognized in the scientific literature that prolonged fasting activates the autophagic process as a cell survival mechanism; however, in obesity it is not inhibited; on the contrary, the metabolic stress of obesity generates an increase in the expression of autophagy markers. in adipose tissue (40). White adipose tissue expands rapidly due to increased adipocyte number (hyperplasia) and size (hypertrophy), resulting in obesity (39,41).

Adipogenesis is a process of formation of mature adipocytes from precursor cells (39,40). In contrast, autophagy is a catabolic process; essential to maintain cellular homeostasis through the degradation or recycling of unnecessary or damaged components, which in obesity begins to lose this order (39,41).

Importantly, autophagy dictates obesity and adipogenesis to perpetuate itself (39–41). Therefore, a clear understanding of how autophagy regulates adipogenesis is crucial for drug development, prevention and treatment, working on its associated disorders such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases and cancer (39).

Conclusiones

Si nos enfocamos en la obesidad, debemos resaltar que se ha convertido en un importante problema de salud pública (4,46,47). La obesidad no es sólo un factor de riesgo importante para una variedad de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, sino también un factor patogénico importante (4,46).

Sin embargo, en los últimos años, algunos análisis transversales y estudios retrospectivos han encontrado que el índice de masa corporal se correlaciona negativamente con el pronóstico cardiovascular y el daño a órganos diana (47–50).

La obesidad central se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, perfil lipídico anormal y mortalidad(49,50).

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares relacionadas con el exceso de trabajo son comunes (47–50).

Conclusions

If we focus on obesity, we must highlight that it has become a major public health problem (4,46,47). Obesity is not only a major risk factor for a variety of cardiovascular and metabolic diseases, but also an important pathogenic factor (4,46).

However, in recent years, some cross-sectional analyzes and retrospective studies have found that BMI is negatively correlated with cardiovascular prognosis and target organ damage (47–50).

Central obesity is associated with a higher risk of cardiovascular disease, diabetes, hypertension, abnormal lipid profile and mortality (49,50).

Overwork-related cardiovascular and cerebrovascular diseases are common (47–50).

Declaración de transparencia

Los autores del estudio aseguran que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

Fuentes de financiación

Sin fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Publicación

El presente artículo no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o jornada.

Agradecimientos

A la Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jan 22];20(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6539070/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/)
2. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016 15:9 [Internet]. 2016 Jun 3 [cited 2024 Jan 22];15(9):639–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.75>
3. Martinez-Santibanez G. Insights on Adipose Tissue Extracellular Matrix Remodeling: Models of Diet-Induced Obesity and Weight Loss. 2015;
4. Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nature Reviews Endocrinology* 2021 17:6 [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2024 Jan 22];17(6):350–63. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-021-00487-0>
5. Coral DE, Fernandez-Tajes J, Tsereteli N, Pomas-Millan H, Fitipaldi H, Mutie PM, et al. A phenome-wide comparative analysis of genetic discordance between obesity and type 2 diabetes. *Nature Metabolism* 2023 5:2 [Internet]. 2023 Jan 26 [cited 2024 Jan 22];5(2):237–47. Available from: <https://www.nature.com/articles/s42255-022-00731-5>
6. Adipose Tissue Metabolism in the Obese | The Scientist Magazine® [Internet]. [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.the-scientist.com/infographics/adipose-tissue-metabolism-in-the-obese-40053>
7. Scully T. Obesity. *Nature* 2014 508:7496 [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2024 Jan 22];508(7496):S49–S49. Available from: <https://www.nature.com/articles/508S49a>
8. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nature Reviews Endocrinology* 2018 15:3 [Internet]. 2018 Nov 20 [cited 2024 Jan 22];15(3):139–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0126-x>
9. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics* 2021 23:2 [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2024 Jan 22];23(2):120–33. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41576-021-00414-z>
10. Alkhoury N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, Kashyap S, et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem*. 2010 Jan 29;285(5):3428–38.
11. Jiang N, Li Y, Shu T, Wang J. Cytokines and inflammation in adipogenesis: an updated review. *Front Med*. 2019 Jun 1;13(3):314–29.
12. Chaurasia B, Talbot CL, Summers SA. Adipocyte Ceramides—The Nexus of Inflammation and Metabolic Disease. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Front Immunol; 2020.
13. Jakab J, Miškić B, Mikšić Š, Juranić B, Čosić V, Schwarz D, et al. Adipogenesis as a Potential Anti-Obesity Target: A Review of Pharmacological Treatment and Natural Products. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:67–83.
14. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. Vol. 13, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. NIH Public Access; 2010. p. 371–6.
15. Auger C, Kajimura S. Adipose Tissue Remodeling in Pathophysiology. Vol. 18, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. Annu Rev Pathol; 2023. p. 71–93.
16. Santillana N, Astudillo-Guerrero C, D'Espessailles A, Cruz G. White Adipose Tissue Dysfunction: Pathophysiology and Emergent Measurements. Vol. 15, *Nutrients*. Nutrients; 2023.
17. Nature Reviews. A new Article Series for adipose tissue. *Nature Reviews Endocrinology* 2023 19:5. 2023 Mar 30;19(5):249–249.
18. Heyn GS, Corrêa LH, Magalhães KG. The Impact of Adipose Tissue-Derived miRNAs in Metabolic Syndrome, Obesity, and Cancer. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Front Endocrinol (Lausanne); 2020.
19. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. Vol. 7, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA; 2020. p. 22.
20. Gornicka A, Fattig J, Eguchi A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, et al. Adipocyte hypertrophy is associated with lysosomal permeability both in vivo and in vitro: role in adipose tissue inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Sep 1;303(5).
21. Kongsuphol P, Gupta S, Liu Y, Bhuvanendran Nair Gourikutty S, Biswas SK, Ramadan Q. In vitro micro-physiological model of the inflamed human adipose tissue for immune-metabolic analysis in type II diabetes. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jan 21];9(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6426956/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/)
22. Neto IV de S, Durigan JLQ, da Silva ASR, Marqueti R de C. Adipose Tissue Extracellular Matrix Remodeling in Response to Dietary Patterns and Exercise: Molecular Landscape, Mechanistic Insights, and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jan 21];11(5):765. Available from: [/pmc/articles/PMC9138682/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/)
23. Jang M, Neuzil P, Volk T, Manz A, Kleber A. On-chip three-dimensional cell culture in phaseguides improves hepatocyte functions in vitro. *Bio-*

- microfluidics [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Jan 21];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180570/>
24. Baranova A, Collantes R, Gowder SJ, Elariny H, Schlauch K, Younoszai A, et al. Obesity-related differential gene expression in the visceral adipose tissue. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 Jan 21];15(6):758–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978142/>
 25. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jan 21];320(3):C375–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356944/>
 26. Lee YS, Li P, Huh JY, Hwang IJ, Lu M, Kim JI, et al. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Jan 21];60(10):2474–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911747/>
 27. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1 [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jan 21];7(1):1–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01151-3>
 28. Lamas O, Marti A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56 Suppl 3:S42–5.
 29. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001;2(2):131–40.
 30. Henninger AMJ, Eliasson B, Jenndahl LE, Hammarstedt A. Adipocyte Hypertrophy, Inflammation and Fibrosis Characterize Subcutaneous Adipose Tissue of Healthy, Non-Obese Subjects Predisposed to Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2014 Aug 22;9(8).
 31. Zhang Z, Scherer PE. Adipose tissue: The dysfunctional adipocyte - a cancer cell's best friend. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Mar 1;14(3):132–4.
 32. Cantürk Z, Cantürk NZ, Çetinarslan B, Utkan NZ, Tarkun I. Nosocomial infections and obesity in surgical patients. *Obes Res*. 2003;11(6):769–75.
 33. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Feb;19(2):146–52.
 34. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jul;6(7):438–46.
 35. De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(2):332–8.
 36. Kiran S, Kumar V, Kumar S, Price RL, Singh UP. Adipocyte, Immune Cells, and miRNA Crosstalk: A Novel Regulator of Metabolic Dysfunction and Obesity. *Cells*. 2021;10(5).
 37. Hrycay EG, Bandiera SM. Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer. *Adv Pharmacol*. 2015 Jan 1;74:35–84.
 38. Maggi J, Miller G. Chapter 11 - Cytokines in liver, biliary, and pancreatic disease. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition*. Elsevier; 2017. p. 188-200.e3.
 39. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007 Jun 28;447(7148):1116–20.
 40. Kiran S, Kumar V, Kumar S, Price RL, Singh UP. Adipocyte, Immune Cells, and miRNA Crosstalk: A Novel Regulator of Metabolic Dysfunction and Obesity. *Cells*. 2021;10(5):1004.
 41. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013 Jan 1;93(1):1–21.
 42. Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:305–26.
 43. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013 Jan 1;93(1):1–21.
 44. Tang QQ, Lane MD. Adipogenesis: from stem cell to adipocyte. *Annu Rev Biochem*. 2012 Jul;81:715–36.
 45. Khan F, Khan H, Khan A, Yamasaki M, Moustaid-Moussa N, Al-Harrasi A, et al. Autophagy in adipogenesis: Molecular mechanisms and regulation by bioactive compounds. Vol. 155, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson; 2022. p. 113715.
 46. Tang QQ, Zhang JW, Lane MD. Sequential gene promoter interactions by C/EBPβ, C/EBPα, and PPARγ during adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 May 21;318(1):213–8.
 47. Soussi H, Clément K, Dugail I. Adipose tissue autophagy status in obesity: Expression and flux—two faces of the picture. *Autophagy*. 2016;12(3):588–9.
 48. Chang E, Kim CY. Natural Products and Obesity: A Focus on the Regulation of Mitotic Clonal Expansion during Adipogenesis. *Molecules*. 2019;24(6).
 49. Marti A, Martínez-González MA, Martínez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc*. 2008 Feb;67(1):1–8.
 50. 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):1000324.