

Adipozitoak, obesitatea eta osasuna: uste baino erlazio konplexuagoa



ARG: Kurhan/Shutterstock.com

Asko idatzi eta ikertu da obesitatearen inguruan azken hamarkadetan. Garai batean abantaila ebolutibo bat zena (elikagaiak oparo zeudenean energia biltegiratzeko ahalmena), lehen mailako osasun-arazo bihurtu da gaur egungo gizarte sedentario eta gainelikatuan. Izan ere, obesitateak duen arrisku nagusia da berarekin lotzen diren hainbat osasun-arazo eragin ditzakeela, hala nola gibel-esteatosia, diabetesa, zenbait minbizi-mota edo gaixotasun kardiobaskularrak. Komunitate zientifikoak buru-belarri dihardu obesitatearen aurkako behin betiko tratamenduaren bila, baina badira zenbait ikertzaile ondorengo hau proposatu dutenak: "Eta posible balitz obeso eta osasuntsu egotea?"

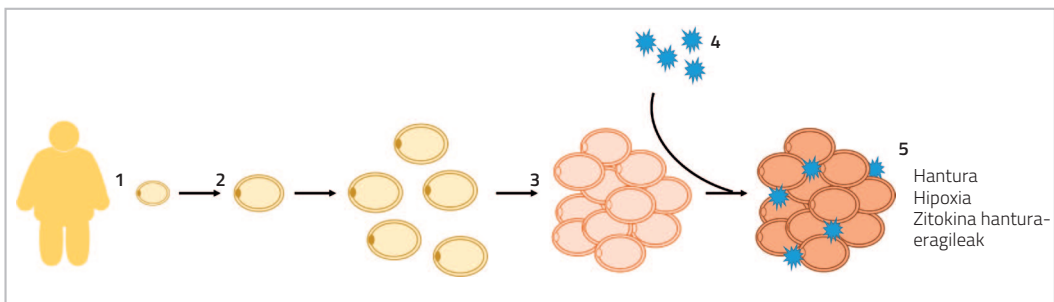
Iñaki Milton LaskibarNutrizioa eta Obesitatea ikerketa taldea (EHU)
CIBEROBN eta BIOARABA Osasun Institutuak**María Puy Portillo Baquedano**Nutrizioa eta Obesitatea ikerketa taldea (EHU)
CIBEROBN eta BIOARABA Osasun Institutuak

Baina has gaitezen hasieratik. Obesitatea gaixotasun kroniko bat da, osasunerako kaltegarria izan daitekeen gehiegizko gantz-metaketa ezaugarri duena. Nahiz eta faktore anitzeko gaixotasuna izan, elikatzeko ohiturak eta ingurumen-faktoreak jotzen dira eragile nagusizat (bizimodu sedentarioa eta gehiegizko energia-ingestioa) [1]. Obesitatea garatzeko, energia-kontsumoaren eta -gastuaren arteko desoreka bat gertatu behar da, eta denboran luzatu. Gehiegizko energia hori gantz-ehunaren unitate funtzionaletan, adipozitoetan, metatzen da triglizerido moduan, bi mekanismoren bidez: adipozitoen hipertrofia (adipozitoak tamainaz handitzen dira energia-soberakinak metatzeko) eta adipozitoen hiperplasia (adipozito-kopurua da handitzen dena). Nahiz eta aspalditik ezagutzen den adipozitoek energia-metaketan zer funtzio betetzen duten, jabetzen hasi baino ez gara egin gantz-ehuneko zelula horiek gorputzeko homeostasi metabolikoaren mantenuan duten garrantziari buruz [2].

Oro har, adipozitoek hipertrofiarako duten gaitasuna helduaroan garatzen den obesitatearekin erlazionatzen da, eta hiperplasia, berriz, haurtzaro eta gaztaroko obesitatearen mekanismo eragileztat jo da. Izan ere, orain dela gutxira arte uste zen gantz-ehun bateko adipozito-kopurua mugatua zela eta konstante mantentzen zela haurtzarotik helduaroraino [3]. Aitzitik, berriki, karraskariekin eginiko ikerketetan ikusi da helduaroan ere adipozito berriak sortzen direla energia gehiegi hartzean.

Adipozito berri horiek heldugabeko adipozitoen desberdintzapenetik sortzen dira, eta gantz-ehunaren hedapenean (hiperplasia) parte hartzen dute [4]. Baina, hori horrela izanik ere, zer zerikusi daukate adipozitoen hipertrofiak eta hiperplasiak osasunarekin?

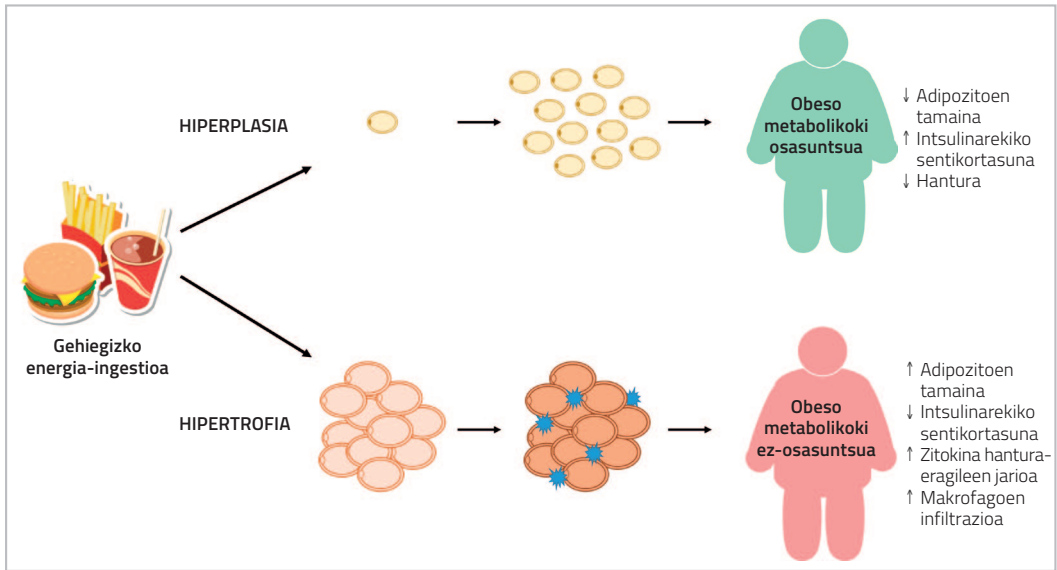
Bada, handia. Adipozitoen hipertrofia gertatzen denean, adipozitoak tamainaz handitzen doaz, hariak eta elkar ukitzera heltzen diren arte. Egoera horretan, oxigenoaren difusioa ere oztopatuta dago, eta adipozitoek hipoxia-egoera bat pairatzen dute [5]. Bestalde, hipertrofiatuak dauden adipozito horietara makrofago hantura-eragileak ere gehitzen dira. Horiek horrela, gantz-ehunak zitokina hantura-eragileak jariatzen ditu odolera, hala nola 6 eta 8 interleukinak (IL-6 eta IL-8), 1 proteina monozito-kimioerakarlea (MCP1) eta α tumore-nekrosiaren faktorea (TNF α) [6]. Prozesu horien guztien ondorioz, maila baxuko hantura kronikoa gertatuko da, zeinak asaldurak eragingo dituen adipozitoen funtzionamendu normalean (1. irudia). Alde batetik, adipozitoen egoera basaleko lipolisia (erreserbako gantzen mobilizazioa) areagotuko da, eta odolera gantz-azido aske gehiago askatuko dira. Gantz-azido aske horiek gantz-ehuna ez den organo eta ehunetan metatuko dira, triglizerido eran (gibel eta giharretan, nagusiki), eta lipotoxizitatea deritzona eragingo. Ikerketa batzuek erakutsi dutenez, intsulinarekiko erresistentzia eta gibel-esteatosia (gibelean gantz gehiegi metatzea) garatzearekin lotzen



1. irudia. Adipozitoen hipertrofia-prozesua. 1) Adipozito normala, 2) adipozito hipertrofiatua, 3) adipozito hipertrofiatuen pilaketa, 4) makrofagoen infiltrazioa adipozito hipertrofiatuetan, 5) adipozitoen hipertrofiaren ondorioak.

dira gantz-azido askeen maila altuagoak [7]. Bestalde, aurrez aipatutako zitokina hantura-eragileen ekoizpenak adipogenesisia oztopatuko du. Horren ondorioz, heldugabeko adipozitoen desberdintza-pena mugatuagoa izango da, eta adipozito berri gutxiago sortuko dira [8]. Gertakari horiek denek

Izan ere, sindrome metabolikoa duten pertsonen gantz-ehuneko adipozitoek hipertrofia, hipoxia eta makrofagoen infiltrazioa dute; eta, bestalde, obeso eta metabolikoki osasuntsu diren pertsonen gantz-ehunean, tamaina txikiagoa eta odol-hodi gehiago dituzten adipozitoak deskribatu dira (2. irudia) [2].



2. irudia. Adipozitoen hiperplasia, hipertrofia eta haiek eragindako ondorio metabolikoak.

paragrafo honen hasieran azaltzen den testu-ingurura eramango gaituzte, itxuraz irtenbiderik ez duen gupil zoro batean sartuz.

Adipozitoen hiperplasia gertatzen denean, berriz, energia-soberakinak adipozito berrietan metatuko dira, eta hipertrofiatutako adipozito gutxiago egongo dira. Ondorioz, hantura-eragileak diren zitokinen jarioa ere murriztu egingo da [5]. Bestalde, tamaina txikiagoko adipozitoen sorrera angiogenesiarekin (odol-hodi berrien sorrera) erlazionatu da, zeinak adipozitoen hipoxia eta harekin erlazionatutako gantz-ehunaren hantura ekidingo dituen [9]. Horren harira, ikusi da gantz-ehuneko adipogenesi muga-gabea genetikoki eragin zaien saguak metabolikoki osasuntsuak direla gizentze-dietekin elikatzen direnean. Gizakietan ere antzeko zerbaite aurkitu da.

Beraz, arazoaren konponbide bat izan liteke obeso dauden pertsonen adipogenesisia eragitea. Horrela, pertsona horiek adipozito txikiagoak garatuko litzukete, eta, ondorioz, gaixotasun metabolikoak pairatzeko arrisku txikiagoa izango lukete.

Zoritxarrez, gauza ez da horren sinplea. Izan ere, gantz-ehunaren arabera, bertan aurkitu daitezkeen adipozitoak ezberdinak izango dira. Adibidez, erraie-tako gantz-ehuna hipertrofia bidez handitzen da, eta larruazal azpiko gantz-ehunak, bestalde, hiperplasiarako joera du. Gainera, ezberdinak dira ere gantz-gordailuek adipogenesirako duten gaitasuna eta hori induzitzen duten estimuluak [2]. Karraskariekin egin diren ikerlanetan ikusi da genetikoki eragindako adipogenesiaren aktibazioak tamaina txikiagoko adipozitoen garapena eragiten duela andui trans-

genikoetan (gorputzeko gantz-edukian eta pisuan eragin gabe), eta metabolikoki osasuntsuago bihurtzen direla [7]. Gizakietan, berriz, mota horretako lanik egin ez den arren, antzeko zerbait deskribatu da 2 motako diabetesaren tratamendurako erabiltzen den tiazolidinediona (TZD) botikarekin. Izan ere, botika horrek diabetesa hobetzeaz gain gantz-ehuna handitzea, bertako adipozitoen tamaina txikiagotzea eta zitokina hantura-eragileen jarioa murriztea eragiten ditu. Animaliekin ez bezala, botika horiek eragiten duten hobekuntza metabolikoa gorputz-pisua handiagotzearekin batera gertatzen da [10]. Hala ere, oraindik ikusteko dago ea posible den gizaki helduetan adipogenesia eragitea, gorputz-pisuan edo beste prozesu metabolikoetan efektu kaltegarriak eragin gabe. Testuinguru horretan nabarmendu behar da egundaino adipogenesiaren inguruan eginiko ikerlan asko adipogenesia bera inhibitzen bideratu direla. Izan ere, obesitatea tratatzeko egokiak izan daitezkeen molekula eta konposatuak probatzerakoan, horiek adipogenesia inhibitzen duten gaitasuna aztertzen da. Eta, egia esan, hori egiteak badu bere zentzua: adipozito gutxiago sortzen badira gantz-ehunaren hedapena (eta, ondorioz, obesitatea) oztopatu da.

Ikus daitekeenez, badirudi oraindik bide luzea gertatzen dela obesitatearen tratamendu farmakologiko eraginkorra lortzeko. Nahiz eta metabolikoki osasuntsua den obesoaren kontzeptua itxura batean erakargarria (eta zentzuzkoa) izan, ikertzaileen artean ez dago erabateko adostasunik egoera horrek osasunean izan ditzakeen ondorioen inguruan. Anatomikoki ezberdinak diren gantz-ehunen garapena ondo ulertzea lagungarria izan daiteke pertsona obesoan gorputzeko gantz-banaketa edo gantz-ehunaren funtzionamendua aldatzeko. Hala ere, oraindik argi dagoen gauza bakarra da prebentzioa dela obesitateari aurre egiteko esku-hartze eraginkorrena. ●

Bibliografia

- [1] Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH: Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003, 83:276-288.
- [2] Vishvanath L, Gupta RK: Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J Clin Invest* 2019, 129:4022-4031.
- [3] Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, et al: Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008, 453:783-787.
- [4] Vishvanath L, MacPherson KA, Hepler C, Wang QA, Shao M, Spurgin SB, Wang MY, Kusminski CM, Morley TS, Gupta RK: Pdgfr + Mural Preadipocytes Contribute to Adipocyte Hyperplasia Induced by High-Fat-Diet Feeding and Prolonged Cold Exposure in Adult Mice. *Cell Metab* 2016, 23:350-359.
- [5] Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C: Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* 2019, 20.
- [6] Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG, Levin M, Sjögren A, Rudemo M, Lystig TC, et al: Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006, 20:1540-1542.
- [7] Ghaben AL, Scherer PE: Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019, 20:242-258.
- [8] Gustafson B, Smith U: Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem* 2006, 281:9507-9516.
- [9] Sun K, Wernstedt Asterholm I, Kusminski CM, Bueno AC, Wang ZV, Pollard JW, Brekken RA, Scherer PE: Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109:5874-5879.
- [10] Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A: Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia* 2016, 59:1075-1088.