

Implicaciones fisiopatológicas entre inflamación crónica y el desarrollo de diabetes y obesidad

Antonio González-Chávez,* Sandra Elizondo-Argueta,** Gabriela Gutiérrez-Reyes,***
José Israel León-Pedroza*

Resumen

Las diferentes teorías sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de enfermedades metabólicas y sus complicaciones confluyen en la presencia etiológica de un estado proinflamatorio crónico. En la actualidad, la inflamación crónica es el mecanismo fisiopatológico central involucrado en la génesis de las enfermedades metabólicas; las múltiples interacciones entre el sistema inmunitario, el tejido adiposo, la pared vascular y el páncreas son los temas por tratar en esta revisión, en la que se abordan los aspectos intracelulares y moleculares que pueden llegar a ser blancos de la nueva terapéutica, toda vez que conducen a estados proinflamatorio, protrombótico y proapoptótico que permiten el daño endotelial, el desarrollo de aterosclerosis y, consecuentemente, la enfermedad cardiovascular. Los múltiples procesos inmunopatológicos vinculados con la etiología y fisiopatología de las diferentes enfermedades crónicas no transmisibles están en proceso de ser completamente dilucidados, lo cual permitirá el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos.

Palabras clave: Inflamación crónica, diabetes, obesidad, inmunidad innata.

Abstract

The different theories about the mechanisms involved in the development of metabolic disease and its complications converge in the presence of an etiologic chronic pro-inflammatory state. Chronic inflammation is, at present, the central pathophysiological mechanism involved in the genesis of metabolic diseases. The multiple interactions between the immune system, adipose tissue, the vascular wall and the pancreas are the issues addressed in this review, focusing on specific intracellular and molecular aspects that may become new therapeutic targets. These lead to a proinflammatory, prothrombotic state as well as to proapoptotic endothelial damage that allows the development of atherosclerosis and, consequently, cardiovascular disease. The multiple immunopathological processes associated with the etiology and pathophysiology of different chronic diseases is still in the process of being fully elucidated, allowing the development of new therapeutic targets.

Key words: Chronic inflammation, diabetes, obesity, innate immunity.

* Unidad 308, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D. F.

** Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina-Armada de México, México, D. F.

*** Laboratorio HIPAM, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.

Correspondencia:

Antonio González-Chávez.

Unidad 308, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06726 México D. F.
Tel.: (55) 1278 9200, extensión 1264.

E-mail: antglez51@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 09-09-2010

Aceptado para publicación: 11-10-2010

Introducción

En la actualidad, las diferentes teorías sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de enfermedades metabólicas y sus complicaciones confluyen en la existencia de un estado proinflamatorio crónico, en el cual las alteraciones metabólicas son elementos que interactúan con el sistema inmunológico y alteran así diferentes vías antiinflamatorias, antitrombóticas y antiapoptóticas. La comprensión de estos procesos permite un mejor acercamiento terapéutico al paciente y potencia el desarrollo de nuevos objetivos de tratamiento. En esta breve revisión se hace referencia a los principales componentes de estas vías y a sus interacciones; asimismo, se explica cómo es que un proceso que normal-

mente beneficia al organismo puede llegar a ser total y absolutamente contrario a su objetivo inicial.

La inflamación y su traducción clínica

La inflamación (del latín *inflammatio*: encender, hacer fuego) es una forma de respuesta del organismo ante una agresión del medio. Desde épocas que datan del año 3000 a. C. los egipcios ya describían los datos clínicos relacionados con este proceso. Posteriormente, escritos de Hipócrates, Galeno y Celsius describen los signos cardinales de la inflamación, el quinto fue agregado por Virchow.¹ Éstos son:

- *Tumefacción*: aumento del líquido intersticial y formación de edema.
- *Rubor*: enrojecimiento, que se debe principalmente a los fenómenos de vasodilatación.
- *Calor*: aumento de la temperatura de la zona inflamada. Se debe tanto a la vasodilatación como al incremento del consumo local de oxígeno.
- *Dolor*: aparece como consecuencia de la liberación de sustancias capaces de provocar la activación de los nociceptores como las prostaglandinas. Constituye el primer signo de la llamada *tétrada de Celsius* (integrada por los cuatro signos descritos hasta aquí).
- *Pérdida o disminución de la función*: clásicamente, conocida como el quinto signo de Virchow (en latín *functio laesa*) describe la alteración funcional del órgano o región inflamada.

Inflamación aguda y crónica: de lo clínico a lo molecular

La importancia al hablar de inflamación no radica solo en describir los aspectos clínicos de este fenómeno sino en conocer y entender la interrelación de todos y cada uno de los protagonistas moleculares y celulares de este fenómeno, responsables de las respuestas que al inicio pueden considerarse benéficas pero que al perpetuarse se vuelven en contra del organismo y generan enfermedades crónicas. La comprensión de estos procesos ha llevado, y continuará haciéndolo, al desarrollo de nuevas terapias y nuevos análisis clínicos para estos problemas.

La inflamación puede dividirse en aguda y crónica, según el tipo de estímulo y la efectividad en la respuesta inicial para eliminarlo. Mientras que la inflamación aguda es de instalación inmediata y de corta duración, la inflamación crónica es de duración prolongada y está relacionada con la respuesta dada por los linfocitos y los macrófagos, por la

proliferación de vasos sanguíneos y la disfunción del endotelio, así como por la fibrosis y la destrucción tisular. La inflamación crónica se presenta cuando la inflamación aguda no ha logrado mitigar el estímulo nocivo o cuando la misma respuesta inflamatoria se autoperpetúa.

Existe evidencia a lo largo de las dos últimas décadas en la que se demuestra que las inflamaciones crónica y subclínica son causa y consecuencia de diversas enfermedades con entorno metabólico. Ejemplo de ello es, por antonomasia, el síndrome metabólico en el que incluso se ha propuesto, como parte de su definición, a los valores séricos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), entre otros.^{2,3}

Inflamación y aterosclerosis

La manifestación clínica de mayor morbilidad y mortalidad de las enfermedades metabólicas es la angiopatía aterosclerosa, en la cual existe un fundamento inmunopatológico indiscutible. El inicio de este proceso sucede al someter a estrés a la pared vascular, lo cual promueve la producción de proteoglicanos que se pueden unir y retener partículas de lipoproteínas, con lo que se inicia la aterogénesis. El producto final de ésta es la disfunción endotelial, que consiste en la pérdida de la capacidad de vasorrelajación mediada por el óxido nítrico, el cual es secretado por la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Asimismo, hay un incremento en la adhesividad a las células inflamatorias mediada por el aumento en la expresión de moléculas de adhesión. Durante la iniciación de la aterosclerosis hay transcitosis incrementada de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que se forman en la luz del vaso las estrías grasas, en las cuales se contienen dichas lipoproteínas que al ser separadas del torrente sanguíneo pierden contacto con las sustancias antioxidantes plasmáticas, produciendo su forma oxidada (oxLDL) e induciendo así una respuesta inflamatoria local.⁴ Las oxLDL aumentan la expresión del receptor tipo Toll-4⁵ (*toll-like receptor*; TLR), así como la actividad del factor nuclear kappa beta (NF κ B) y las concentraciones de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) e IL-8. Esto conduce a la activación de los monocitos circulantes lo cual, aunado al aumento de la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1 mediada por la disfunción endotelial, incrementa su capacidad de infiltrar el endotelio vascular. De esta forma durante la aterogénesis:

1. Se reclutan monocitos que posteriormente se diferencian a macrófagos, los cuales se transforman en célu-

- las espumosas por la mala respuesta a las lipoproteínas subendoteliales, especialmente a las oxLDL.⁶
2. Se producen de forma desregulada mediadores inflamatorios, entre los que se encuentran citocinas, quimiocinas, eicosanoides y lípidos como el factor activador de plaquetas (PAF) que perpetúan una respuesta mal adaptativa.
 3. Los macrófagos transformados son incapaces de depurar los detritos y éstos se depositan en la pared vascular.⁷

Lo anterior, aunado a la disfunción endotelial, es el sustento fisiopatológico de la enfermedad aterotrombótica o ateroembólica que se ha convertido en la pandemia de nuestro tiempo.

Iniciación del proceso inflamatorio: los radicales libres

Sin embargo, al hablar de estas interacciones entre inflamación y enfermedades metabólicas surge la pregunta: ¿qué estímulo inicia este proceso inflamatorio crónico? Para responderla se han establecido muchas hipótesis y se han puesto en marcha muchas investigaciones, pero una teoría primordial para fines de la presente revisión es la que establece a los nutrientes exógenos como desencadenantes primarios de esta inflamación. La primera evidencia experimental de esto se obtuvo al demostrar que una dosis de glucosa administrada a sujetos sanos incrementa la generación de especies reactivas del oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS) tanto por los polimorfonucleares como por los monocitos,^{8,9} evento que se logró detener al administrar un inhibidor de NADPH oxidasa.¹⁰ Esta situación se repite al administrar dosis de carga de grasas y también, aunque en menor cuantía, con dosis de proteínas.¹¹ La presencia de estas ROS tiene implicaciones patogénicas al activar vías proinflamatorias en las que intervienen factores de transcripción redoxsensibles, entre ellos el NFκB, el activador de la proteína-1 (AP-1), el factor de crecimiento de respuesta temprana (EGR-1) y, con una progresiva importancia, la proteína de unión de la tiorredoxina. Una vez activados estos factores proinflamatorios inducen a su vez la presencia de citocinas como el TNFα, las metaloproteasas de matriz (MMP) 2 y 9, y el factor tisular. Todo esto inicia un ciclo proinflamatorio, protrombótico y proapoptótico en respuesta al estrés oxidativo el cual, por su parte, genera más radicales libres por la respuesta de macrófagos y linfocitos, lo que da pie al establecimiento de un círculo que se autoperpetúa.^{12,13}

Influencia de las enfermedades crónicas

Hasta ahora hemos considerado la acción de factores proinflamatorios desencadenados por un evento fisiológico: la ingesta de macronutrientes. Pero, ¿qué pasa cuando además hay factores externos simultáneos que influyen en este proceso, como la artritis reumatoide o la resistencia a la insulina, entre muchas otras, en las cuales ya se encuentra activo un proceso inflamatorio crónico?

En la inflamación desencadenada por la hiperglucemia uno de los protagonistas de este proceso es la insulina, hormona pleiotrópica relacionada íntimamente con este vaivén inflamatorio desencadenado, en parte, por el consumo de alimentos.¹⁴ Su acción involucra una serie de cascadas que dependen de la activación o inhibición de su receptor a través de vías de señalización, como la vía del fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K), principal regulador del metabolismo de la glucosa, entre otras muchas funciones; la vía del Ras-mitógeno, la cual involucra la proteína cinasa activada por mitógenos y la proteína cinasa de treonina/serina (MAPK/Akt), ambas moduladoras de la expresión génica de factores de crecimiento y de diferenciación celular. Estas vías confluyen en el sustrato del receptor de la insulina (IRS) que incluye cuatro familias cuya activación permite la fosforilación de los sustratos de tirosina, desencadenando la señalización intracelular. Otro mecanismo por el cual modula su acción la insulina es a través del receptor ISR-4 que fosforila los residuos de tirosina sobre un receptor homólogo (Shc) que se une al receptor de unión (Grb2), así como al receptor de unión de proteína cinasa (Grk2), activando al protooncogen Cbl, el cual a su vez recluta al receptor de insulina y permite la translocación del GLUT-4 independientemente de la actividad de la PI3K. Sin embargo, el ISR-1 se inactiva al fosforilarse en la serina de la posición 307 por interacción de la MAPK o por otros factores que interactúan a este nivel, como el inhibidor beta del NFκB (IκB-β) y la cinasa 1 N-terminal de C-jun (JNK-1) en la vía de la JNK/AP-1; esta última con implicaciones complejas en la función de los macrófagos en su actividad proinflamatoria ante los estímulos nociceptivos externos. Por otro lado, existen otros reguladores negativos de esta vía de la insulina que conducen a una desregulación inflamatoria, como las proteínas supresoras de la señalización de citocinas (Socs): tanto Socs-1 como Socs-3 inducen *per se* inflamación y promueven la degradación de las proteínas del IRS.^{2,15,16}

Moléculas proinflamatorias

Hasta este momento se han comentado a grandes rasgos los mecanismos implicados en la generación de un estado inflamatorio crónico. Las diferentes investigaciones en curso, en pleno desarrollo exponencial, proporcionan cada vez más datos para comprender estas interacciones. A continuación se hará una breve presentación de otros actores de este proceso íntimamente relacionados con lo que aparenta ser el fundamento fisiopatológico de las diferentes alteraciones metabólicas: la resistencia a la insulina.

El TNF α es una citocina proinflamatoria secretada predominantemente por los monocitos y macrófagos que tiene gran actividad sobre el metabolismo lipídico, la coagulación y la función endotelial.¹⁷ Su presencia permite la activación del NF κ B, lo cual se relaciona proporcionalmente con la resistencia a la insulina.¹⁸ Esto en la actualidad cobra especial importancia ya que la obesidad visceral, tan prevalente, incrementa este proceso inflamatorio a través del bloqueo celular de las proteínas IRS-1.^{19,20}

Otros factores implicados, como ya se mencionó, son JNK-1, JNK-2²¹ y la subunidad beta del inhibidor de la cinasa del NF κ B²² (*inhibitor of NF- κ B kinase beta*, I κ B): al activarse (sea cual sea el mecanismo) conducen al desarrollo de alteraciones metabólicas al incrementar la resistencia a la insulina.²³

La enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), localizada en el endotelio, está encargada de producir óxido nítrico, molécula cuya ausencia produce vasoconstricción y favorece la resistencia a la insulina. Tanto los ácidos grasos libres como las citocinas inflamatorias y el estrés oxidativo inactivan a la iNOS, lo cual reduce la actividad de IRS-1 y Akt.²⁴⁻²⁷

Otro aspecto importante en el papel de la inflamación crónica es la participación de los macrófagos, predominantemente los que se encuentran en el tejido adiposo, adyacentes a los adipocitos. De acuerdo con los resultados de las investigaciones actuales, estos macrófagos permiten la delección de I κ B en las células mieloides, lo cual permite mayor sensibilidad a la insulina. Los macrófagos son atraídos por la MCP-1 y su receptor, llamado receptor de quimiocina-2,²⁸ los cuales se encuentran en las células endoteliales y perpetúan el ciclo inflamatorio al atraer mayor cantidad de monocitos a los tejidos inflamados.^{29,30} Por esta razón se han establecido como blancos potenciales para los nuevos enfoques terapéuticos tanto los macrófagos como las quimiocinas mencionadas.

También en los macrófagos se encuentra el receptor gamma activador de la proliferación de los peroxisomas (PPAR γ), que regula en forma negativa todo este complejo inflamatorio mediante la represión de genes;³¹ es un importante regulador del *scavenger receptor* CD 36 y con ello

cobra un papel relevante en la formación de la estria grasa. Otra de sus actividades es regular la sintasa de óxido nítrico, la gelatinasa B, IL-1 β , IL-6, y TNF α ,³²⁻³⁴ por lo que ostenta actividades antiinflamatorias que convierten al PPAR γ en un atractivo objetivo terapéutico. Además, su actividad también implica la inhibición de la expresión del receptor de quimiocina-2, con lo que disminuye al reclutamiento de monocitos/macrófagos hacia la pared vascular. Por otro lado, también tiene inferencia directa en el control de la expresión del LXR α , un receptor hepático nuclear que controla la expresión de genes que incluyen la proteína de casete de unión a ATP-1 (*adenosine triphosphate-binding cassette protein-1*), proteína relacionada con el control de la apolipoproteína A1 (Apo-A1) y que media el flujo de colesterol en forma de lipoproteínas de alta densidad (HDL).³⁵

Los TLR son una familia de receptores cuya función se encuentra encaminada a la actividad en contra de agentes infecciosos, ya que reconocen ciertos componentes de bacterias y virus y desencadenan la actividad del sistema inmunitario.³⁶ Sin embargo, recientemente han emergido como parte importante en el desarrollo de la aterosclerosis.³⁷ Se han descrito 11 receptores en los mamíferos, de los cuales los primeros nueve se encuentran en los humanos. En particular TLR-4 tiene afinidad ante los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas y activa así las vías de señalización proinflamatoria I κ B/NF κ B y JNK/AP-1, culminando en la expresión de las diferentes citocinas inflamatorias; sin embargo, también se observa su unión a nivel interno a ligandos que incluyen a las lipoproteínas de baja densidad mínimamente modificadas (*minimally modified low density lipoprotein*)³⁸ y a la proteína de choque térmico-60 (*heat shock protein*, HSP). Esta última es una proteína altamente conservada en la evolución que se expresa tanto al estar sometida la célula a un constante estrés como al exponerse al oxLDL, iniciando así la activación del sistema autoinmunitario y de un estado proinflamatorio.³⁹ HSP-60 y HSP-70 son proteínas consideradas como ligandos endógenos de TLR-2 que una vez activadas inducen el desarrollo de aterosclerosis mediante el daño endotelial mediado por IL-6, IL-8 y MCP1. Esta asociación entre los TLR y el desarrollo de aterosclerosis deja a la luz la posibilidad de que estén involucrados agentes infecciosos, como por ejemplo la asociación de *Chlamydia pneumoniae*, mediante evidencia serológica e histopatológica, con las placas ateromatosas.^{40,41}

Papel del tejido adiposo y la leptina

La obesidad consiste en una desregulación del tejido adiposo, órgano endocrino que secreta adiponectinas, algunas de las cuales tienen un papel en la generación del estado proinflamatorio. La leptina tiene una función fundamental

en la conexión entre el estado nutricional y la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. La leptina modula la activación y proliferación de linfocitos T, tiene efectos antiapoptóticos en el linfocito T, activa a los polimorfonucleares, promueve la quimiotaxis de los neutrófilos, potencia la producción de citocinas como las IL-2, IL-12 e INF γ , estimula la respuesta Th1 al inhibir a IL-10 e IL-4, y estimula la proliferación de monocitos y que estos produzcan IL-6 y TNF α , todo lo cual estimula el ambiente proinflamatorio.⁴²

Inflamasoma y tioredoxina

Otro actor aún en proceso de estudio para explicar todas estas interacciones entre los procesos inflamatorios y el desarrollo de alteraciones metabólicas es el inflamosoma,⁴³ el cual implica a la familia 3 del receptor tipo Nod, que contiene dominio de pirina (*nod-like receptor family, pyrin domain containing-3*, NLRP3) uno de los principales reguladores de la inmunidad innata, y a la proteína interactuante con tioredoxina⁴⁴ (*thioredoxin-interacting-protein*, TxNIP) una de las proteínas relacionadas con el estado redox y con la resistencia a la insulina. La importancia de esta vía proinflamatoria radica, además de sus potenciales implicaciones terapéuticas, en sus múltiples activadores, que van desde partículas como ROS hasta endotoxinas y activadores de los canales de potasio, aunque estos últimos, a diferencia de la TxNIP, no interactúan directamente con el inflamosoma. Si bien actualmente se reconocen múltiples acciones de la TxNIP, su primera función conocida fue la de inhibir a la tioredoxina (TRX) y ser, por tanto, promotora en la generación de ROS. Las mutaciones de la TxNIP se han relacionado con hipertrigliceridemia. Cuando la TxNIP se encuentra activa en las células β del páncreas es infrarregulada por la insulina.

Por otro lado, la presencia de hiperglucemia indica la generación de ROS, lo cual dispara en el páncreas la activación de NADPH oxidasa que actúa como amortiguador del estrés oxidativo intracelular, al fungir el NADPH como aceptor de electrones. A su vez, el sistema de la NADPH activa a la tioredoxina reductasa, que reduce a la tioredoxina, lo cual provoca que se una a la TxNIP. El efecto final es la activación NLRP3 con la sucesiva producción y maduración de IL-1 β , con lo cual se activa NLRP3 y su interacción con TxNIP, iniciándose así la secreción de IL-1 β cuyo efecto final es la generación de insulinitis que perpetúa la hiperglucemia y el estado inflamatorio. La IL-1 β se traduce, además, en respuesta a diferentes estímulos entre los que se encuentran toxinas bacterianas y patrones moleculares asociados con patógenos, así como por algunas señales marcadoras de estrés celular como las concentraciones mínimas de ROS. Las ROS, además, inducen cambios conformacionales en proteínas aún no identificadas que subsecuentemente ac-

tivan al inflamosoma. Por otro lado, la TxNIP también se sobreexpresa en macrófagos como respuesta a ciertos factores externos e interviene en la activación de los linfocitos citocidas naturales y de las células dendríticas.^{44,45}

La importancia de esta vía proinflamatoria radica en que la unión de la tioredoxina con la TxNIP activa a la JNK, lo cual favorece la formación de apoptosoma y, por ende, de insulinitis. En las células β la regulación en la expresión de TxNIP es mediada por la insulina, y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se observa una sobreexpresión de dicha proteína, especialmente en las células pancreáticas, mediada por un elemento promotor de respuesta a carbohidratos conocido como factor de transcripción MondoA:Mlx. La presencia del complejo TXNIP-NLRP3 o inflamosoma secundario a la hiperglucemia y de otros activadores como ROS, estrés oxidativo y respuesta celular secundaria a la activación de la respuesta inmune conlleva a la producción y secreción de IL-1 β desde las células pancreáticas. Así, es comprensible que las líneas actuales de investigación mantengan un gran interés sobre el estado inflamatorio crónico que subyace en el paciente con diabetes.⁴⁶

Aspectos intracelulares

Otro aspecto de gran importancia al considerar la inflamación crónica es la afectación intracelular que se produce por la activación de las vías proinflamatorias consideradas hasta este momento. Los organelos más estudiados en esta línea son la mitocondria y el retículo endoplásmico, que participan en la síntesis, transporte y liberación de proteínas y en el metabolismo de lípidos y glucosa. Las células especializadas del organismo modifican su retículo endoplásmico para cumplir con sus objetivos según sus demandas de síntesis proteica.⁴⁷ Una de las funciones del retículo endoplásmico es determinar la biodisponibilidad de la glucosa mediante la producción de enzimas que determinan su metabolismo y el desarrollo de respuestas adaptativas como la sobreproducción de *proteínas desdobladas* (*unfolded proteins response*), a través de las cuales se activa la respuesta inflamatoria celular y desencadena la activación de la vía del JNK, I κ B/NF κ B y ROS. El estrés del retículo endoplásmico estimula la activación de tres receptores: cinasa de retículo endoplásmico semejante a la cinasa de proteína dependiente de ARN, el factor-6 de transcripción activado y la enzima-1 que requiere, todos ellos involucrados en la respuesta de las proteínas desdobladas. Si esta respuesta es suficiente puede promover la supervivencia de la célula, de lo contrario se presenta muerte celular.^{48,49}

Por otro lado, el estrés del retículo endoplásmico activa al JNK, el cual fosforila a una familia de proteínas llamada Bcl-2, suprimiendo así sus efectos antiapoptóticos; asimismo,

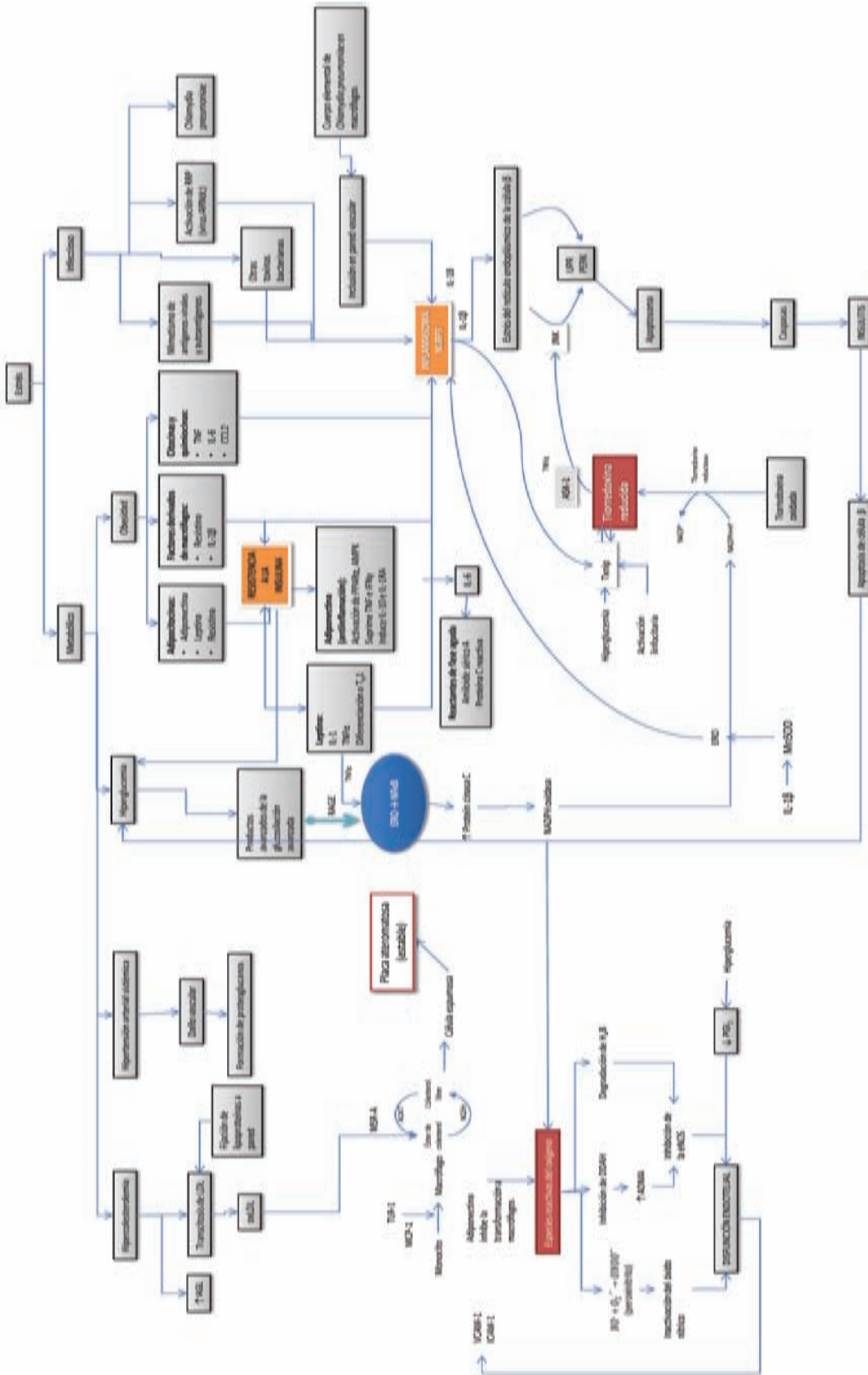


Figura 1. Visión integradora del proceso inflamatorio crónico y su interacción con los diferentes procesos metabólicos, la actividad del sistema inmunitario, el tejido adiposo, la pared vascular y el páncreas. TLR-1 = receptor *tol-like* 1, MCP-1 = proteína quimiotáctica de monocitos 1, ACAT = acil-coenzima A colesterol acetil transferasa, NCEH = neutral colesterol-éster hidrolasa, MSR-A = receptor *scavenger* de macrófagos, RRP = receptores de reconocimiento de patrón, ARNdc = ácido ribonucleico de doble cadena, TNF = factor de necrosis tumoral, IL = interleucina, CCL2 = ligando de CC-quimiocina 2, PPAR = receptor activado proliferador de peroxisoma, AMPK = cinasa de proteína activada por AMP, IFN = interferón, IL-1RA = antagonista del receptor de IL-1, JNK = c-JUN N-terminal cinasa, LDL = lipoproteínas de baja densidad, oxLDL = LDL oxidadas, VCAM-1 = molécula de adhesión vascular celular 1, ICAM-1 = molécula de adhesión intracelular, DDAH = dimetilarginina dimetilaminohidrolasa, ADMA = dimetilarginina asimétrica, H4B = tetrahidrobiopterina, eNOS = sintasa de óxido nítrico endotelial, RAGE = receptor para productos avanzados de glucosilación oxidada, ERO = especies reactivas del oxígeno, NADPH = niacin adenin dicitinamida fosfato reducido, Txnip = proteína fijadora de tioredoxina, ASK = apoptosis *signal* cinasa, NLRP3 = familia de receptor similar a NOD que contiene dominio de pirina 3, MnSOD = superóxido dismutasa dependiente de manganeso.

libera del citoesqueleto a la proteína BH3 al fosforilarla, lo que activa las propiedades apoptóticas de las proteínas Bax y Bak e induce, de esta forma, la apoptosis de la célula beta.⁵⁰

Insulinitis

Considerar el daño celular a la célula beta secundario a estos procesos inflamatorios nos obliga a abordar otro fenómeno que, dadas sus implicaciones patogénicas y terapéuticas, es de suma importancia: la insulinitis.

En general, las células responden al estrés en formas diferentes que varían desde la activación de vías para su supervivencia hasta el inicio de una muerte programada, en su afán de eliminar las células dañadas que pueden desarrollar una deficiencia en el órgano afectado.

En las células β del páncreas, la hiperglucemia genera estrés del retículo endoplásmico al inducir una hiperinsulinemia sostenida. Tanto el estrés oxidativo, con las grandes cantidades de ROS y la generación de citocinas inflamatorias (como IL-1 β , TNF α , IFN γ), así como el estrés del retículo endoplásmico llevan, tarde o temprano, a la falla en la función de las células β con la consecuente deficiencia de insulina. Por otro lado, la apoptosis de la célula β favorece un estado crónico de inflamación generado por las citocinas inflamatorias liberadas por los macrófagos. La IL-1 β induce a la enzima superóxido dismutasa dependiente de manganeso (MnSOD), con lo que se incrementa la conversión de O₂ en H₂O₂ dentro de la mitocondria, incrementando de esta forma la toxicidad para la célula β . La excesiva producción de ROS intracelulares afecta en forma primaria a la mitocondria, que se considera la desencadenante estrella de todo este proceso de enfermedad.^{50,51} (figura 1).

Conclusiones

La respuesta celular al estrés metabólico, mediada por la mitocondria y el retículo endoplásmico, así como la respuesta inmunitaria a la agresión del medio, son mecanismos fisiológicos de defensa. Sin embargo, los factores de riesgo metabólico conocidos son elementos que interactúan con el sistema inmunitario; el resultado es un proceso inflamatorio desencadenado principalmente por los ROS que, al perpetuarse, resulta nocivo. Por lo tanto, es prioridad para el médico el estudio de estos procesos que al encontrarse en un estado hiperfuncional conducen a la generación de citocinas proinflamatorias y cuyo desenlace es la aterosclerosis con toda su gama de manifestaciones clínicas.

El estrés oxidativo y metabólico desencadenado por el consumo de nutrientes calóricos puede conducir, por todos

los mecanismos explicados, a insulinitis y apoptosis de la célula beta. Actualmente los múltiples procesos inmunopatológicos están aún en vías de ser completamente dilucidados, lo cual permitirá el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos con objetivo de disminuir la cascada proinflamatoria. Eventuales ejemplos de estos blancos son los antagonistas del receptor de IL-1 β , los antagonistas del receptor *toll-like* y la tioredoxina misma. Asimismo, se ha estudiado el potencial terapéutico de la inmunización activa y pasiva contra moléculas que desencadenan el proceso inflamatorio endotelial, como las oxLDL.

De entre todos los acercamientos terapéuticos los antagonistas de IL-1 β parecen cobrar especial importancia, dado el papel que esta citocina relacionada con el inflamosoma tiene en la insulinitis. De cualquier forma, estos estudios teóricos son el sustento para el desarrollo de la terapéutica más dirigida, más efectiva y con menores efectos colaterales que esperamos tener pronto disponible para los pacientes.

Referencias

1. Rocha e Silva M. A brief survey of the history of inflammation. *Inflamm Res* 1978;8:45-49.
2. Devaraj S, Rosenson R, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metabol Clin* 2004;33:431-453.
3. González CA, Malanco HL, Sánchez ZM, Elizondo AS, Navarro ZJ, Rosillo RS. Inflamación y resistencia a la insulina: mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:71-82.
4. Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;201:17-32.
5. Monaco C, Gregan SM, Navin TJ, Foxwell BM, Davies AH, Feldmann M. Toll-like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:2462-2469.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
7. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10:36-46.
8. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-2973.
9. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1145-1450.
10. Paravicini TM, Toutz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008;31(suppl 2):S170-180.
11. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75:762-767.
12. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycaemia on endo-

- thelial dysfunction and oxidative stress generation. *Circulation* 2002;106:1211-1218.
13. Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, Dhindsa S, Kim SS. Macro-nutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. *Exp Mol Med* 2010;42:245-253.
 14. González-Chávez A, Lavallo-González FJ, Elizondo-Argueta S. Conceptos actuales, criterios diagnósticos y algunas consideraciones sobre la fisiopatología del síndrome metabólico. En: González-Chávez A, Lavallo-González FJ, Ríos-González JJ, eds. *Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular. Libro 2 con Aplicaciones a la Práctica Clínica*. México: Intersistemas; 2006. pp. 7-21.
 15. Mathiew P, Pibarot P, Després JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vasc Risk Man* 2006;2:285-302.
 16. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149:33-45.
 17. Liby P, Okamoto Y. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-220.
 18. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
 19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;44:860-867.
 20. Hesameddin S, Ali Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:38-44.
 21. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333-340.
 22. Arkan MC. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-198.
 23. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS* 2008;582:97-105.
 24. Hartge M, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:551-560.
 25. Hsueh W, Lyon C, Quiñones M. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004;117:235-241.
 26. Hartge MM, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:551-560.
 27. González MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003;115:99-106.
 28. Weisberg SP. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006;116:115-124.
 29. Kanda H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006;116:1494-1505.
 30. Ikeoka D, Mader JK, Pieber. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:116-121.
 31. Semple RK, Chatterjee KK. PPAR γ and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006;116:581-589.
 32. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor γ and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:386-395.
 33. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR γ , PPAR α and their combination. *Diabetes* 2005;54:3358-3370.
 34. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001;7:48-52.
 35. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA 1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001;7:161-171.
 36. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005;17:1-14.
 37. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-3025.
 38. De Kleijn D, Pasterkamp G. Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003;60:58-67.
 39. Geng H, Wang A, Rong G, Zhu B, Deng Y, Chen J, et al. The effects of ox-LDL in human atherosclerosis may be mediated in part via the toll-like receptor 4 pathway. *Mol Cell Biochem* 2010;342:201-206.
 40. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-986.
 41. Blanchard T, Bailey R, Holland M, Mabey D. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Lancet* 1993;341:825.
 42. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Álvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, et al. Role of leptin in activation of immune cells. *Mediators Inflamm* 2010;2010:1-8.
 43. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signaling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010;10:210-215.
 44. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interactive protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010;11:136-141.
 45. Minn AH, Hafele C, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces beta cell apoptosis. *Endocrinology* 2005;146:2397-2405.
 46. Chen J, Saxena G, Mungrue I, Lusis AJ, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein: a critical link between glucose toxicity and beta cell apoptosis. *Diabetes* 2008;57:938-944.
 47. Borradeile NM. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006;47:2726-2737.
 48. Kharroubi I, Ladrrière L, Cardozo A, Dogusan Z, Cnop M, Eizirik D. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic β -cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor κ - β and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology* 2004;145:5087-5096.
 49. Fulda S, Gorman A, Hori O, Smalli A. Cellular stress responses: cell survival and cell death. *Int J Cell Biol* 2010;2010:1-23.
 50. Gregor MF, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48:1905-1914.
 51. Lockshin RA, Zakeri Z. Cell death in health and disease. *J Cell Mol Med* 2007;11:1214-1224.