Lo último en investigación básica y traslacional en obesidad, a debate en la Reunión Nacional de la SEEDO

La teoría de la expansibilidad del tejido adiposo o cómo explicar muchas incógnitas cruciales en obesidad

- *Una 'capacidad de expansión' limitada del tejido adiposo estaría detrás del desarrollo de muchas complicaciones asociadas a la obesidad y que, por ejemplo, incluso un aumento de peso moderado pueda desencadenar graves trastornos metabólicos*

- *El tejido adiposo no es sólo 'grasa', sino un órgano altamente adaptable cuya función principal es almacenar de forma segura el exceso de energía; cuando el tejido adiposo está sano y flexible tiene un efecto protector, que se pierde cuando se sobrecarga, inflama o fibrosa*

- *El tejido adiposo se comunica con el hígado, el corazón, los músculos e incluso el cerebro a través de hormonas, metabolitos y señales inflamatorias*

- *Se están desarrollando estrategias innovadoras que actúan directamente sobre la plasticidad del tejido adiposo y la comunicación interorgánica*

- *Se han presentado importantes hallazgos sobre la conexión de la obesidad, la enfermedad hepática metabólica y la diabetes tipo 2*

Toledo, 22 de noviembre.- La **capacidad de expansión del tejido adiposo**, es decir, la capacidad de los depósitos de grasa para crecer de forma saludable sin inflamarse, fibrosarse ni volverse disfuncionales, ayuda a explicar por qué algunas personas con obesidad se mantienen relativamente sanas metabólicamente, mientras que otras con aumento de peso mucho menores desarrollan diabetes tipo 2, hígado graso o insuficiencia cardíaca**.**

Cuando el tejido adiposo está sano y flexible, nos protege: actúa como un `amortiguador' seguro donde se almacenan las calorías sobrantes. **Cuando se sobrecarga, se inflama o se vuelve fibrótico, pierde esa función protectora**. En ese momento, la grasa se redirige a órganos que no están diseñados para almacenarla (el hígado, el páncreas, el corazón, el músculo esquelético), y es entonces cuando la obesidad se convierte en una enfermedad. Por lo tanto, como detalla el ***Prof. Antonio Vidal-Puig***, catedrático de Nutrición Molecular y Metabolismo de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) e investigador del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, *"el tejido adiposo no sólo acompaña pasivamente a la obesidad, sino que influye activamente en si ésta se traduce en diabetes tipo 2, hígado graso, enfermedad cardiovascular e incluso ciertos trastornos cerebrales y del estado de ánimo"*.

Su expansibilidad, un factor clave

Obviamente, el exceso de ingesta energética y la reducción de la actividad física son necesarios para que se desarrolle la obesidad, "*pero **lo que determina si ese exceso de energía conlleva complicaciones es hasta qué punto el tejido adiposo puede expandirse de forma saludable"***, explica este experto.

Los depósitos de grasa de algunas personas pueden expandirse notablemente bien: se forman nuevas células adiposas, el suministro de sangre se adapta y la inflamación se mantiene baja; estas personas pueden llegar a tener un sobrepeso considerable, pero mantenerse metabólicamente sanas durante mucho tiempo. Otras tienen una 'capacidad de expansión' limitada: su tejido adiposo se satura, se vuelve hipóxico e inflamado desde el principio; en ellas, incluso un aumento de peso moderado puede desencadenar graves trastornos metabólicos. Por lo tanto, según el Prof. Vidal-Puig, *"**la incapacidad del tejido adiposo para expandirse adecuadamente** no es tanto la causa del aumento de peso en sí, sino **un factor determinante de si la obesidad será benigna o perjudicial**"*.

Prometedor campo de investigación

Cuando el tejido adiposo no puede almacenar más grasa de forma segura, el exceso de lípidos se acumula en otros órganos. Esta lipotoxicidad interfiere con la acción de la insulina en el músculo y el hígado, y daña las células beta pancreáticas que la producen. Al mismo tiempo, el tejido adiposo disfuncional libera patrones anormales de hormonas (adipocinas) y mediadores inflamatorios. Estas señales promueven la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica y alteraciones en el metabolismo lipídico. Con el tiempo, esta **combinación de grasa ectópica y señalización inflamatoria crea el entorno propicio para el desarrollo de la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática y las complicaciones cardiovasculares**. En otras palabras, *"la capacidad de expansión defectuosa del tejido adiposo es uno de los principales vínculos biológicos que conectan el aumento de peso con las enfermedades metabólicas"*, explica el catedrático de la Universidad de Cambridge.

Partiendo de este conocimiento, actualmente existen **tres grande líneas de investigación en este ámbito**. Por un lado, se está avanzado en **diseñar de forma más personalizada las medidas tradicionales frente a la obesidad** (prevención, nutrición, actividad física e intervenciones en el estilo de vida), teniendo en cuenta cómo responden el tejido adiposo y el metabolismo de cada individuo. Por otro, se está profundizando y ampliando el conocimiento sobre **los enfoques farmacológicos y quirúrgicos**, que no solo reducen el peso, sino que también **mejoran la calidad del tejido adiposo**; por ejemplo, se están investigando nuevos fármacos que modifican el apetito y el equilibrio energético, agentes que influyen en la inflamación y la fibrosis del tejido adiposo, o terapias que promueven una distribución de la grasa más saludable. Finalmente, se están evaluando **estrategias más innovadoras que actúan directamente sobre la plasticidad del tejido adiposo y la comunicación interorgánica**: promover el almacenamiento seguro de grasa donde se necesita, reducir la grasa ectópica en órganos vulnerables y modular las señales moleculares que el tejido adiposo transmite.

Un órgano fundamental

Y es que comprender cómo el tejido adiposo se comunica con el hígado, el corazón, los músculos e incluso el cerebro a través de hormonas, metabolitos y señales inflamatorias puede resultar fundamental. "*Conocer bien estas conexiones es clave si queremos pasar de tratar simplemente el 'peso' a **abordar los mecanismos reales que impulsan la enfermedad cardiometabólica***", aclara el Prof. Vidal-Puig.

El tejido adiposo se considera **un órgano altamente adaptable**, con múltiples funciones e implicaciones, incluso en el cerebro. **Es un órgano endocrino, inmunitario y metabólico a la vez**. Detecta el estado nutricional y envía señales al cerebro sobre las reservas de energía, regula el apetito y el gasto energético, y produce hormonas y citocinas que influyen en casi todos los órganos.

Interactoma tisular y obesidad

Al margen de estas prometedoras investigaciones, en esta Reunión también se ha puesto el foco en otros ámbitos de la investigación básica y traslacional que ofrecen grandes esperanzas. En concreto, la ***Dra. Irma García Martínez***, del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (Madrid) y el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, ha incidido en la lipotoxicidad que se produce en los hepatocitos cargados de grasa en estados de obesidad y enfermedad hepática metabólica, que induce la liberación de vesículas cargadas con especies lipídicas dañinas que impactan negativamente tanto en las células del propio hígado como en el páncreas.

Los órganos que participan en el control metabólico responden a los estímulos externos y son capaces de secretar moléculas que pueden actuar de manera autocrina, paracrina o endocrina. Por ejemplo, además del páncreas, los tejidos adiposos blanco y marrón, el hígado, el músculo esquelético tienen esta capacidad secretora. **En un contexto de obesidad, se producen cambios sustanciales en este complejo secretoma**, de manera que son predominantes las moléculas con efecto negativo en la homeostasis energética. *"Comprender los mecanismos que alteran la plasticidad celular durante la obesidad nos puede ayudar a avanzar en el conocimiento de las bases moleculares de esta patología, así como a encontrar potenciales biomarcadores e identificar aproximaciones terapéuticas"*, ha afirmado esta investigadora.

En estados de obesidad y enfermedad hepática metabólica, las vesículas extracelulares secretadas por los hepatocitos lipotóxicos son rápidamente captadas por los macrófagos del páncreas. Estos se encuentran en el interior o en la periferia de los islotes pancreáticos, y una vez que captan las vesículas desencadenan una respuesta inflamatoria que disminuye la secreción de insulina por las células beta. Por otra parte**, las vesículas son capaces de activar a las células estrelladas pancreáticas**, lo que contribuye al proceso fibrogénico que, junto con la inflamación, agrava el fallo de las células beta.

En este sentido, los estudios presentados en este foro por la Dra. García Martínez podrían tener **utilidad terapéutica en dos direcciones**. Por un lado, *"hemos demostrado que el receptor TLR4 de los macrófagos es el que está implicado en la captación de las vesículas y posterior desencadenamiento de la respuesta inflamatoria; por ello,* ***abordajes terapéuticos basados en el bloqueo específico del TLR4 podrían atenuar el fallo de las células beta"***. Por otro lado, ha continuado explicando, *"la inactivación específica de las células estrelladas pancreáticas podría atenuar la aparición de fibrosis y, por tanto, sus consecuencias en la progresión de la diabetes"*.

Otras líneas de investigación

Estas líneas de investigación se unen a otras muchas que están revolucionando el estudio de la obesidad y sus complicaciones. Como resume la ***Dra. Gema Medina Gómez***, vicepresidenta de la SEEDO y catedrática en Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Rey Juan Carlos, *"las líneas más prometedoras combinan biología molecular del tejido adiposo, neurociencia e interactoma entre los diversos tejidos"*. Igualmente, destaca la investigación en agonistas duales y triples en nuevos fármacos, la epigenética transgeneracional y el estudio del entorno obesogénico. Y también es importante la integración de datos clínicos y sociales, *"que está redefiniendo el abordaje de la obesidad"*.

Para más información/confirmación/gestión entrevistas:
Paco Romero. Telf. 639.64.55.70; pacoromeroperiodista@gmail.com