

Obesidad, inflamación y diabetes

Luis Miguel Miranda-Garduño* y Alfredo Reza-Albarrán

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de mayo de 2007

Aceptado: 24 de mayo de 2007

RESUMEN

La integración de metabolismo e inmunidad bajo condiciones normales es benéfica para mantener la homeostasis, pero puede ser deletérea bajo condiciones de cambio metabólico como en la inmunosupresión característica de la desnutrición. Con el incremento del sobrepeso y la obesidad, nuevos problemas de la intersección del metabolismo e inmunidad han emergido: obesidad asociada a enfermedades inflamatorias, diabetes, hígado graso y aterosclerosis. Existe un alto nivel de coordinación entre las vías metabólica e inflamatoria y destacan en este sentido los macrófagos y los adipocitos en la obesidad. Las señales intracelulares activadas en la respuesta a la inflamación pueden inhibir la señal de la insulina. La pérdida de mediadores o moléculas de señalización inflamatorias previene la resistencia a la insulina. En ausencia de obesidad, una infusión de citocinas inflamatorias o lípidos causa resistencia a la insulina. Entender los mecanismos que conducen de obesidad a inflamación tendrá importantes implicaciones para reducir la morbilidad y mortalidad de la obesidad a través de prevenir su asociación con inflamación.

Palabras clave:

Diabetes, obesidad, inflamación, estrés, resistencia a la insulina

SUMMARY

Integration of metabolism and immunity in normal physiology is beneficial to maintain homeostasis. It can also become deleterious under conditions such as the immunosuppression observed among the malnourished. With the increase of excess weight and obesity, a new set of problems and complications has emerged at the intersection of metabolic activity and immunity. As examples of the latter we find obesity associated with inflammatory diseases, diabetes, fatty liver disease and atherosclerosis. Obesity is characterized by inflammation; there are common factors at the crossroads of inflammation and metabolic disease. Obesity is characterized by an inflammatory response and many inflammatory mediators exhibit expression patterns that interfere with insulin action. The high level of coordination of inflammatory and metabolic pathways is highlighted by the overlapping biology of macrophage and adipocyte function observed in obesity. The intracellular signaling pathways activated by inflammatory and stress responses inhibit insulin signaling and the loss of inflammatory mediators prevents insulin resistance. In the absence of obesity, an infusion of inflammatory cytokines or lipids causes insulin resistance. Understanding the mechanisms leading from obesity to inflammation will have important implications to help reduce the morbidity and mortality associated with obesity by preventing its association with inflammatory disorders.

Key words:

Diabetes, obesity, inflammation, stress, insulin resistance

La supervivencia de organismos multicelulares depende de su habilidad para luchar contra infecciones, reparar el daño y de la habilidad para almacenar energía para el tiempo en que exista baja disponibilidad de nutrientes o se requiera de alta energía. Los sistemas inmune y metabólico son por lo tanto requerimientos básicos en el reino animal, desde organismos como *Drosophila* hasta mamíferos. Las vías metabólicas e inmunes son por tanto cercanas e interdependientes. Muchas hormonas, citocinas, proteínas señaladoras, factores de transcripción y lípidos bioactivos pueden funcionar en ambos roles, metabólico e inmune. Además, algunos usando la misma maquinaria celular y regulando el uno al otro. La respuesta normal inflamatoria requiere del soporte metabólico y la redistribución de la

energía, particularmente la movilización desde los sitios de reserva de lípidos que juegan un papel importante en la lucha contra la infección durante la fase de respuesta aguda. La respuesta inflamatoria básica favorece el estado catabólico y suprime vías anabólicas como la de la insulina.

La integración de metabolismo e inmunidad bajo condiciones normales es benéfica para el mantenimiento de la homeostasis, pero puede ser deletérea bajo condiciones de cambio metabólico como se ejemplifica en la inmunosupresión característica de la desnutrición. Con el incremento del sobrepeso y la obesidad, nuevos problemas y complicaciones de la intersección del metabolismo e inmunidad han emergido, incluyendo la obesidad asociada a enfermedades inflamatorias, diabetes, hígado graso y aterosclerosis.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alfredo A. Reza-Albarrán. Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, 14000 Tlalpan, México D.F., México. Tel.: 5487 0900. Correo electrónico: a_reza_albarran@yahoo.com.mx.

Hay evidencia que indica la interacción cercana entre metabolismo y sistema inmune; entre muchas razones para mantener un peso saludable se tiene al paradigma de que el desequilibrio metabólico conduce a desequilibrio inmune, con desnutrición e inmunosupresión en un lado del espectro, y obesidad e inflamación en el otro.¹ Las citoquinas involucradas provienen tanto del tejido adiposo como de las células del sistema inmune.

En este artículo se discute la asociación molecular y celular entre metabolismo e inflamación, particularmente en el contexto de diabetes y obesidad, destacando mediadores de inflamación, estrés y vías de señalización. Se considera el origen y las razones de la respuesta inflamatoria en la obesidad.

La obesidad es caracterizada por inflamación

Factores entrelazados en inflamación y enfermedad metabólica

La primera molécula que asoció inflamación y obesidad fue el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).² El TNF α es una citocina inflamatoria que se produce fundamentalmente en los macrófagos y en otras células. El TNF y la interleucina-1 (IL1) son dos de las principales citocinas; sus acciones más importantes en la inflamación se derivan de sus efectos sobre el endotelio, leucocitos y fibroblastos e incluyen la inducción de respuestas sistémicas de fase aguda. En el endotelio inducen un espectro de cambios, principalmente regulados al nivel de la transcripción de genes, sobre la síntesis de mediadores químicos, en los que destaca por su efecto en la resistencia a la insulina la IL6.

El TNF es sobreexpresado en tejido adiposo en modelos de obesidad en ratones y es sobreproducido en tejido adiposo y en músculo de humanos obesos.²⁻⁴

En sujetos obesos, las concentraciones en plasma de TNF α , IL6, CRP (proteína C reactiva) y PAI1 (inhibidor del activador de plasminógeno-1) se encuentran elevadas; muchos de los mediadores de inflamación, como IL6, exhiben patrones de expresión que impactan en la acción de la insulina de una manera similar al TNF.^{3,4}

La administración de TNF α recombinante a animales altera la acción de la insulina. La inhibición de la señal del receptor de insulina por mediadores de inflamación es el primer mecanismo por el cual se condiciona resistencia a insulina. La exposición de las células a TNF α inhibe la fosforilación de IRS1 (sustrato del receptor de insulina-1). La inhibición de la fosforilación del IRS y de la habilidad de IRS a unirse al receptor de insulina inhiben la señalización "río abajo" de la insulina; en ratones obesos que carecen de TNF α funcional o de receptores para TNF α , la sensibilidad y acción de la insulina mejoran, por tanto, y particularmente en modelos experimentales es claro que una sobreexpresión de TNF α en tejido adiposo es una importante característica de la obesidad y contribuye significativamente a la resistencia a insulina.⁵ La diabetes y la obesidad se caracterizan por concentraciones elevadas de reactantes de fase

aguda, como IL6. Varios estudios confirman la idea de que en la diabetes mellitus tipo 2 hay un estado de inflamación.^{6,7} Hay evidencias claras de que la inflamación participa de manera importante a través de TNF, IL1, IL6 y otros, en dos problemas de salud pública: diabetes y obesidad.

Estudios transcripcionales han revelado que los genes de la respuesta inflamatoria y estrés se expresan abundantemente en tejido adiposo de animales obesos.

Además de las citocinas inflamatorias que alteran la homeostasis metabólica,^{8,9} existen moléculas que son típicamente de adipocitos y las cuales también tienen funciones metabólicas que pueden regular la respuesta inmune; la leptina es una de tales hormonas y desempeña un importante papel en la inmunidad adaptativa e innata. Los niveles reducidos de leptina pueden ser responsables, por lo menos en parte, de la inmunosupresión asociada con la desnutrición, como lo muestra que la administración de leptina a ratones desnutridos revierte el estado de inmunosupresión.¹⁰

Otra adipocitocina que como la leptina tiene un papel en el metabolismo e inmunidad es la visfatina; dicha molécula tiene una relación directa con la masa de tejido adiposo y también participa en la diferenciación de los linfocitos B, células que también la sintetizan y secretan. Esta adipocitocina puede mimetizar la acción de la insulina al unirse y activar a su receptor y potencialmente puede disminuir los niveles de glucosa en ratones.¹¹ En cambio, la adiponectina tiene una relación inversa en la obesidad y con la edad; sus niveles están reducidos en humanos obesos y su administración a modelos de ratones obesos mejora la acción de la insulina.¹²

La resistina es otra adipocitocina que tiene una relación directa con la masa de tejido adiposo y tiene un papel en la resistencia a la insulina, aunque se requieren estudios adicionales para aclarar su papel en humanos.^{12,13}

Finalmente, los lípidos por sí mismos también participan en la respuesta inflamatoria y en el metabolismo. Niveles elevados de lípidos en plasma son característicos de obesidad, infección y otros estados inflamatorios. La hiperlipidemia característica de la obesidad es responsable en parte de inducir resistencia a insulina y contribuye al desarrollo de aterosclerosis. Es interesante notar que los cambios metabólicos característicos de la fase de respuesta aguda son también proaterogénicos; así, la alteración en el metabolismo de los lípidos que es benéfica en corto plazo para la lucha en contra de infecciones es perjudicial si se mantiene a largo plazo.¹

Inflamación y metabolismo ligados a macrófagos

Existe un alto nivel de coordinación entre las vías metabólica e inflamatoria y destacan en este sentido los macrófagos y los adipocitos en la obesidad. La expresión de genes es muy similar entre ambos tipos celulares. Los macrófagos expresan muchos de los productos génicos del adipocito, tales como PPAR γ y la adipocito/macrófago FABP aP2 (proteína de unión a ácidos grasos que une con gran afinidad múltiples ligandos hidrofóbicos, incluyendo ácidos grasos, eicosanoides y retinoides; se piensa que las FABP facilitan la captación de los ácidos grasos y su posterior transporte intrace-

lular a las organelas subcelulares), mientras que los adipocitos pueden expresar muchas proteínas de macrófago, como TNF α , IL6 y MMP (matriz metaloproteínasa).¹⁴ La capacidad funcional de estas dos células también se sobrepone; los macrófagos pueden tomar las reservas de lípidos y llegar a ser células espumosas en la aterosclerosis. Los preadipocitos pueden bajo algunas condiciones mostrar propiedades fagocíticas y antimicrobianas y es posible que puedan diferenciarse a macrófagos bajo el estímulo y ambiente apropiados; esto sugiere un papel potencial de los preadipocitos en la inmunidad.¹⁵ Más aún, en el tejido adiposo en humanos obesos coexisten macrófagos y adipocitos. El hallazgo de que una característica de la obesidad es la acumulación de macrófagos en grasa visceral agrega otra dimensión al conocimiento del desarrollo de la inflamación en tejido adiposo en obesidad.¹⁶

Los macrófagos del tejido adiposo probablemente contribuyen a la producción de mediadores de inflamación, de manera aislada o con la cooperación de adipocitos.

En términos de respuesta inmune, la interacción entre macrófagos y adipocitos tiene sentido, dado que ambos tipos de células participan en la respuesta inmune innata: macrófagos en el papel de células inmunes destruyen patógenos y liberan citocinas, quimiocinas inflamatorias y adipocitos, liberando lípidos que pueden modular el estado inflamatorio o participar en la neutralización de patógenos.

La distribución de la grasa corporal influye en el riesgo cardiovascular; la distribución androide o del segmento superior se asocia con mayor riesgo que la ginecoide o del segmento inferior, aun ajustando por índice de masa corporal; ello probablemente se debe a la mayor respuesta a estímulo lipolítico (y por ello mayor liberación de ácidos grasos que condicionan resistencia a la insulina) del tejido adiposo visceral. Otro punto importante es la contribución del tejido graso subcutáneo *versus* el visceral en la resistencia a la insulina. Parece ser válida la aseveración de que ambos tipos de grasa contribuyen, uno por su mayor masa global (subcutáneo) y otro por su mayor actividad lipolítica ajustada por unidad de masa de tejido graso (visceral).

Inflamación y resistencia a insulina

La obesidad está asociada con un estado de inflamación crónica de bajo grado, particularmente en la grasa visceral. Las citocinas inflamatorias y los ácidos grasos producen resistencia a la insulina. Las señales intracelulares activadas en respuesta a la inflamación inhiben las vías de señalización de la insulina.

La insulina al unirse a su receptor activa en la cascada "río abajo" a cinasas de MAP; estas mismas cinasas pueden ser activadas de manera independiente de la insulina por agentes externos, como los productos microbianos, o internos, como las citocinas. Al activarse por vías independientes de la insulina, estas proteínas cinasas generan resistencia a la misma (Figura 1).

El receptor de la insulina es miembro de la familia de receptores con actividad intrínseca cinasa de tirosina, y está

situado en la superficie de células que dependen de insulina como hígado, adipocito y músculo; la unión al receptor de insulina estimula su autofosforilación y la de varios sustratos, incluyendo los miembros de la familia de sustratos de receptor de insulina (IRS) (Figura 1). Existen cuatro isoformas de IRS^{17,18} que coordinan múltiples señales a través de la activación de la vía de fosfatidilinositol 3 cinasa y la vía Grb2/Sos→cascada de Ras; esto inicia los eventos "río abajo" de la señal de insulina, que incluyen los de tipo metabólico y los asociados a mitosis y proliferación celular; las cinasas de MAP participan sobre todo en este último tipo de respuesta mencionado y median respuestas celulares que incluyen cambios en la actividad de enzimas metabólicas, en la expresión de genes y en la estructura del citoesqueleto. Las cinasas de MAP incluyen la cinasa aminoterminal Jun (JNK), la cinasa activada por señales extracelulares (ERK) y la cinasa asociada a p85.

La inhibición de la señalización activada por el receptor de insulina por citocinas inflamatorias es el primer mecanismo por el que se produce resistencia a la insulina. La exposición de las células a TNF α o a niveles elevados de ácidos grasos libres inhibe la fosforilación de IRS1; dicha inhibición y la disminución de la unión del receptor de insulina con IRS1 condicionan resistencia a la insulina.

En las células eucariotes hay múltiples vías de cinasas de MAP; éstas pueden ser activadas tanto por la unión de un ligando a un receptor acoplado a proteína G como a un receptor con actividad cinasa de tirosina; estas proteínas son cinasas de serina y treonina que se activan en el citosol en respuesta a señales extracelulares específicas dependientes e independientes de insulina y que pueden ser translocadas al núcleo. Las distintas cinasas de MAP median respuestas celulares específicas, por ejemplo, morfogénesis, muerte celular y respuestas al estrés.

Varias de estas cinasas de serina y treonina son activadas por inflamación o estrés y contribuyen a la inhibición de la señal "río abajo" de la insulina.^{19,20} De nueva cuenta, destaca la interrelación entre las vías metabólica e inmune; éstas son las mismas cinasas, particularmente el inhibidor de la cinasa del factor nuclear kappa B (IKK) y JNK, que son activadas a través del receptor parecido a toll (TLR) en

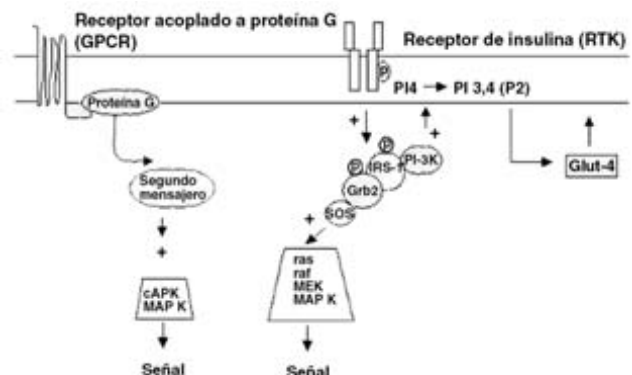


Figura 1. Las proteínas con actividad de cinasas pueden ser activadas por vía de GPCR y TRK.

respuesta a lipopolisacáridos, peptidoglucanos, RNA y otros productos microbianos.

La interrelación entre metabolismo e inmunidad queda ejemplificada en el mayor componente de la inmunidad innata, la serie de células centinela, macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y también las células del epitelio intestinal, endotelio, células de Kupffer en el hígado, adipocitos y otros que actúan como detectores de *intrusos*; receptores de pauta de reconocimiento (PRR) en estas células reconocen estructuras moleculares características de agentes peligrosos. Los PRR más estudiados son la familia de TLR; se conocen al menos 10 TLR; TLR está presente en la superficie celular como receptor transmembrana. TLR4, por ejemplo, reconoce lipopolisacáridos de bacterias gram negativas. Otros receptores de pauta de reconocimiento que se ubican en la superficie de los macrófagos son los SR (receptor scavenger) y el receptor de productos finales de glucosilación avanzada, estos son ampliamente conocidos en su papel en la generación de células espumosas en la aterosclerosis y en la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus 2, respectivamente. La unión al receptor de pauta de reconocimiento activa al factor nuclear kappa B (NF-κB), IKK y JNK, induciendo la respuesta de genes proinflamatorios, especialmente aquellos para citocinas inflamatorias⁷ (Figura 2). A continuación se describe cómo estas moléculas inhiben la señal de la insulina, generando resistencia a sus efectos.

JNK (cinasa amino terminal JUN)

Los tres miembros del grupo de serina/treonina JNK, JNK1, JNK2 y JNK3,²¹ pertenecen a la familia de cinasas de MAP y regulan múltiples actividades en la función y desarrollo celular, en parte por su habilidad en el control de la transcripción de proteínas activadoras de fosforilación (AP1) y que incluyen c-Jun y Jun-B. JNK ha emergido recientemente como un regulador que juega un importante rol en el desarrollo de la resistencia a la insulina en la obesidad.²¹ En respuesta a estímulos tales como estrés en retículo endoplásmico (un concepto que más adelante se describirá con detalle), citocinas y ácidos grasos libres, JNK es activado y

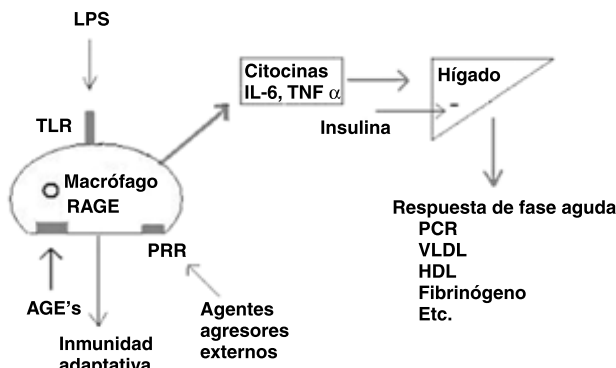


Figura 2. La activación de receptores TLR, PRR y RAGE lleva a la generación de moléculas (IKK, JNK) que modulan la respuesta inflamatoria y generan resistencia a la insulina.

fosforila IRS1 en serina 307, bloqueando la señal “río abajo” e impidiendo la acción de la insulina.²² En obesidad, la actividad de JNK es alta en hígado, músculo y tejido adiposo. La pérdida de JNK1 previene el desarrollo de resistencia a insulina y diabetes en modelos genéticos y dietarios de obesidad en ratones. La acción de JNK1 en animales adultos también produce efectos sistémicos en el metabolismo de la glucosa, lo cual muestra la importancia de esta vía en el hígado. La contribución de la vía de JNK a la resistencia a la insulina en tejido adiposo, músculo y en otros tejidos es actualmente poco clara. Estudios recientes en ratones han demostrado que la inhibición de JNK en diabetes o aterosclerosis podría ser una terapéutica potencialmente viable para estas enfermedades en humanos.²³

PKC (proteína cinasa C) e IKK

Son cinasas inflamatorias que tienen el papel de contrarrestar la acción de la insulina, particularmente en el metabolismo lipídico. Se ha demostrado que la hiperglucemia en diabéticos y la infusión de lípidos aumenta el nivel intracelular de metabolitos de ácidos grasos como el diacilglicerol (DAG) y acil Co-A; este incremento es correlacionado con la activación de PKCθ y el incremento en la fosforilación de IRS1 en serina 307 y disminución de la actividad de fosfatidilinositol-3 (PI3) cinasa; también se ha observado que la subunidad β del receptor de insulina sufre una fosforilación serina-treonina, lo que disminuye la capacidad del receptor de autofosforilarse.²⁴ Las actividades de varias isoformas de PKC que catalizan la fosforilación de serina o de treonina del receptor de la insulina están elevadas en modelos animales de resistencia a la insulina y en los humanos resistentes a la insulina. Aún más, la activación de PKC por la hiperglucemia en la diabetes mellitus tiene consecuencias patológicas importantes que implican a las complicaciones crónicas.²⁵

PKCθ puede interferir con la acción de la insulina al activar otras cinasas de serina/treonina, IKKβ o JNK. IKKβ puede alterar la señal de la insulina a través de al menos dos vías: directamente fosforilar IRS1 en residuos de serina y fosforilar al inhibidor de NF-κB, activando así a NF-κB, un factor de transcripción que entre otros blancos estimula la producción de múltiples mediadores de inflamación, incluyendo TNFα e IL6 (Figura 3). La inhibición de IKKβ en humanos diabéticos con altas dosis de aspirina favorece la señalización de la insulina.²⁶ La activación de IKK en el hígado y células mieloides parece contribuir a la resistencia a la insulina inducida por la obesidad, aunque esta vía no es tan importante en el músculo.²⁷

Otras vías: en adición a las cinasas de serina/treonina, otras vías inflamatorias inducen resistencia a la insulina. Al menos tres miembros de la familia de SOCS (*supresores of cytokine signal*), SOCS1, SOCS3, SOCS6 (supresores de la señal de citocinas), han sido implicados en la inhibición de la señalización de la insulina; estas moléculas parecen producir resistencia a la insulina al impedir la fosforilación de los residuos de tirosina de IRS1 y IRS2.²⁸

En ratones, IRS1 media los efectos de la insulina en el crecimiento celular somático, mientras que IRS2 es esencial

para la homeostasis metabólica. En ratones, la ausencia de IRS1 y de IRS2 conduce a resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La ausencia selectiva de IRS1 en ratones se asocia con retraso en el crecimiento y leve resistencia a la insulina, lo que sugiere que IRS1 no es indispensable en la secreción de insulina pero tiene un papel importante en la función de los receptores de insulina y de IGF1 (factor de crecimiento similar a la insulina-1). La ausencia selectiva de IRS2 causa deterioro en la función beta pancreática y resistencia severa a la insulina, lo que sugiere que IRS2 es importante en la regulación metabólica de la respuesta a la insulina¹⁷ (Figura 1).

Los IRS pueden ser degradados por sistemas que implican a ubiquitininas durante estrés celular. Muchas citocinas proinflamatorias regulan a la alta a supresores de señal de citocinas (SOCS), de los que se incluyen ocho isoformas; estas proteínas se unen a receptores activados de citocinas como parte de un mecanismo de retroalimentación negativa para atenuar la señal de citocinas; varios reportes sugieren que SOCS1, SOCS3 y SOCS6 inhiben la señal de insulina al promover la ubiquitinización y degradación de IRS1 y IRS2.^{28,29}

La inflamación mediada por citocinas puede también inducir a iNOS. La sobreproducción de óxido nítrico contribuye a la resistencia a la insulina en músculo y en la misma célula β del páncreas en la obesidad.^{30,31} La delección de iNOS no modifica el deterioro de la señalización de la insulina en músculo causada por una dieta alta en grasa, por tanto SOCS e iNOS parecen representar dos mecanismos independientes que contribuyen a la resistencia a la insulina.

Regulación de la vía inflamatoria

Lípidos y blanco de los lípidos

El papel de los lípidos en la enfermedad es complejo. Por un lado la hiperlipidemia conduce a una mayor captación de ácidos grasos por el músculo y, por tanto, a una mayor producción de sus metabolitos que estimulan la cascada inflamatoria e inhiben la señal de insulina³² y, por otro, algunas moléculas intracelulares de naturaleza lipídica pueden también ser antiinflamatorias. Los receptores nucleares, PPAR α , γ , y β/δ y LXR α y β son factores de transcripción que regulan la expresión de genes involucrados en la homeostasis metabólica.

Los ligandos del receptor hepático X (LXR) y de la familia de receptores del activador de proliferación peroxisomal (PPAR) son oxisteroles y ácidos grasos, respectivamente, y la activación de estos factores de transcripción inhibe la expresión de genes proinflamatorios en macrófagos y adipocitos en gran parte por la supresión de NF- κ B;^{32,33} la actividad de estos ligandos lipídicos es influida por proteínas de unión de ácidos grasos (FABPs Ap2); los animales en los que se bloqueó en adipocito y macrófago la proteína de unión de ácidos grasos están protegidos contra diabetes tipo 2 y aterosclerosis; los agonistas de LXR inhiben la expresión de mediadores inflamatorios, incluyendo IL6 y óxido nítrico inducible, los cuales también están implicados en la aterosclerosis. Los LXR activados son la clave en la regulación de

transportadores *ATP-binding cassette* (ABC)³⁴ que participan en el transporte reverso de colesterol y, por tanto, potencialmente pueden ser antiaterogénicos.

La función de LXR es también regulada por la inmunidad innata. La inhibición de la activación LXR en macrófagos provoca una mayor acumulación de colesterol y contribuye a los efectos proaterogénicos de la infección; LXR parece ser necesario para la completa respuesta de los macrófagos a la infección. En ausencia de LXR existe una apoptosis acelerada de los macrófagos y aparece una respuesta inapropiada a la infección.

Manipulación farmacológica de la inflamación

En corroboración con la evidencia genética, la pérdida de mediadores o moléculas de señalización inflamatorias en modelos murinos previene la resistencia a la insulina; el blanco farmacológico sobre las vías inflamatorias mejora también la acción de la insulina. Tratamientos efectivos han sido demostrados con inhibidores de las cinasas inflamatorias; los salicilatos promueven la señalización de la insulina al inhibir la cascada de cinasas inflamatorias dentro de la célula.²⁶ A través de la inhibición de IKK y posiblemente de otras cinasas, los salicilatos a dosis muy altas son capaces de mejorar el metabolismo de la glucosa en ratones obesos y humanos diabéticos. El uso de inhibidores de la síntesis o de péptidos inhibidores de JNK mejora la acción de la insulina en ratones obesos y reduce la aterosclerosis en el modelo de ratón deficiente de apoproteína-E (apo-E). Estos resultados demuestran directamente el potencial terapéutico de inhibidores de JNK en diabetes.

Se han producido ligandos sintéticos para las tres isoformas de PPAR y para LXR-, aunque sólo los ligandos de PPAR γ y PPAR α han sido aprobados para su uso clínico. Las tiazolidinedionas (TZD) tienen una alta afinidad por PPAR γ y su uso clínico como agentes sensibilizadores de insulina mejora la acción de insulina por varios mecanismos, incluyendo el metabolismo de los lípidos y la reducción de la producción de mediadores de la inflamación como el TNF α .³⁵ Los ligandos sintéticos de PPAR α son los fibratos usados en el tratamiento de hiperlipidemia; estas drogas parecen trabajar predominantemente por estimulación de la oxidación de ácidos grasos, por ello tienen también acciones antiinflamatorias que contribuyen a sus efectos. Los ligandos de LXR α mejoran el metabolismo de la glucosa en animales de experimentación y está por verse si la supresión de la inflamación contribuye a esta acción.³⁵

El potencial terapéutico de la inhibición de cinasas JNK e IKK genera una fuerte acción anti-diabética porque estos factores integran señales de múltiples mediadores de inflamación. Por otro lado, si un proceso o el mediador más central puede ser identificado, esto puede proporcionar un objetivo aún más atractivo. La vía de estrés del retículo endoplásmico³⁶⁻³⁸ puede ser potencialmente uno de esos mediadores centrales; esta vía es capaz de activar JNK e IKK; la inhibición de la respuesta de estrés del retículo endoplásmico podría

incapacitar potencialmente a estas armas de la respuesta inflamatoria y rescatar la acción de la insulina. Se ha demostrado recientemente que ratones que sobreexpresan la proteína chaperona ORP150³⁸ muestran una reducción del estrés del retículo endoplásmico y una mejora en la acción de la insulina, mientras que la reducción de la expresión de esta molécula en hígado resulta en un incremento del estrés del retículo endoplásmico y resistencia a la insulina.

Origen de la inflamación en la obesidad

Mientras se conocen muchos de los factores que median la resistencia a la acción de insulina, algunas preguntas están aún sin respuesta, por ejemplo, ¿es la inflamación el primer evento ligado a la obesidad con resistencia a la insulina o la respuesta inflamatoria se presenta después de presentarse la resistencia a la insulina?, ¿cómo y por qué el organismo inicia una respuesta inflamatoria en respuesta a obesidad?, ¿la obesidad induce una respuesta inflamatoria, o la inflamación es secundaria a hiperlipidemia o hiperglucemia?

Al revisar los hechos, es claro que la obesidad promueve los estados de inflamación de bajo grado y de resistencia a la insulina. Sin embargo, aun en ausencia de obesidad, en animales de experimentación una infusión de citocinas inflamatorias o lípidos causa resistencia a la insulina. Adicionalmente, en personas con alguna condición inflamatoria crónica existe un alto riesgo de desarrollar diabetes; por ejemplo, cerca de una tercera parte de pacientes con hepatitis crónica C desarrollan diabetes tipo 2; niveles elevados de TNF α están implicados en esta asociación. La artritis reumatoide también predispone al desarrollo de diabetes y particularmente a enfermedad cardiovascular. Finalmente, remover los mediadores inflamatorios o el componente de la vía inflamatoria, tales como TNF α , JNK y IKK, protege contra la resistencia a la insulina en modelos de ratón obeso y en humanos tratados con drogas que tienen sus blancos de

acción en estas vías, tales como los salicilatos, que a dosis muy altas mejoran la sensibilidad a la insulina. Así, la evidencia disponible sugiere fuertemente que la diabetes tipo 2 es una enfermedad inflamatoria y que la inflamación es una causa primaria de resistencia a insulina en la obesidad; la hiperglucemia e hiperlipidemia parecen ser consecuencias.

Pero, ¿cómo empieza la respuesta inflamatoria? Aunque esta pregunta no se puede responder actualmente, sí se puede especular basándose en los datos disponibles. Parece probable que la respuesta inflamatoria inicie en los propios adipocitos; ellos representan las primeras células afectadas por el desarrollo de la obesidad. ¿Cómo puede la expansión del tejido adiposo en la obesidad provocar una respuesta inflamatoria?

Un mecanismo que parece ser de central importancia es la activación de vías inflamatorias por estrés en el retículo endoplásmico ER. La obesidad genera condiciones que incrementan la demanda en el retículo endoplásmico y sobrecarga su capacidad funcional.^{36,37} Esto es particularmente importante en el caso del tejido adiposo, el cual experimenta cambios severos en su arquitectura, incrementando la síntesis de proteínas y de lípidos, perturbando los nutrientes intracelulares y el flujo de energía. En cultivos y en animales intactos, el estrés del retículo endoplásmico conduce a la activación de JNK y de IKK y así contribuye a la resistencia a la insulina.

Un segundo mecanismo que puede ser relevante en el inicio de la inflamación en la obesidad es el estrés oxidativo. El incremento en la captura de glucosa por las células endoteliales del tejido adiposo en condiciones de hiperglucemia causa un exceso de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria, lo cual condiciona daño oxidativo y activa señales de inflamación dentro de la célula endotelial. El daño endotelial en el tejido adiposo causa quimiotaxis de macrófagos y exacerba aún más la inflamación local. La hiperglucemia también estimula la generación de especies reactivas de oxígeno en los adipocitos, con lo cual se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias.^{39,40}

Cuadro I. Acciones de las citocinas y adipocitocinas más importantes involucradas en la inflamación asociadas a la obesidad

Citocina/adipocitocina	Sitio de síntesis	Principales efectos
Adiponectina	Adipocito	Mejora la sensibilidad a la insulina; su nivel en suero correlaciona negativamente con el índice de masa corporal y con la edad.
Leptina	Adipocito	Sus niveles circulantes son proporcionales a la masa grasa. Disminuye la ingesta alimentaria y promueve el metabolismo. Regula la proliferación de linfocitos T.
Visfatina	Adipocito/linfocitos	Efectos insulinomiméticos; se une y activa al receptor de insulina. Promueve la diferenciación de linfocitos B.
Resistina	Adipocito	Sus niveles en sangre correlacionan positivamente con el IMC y participa en la resistencia a la insulina.
TNF α	Macrófago/adipocito	En células endoteliales y en leucocitos aumenta la síntesis y secreción de IL6 y reactantes de fase aguda.
MMP	Adipocito/macrófago	Promueve la diferenciación de preadipocitos a adipocitos; participa en la hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo y en la ruptura de la placa de aterosclerosis.
IL6	Macrófago	Resistencia a la insulina.
PAI1	Adipocito/macrófago	Resistencia a la insulina, promueve el estado procoagulante.

TNF α =factor de necrosis tumoral alfa; MMP=matriz metaloproteínasa; IL6=interleucina 6; PAI1=inhibidor del activador de plasminógeno.

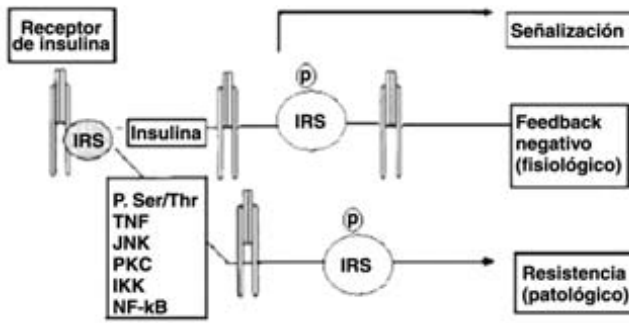


Figura 3. Efectos de la fosforilación de IRS en su interacción con el receptor de insulina. En el modelo presentado la fosforilación en Ser/Thr de IRS sirve como mecanismo de autocontrol o como mecanismo de resistencia a la insulina. Bajo condiciones patológicas como inflamación, estrés o infección, cinasas proinflamatorias como JNK, IKK, PKC o NF-κB fosforilan a IRS y bloquean la señal de la insulina.

La célula beta pancreática responde a concentraciones fisiológicas de glucosa y a concentraciones bajas de ácidos grasos libres. Sin embargo, la exposición de las células beta a concentraciones altas de glucosa y de ácidos grasos resulta en deterioro de la capacidad funcional (gluco y lipotoxicidad, respectivamente). Las citocinas que intervienen en la inflamación parecen tener un papel en los mecanismos por los cuales las concentraciones altas de glucosa y ácidos grasos libres dañan la reserva funcional pancreática.

El cuadro 1 muestra las acciones de las citocinas y adipocitocinas más importantes involucradas en la inflamación asociadas a la obesidad.

¿Por qué inflamación?

Una de las preguntas más difíciles de responder es por qué la obesidad conduce a una respuesta inflamatoria. ¿Por qué, si la habilidad de almacenar el exceso de energía ha sido preservada a través del curso de la evolución, su presencia hace al organismo reaccionar de una manera que es perjudicial a él mismo? Quizá la respuesta esté en la interdependencia en las vías del sistema inmune y metabólico.

Quizás el estrés de la obesidad sea similar al estrés de una infección, en que el organismo reacciona a la obesidad como lo hace a una infección. Por ejemplo, en ambos casos, infección y obesidad, las vías de estrés intracelulares tales como JNK y IKK-NF-κB son activadas. ¿Pueden estas vías ser activadas por mecanismos similares en ambas condiciones?

Un mecanismo que parece ser crítico en el inicio de esta respuesta en ambas situaciones es el estrés del retículo endoplásmico. Durante una infección viral, las vías de estrés son activadas por el genoma viral en el retículo endoplásmico. De manera similar, las demandas en la obesidad (síntesis de proteínas, de lípidos, otros) también resultan en una sobrecarga del retículo endoplásmico y en activación de estas vías (Figura 4).

Por otro lado, es probable que la respuesta inflamatoria de la obesidad no sea simplemente un subproducto indesea-



Figura 4. La obesidad (líneas punteadas) y los procesos infecciosos (líneas continuas) se asocian a estrés del retículo endoplásmico (RE) y activan las vías que aumentan la inflamación.

ble, sino un mecanismo de homeostasis para prevenir que el organismo alcance un punto en el que el exceso de acumulación de grasa dañe y de otro modo disminuya la salud. El almacenamiento de lípidos y el aumento de peso requieren de los procesos anabólicos, ejemplificados por la acción de insulina, mientras que la inflamación estimula el catabolismo, incluyendo lipólisis de los adipocitos. Es concebible que mecanismos tales como la activación del catabolismo vía inflamación (y resistencia a señales anabólicas) pueden ser una tentativa de limitar la ganancia de peso.

Mientras no hay evidencia experimental disponible que apoye el papel de la inflamación de bajo grado en tal homeostasis, algún sustento para esta idea se puede ver en los hallazgos observados en experimentos en los que se indujo inflamación local o resistencia a insulina en el tejido adiposo; en dicho tejido el receptor para insulina y para TNF habían sido bloqueados (*knock-out*); los hallazgos fueron metabólicamente favorables, teniendo como resultado un fenotipo delgado y con la sensibilidad sistémica a la insulina conservada.⁵

Se ha propuesto que la presencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular que coexisten frecuentemente en un individuo se denomine síndrome metabólico, entidad cuyo valor diagnóstico ha sido cuestionado por la Asociación Americana de Diabetes y por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. Es claro que la inflamación y la resistencia a la insulina asociada a ella participan en la coexistencia más frecuente de lo que sería esperable por el azar de ese conjunto de factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones

Es claro que la inhibición de la señalización de la insulina es el mecanismo central a través del cual la inflamación y el estrés producen resistencia a la insulina; es probable que otras vías, moléculas y mecanismos alternos involucrados en esta interacción aún no hayan sido descubiertos.

Otra importante cuestión es si las diferencias genéticas pueden predisponer a algunos individuos a resistencia a la insulina mediada por inflamación. Varios estudios han indicado asociaciones entre diabetes y polimorfismos en los promotores del TNFα y de IL6. Uno de los polimorfismos genéticos más estudiados en asociación con diabetes tipo 2

es el encontrado en el gen que codifica para PPAR γ . Variaciones en la producción de TNF α en la actividad de PPAR γ pueden afectar la susceptibilidad a inflamación en obesidad. De manera similar, variaciones genéticas en FABP, JNK, IIK o en las vías de estrés del retículo endoplásmico que modulan la extensión de la inflamación y consecuentemente de resistencia a la insulina pueden definir el riesgo de individuos para desarrollar complicaciones metabólicas por obesidad.

Finalmente, además de diabetes y enfermedad cardiovascular, la inflamación es un factor importante que une obesidad a hígado graso, cáncer y posiblemente otras entidades nosológicas. Entender los mecanismos que conducen a obesidad e inflamación tendrá importantes implicaciones para diseñar novedosas terapias para reducir la morbilidad y mortalidad de la obesidad a través de prevenir su asociación con enfermedades crónicas inflamatorias.

El racimo de entidades conocidas como síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ha comenzado a ser un problema de salud pública mundial. El dramático incremento de la incidencia de la obesidad en la mayor parte del mundo ha contribuido a la aparición de este conjunto de enfermedades, particularmente resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, entender el mecanismo molecular subyacente en cada uno de estos desórdenes de manera individual y su relación entre ellos es un auténtico reto.

Referencias

1. Khovidhunkit W, Dunchateau PN, Medzihraszk KF, Moser AH, Naya-Vigne J, Shigenaga JK, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host [review]. *J Lipid Res* 2004;45:1169-1196.
2. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
3. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-2415.
4. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.
5. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-614.
6. Shmidt MI. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652.
7. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:1596-1600.
8. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-823.
9. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
10. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
11. Fukuhara, A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
12. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clinical Endocrinology* 2005;63:329-335.
13. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004;255:439-447.
14. Bouloumie A, Senegenés C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes* 2001;50:2080-2086.
15. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Pénicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;278:9850-9855.
16. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
17. White MF. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997;40(Suppl. 2):S2-S17.
18. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-668.
19. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000;103:239-252.
20. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002;277:1531-1537.
21. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgüm CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333-336.
22. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, et al. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997;272:29911-29918.
23. Kaneto H, Nakatani Y, Miyatsuka T, Kawamori D, Matsuo TA, Matsuhisa M, et al. Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK-inhibitory peptide. *Nat Med* 2004;10:1128-1132.
24. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002;277:50230-50236.
25. Brownlee M. Banting Lecture 2004. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-1625.
26. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:1321-1326.
27. Perseghin, G, Petersen K, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(Suppl 3):S6-S11.
28. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002;277:42394-42398.
29. Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, et al. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 2001;276:25889-25893.
30. Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Unger RH. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease. *J Clin Invest* 1997;100:290-295.
31. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001;7:1138-1143.
32. Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, Mangelsdorf DJ, Tontonoz P. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 2003;9:213-219.
33. Seo JB. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression. *Mol Cell Biol* 2004;24:3430-3444.
34. Lee C, Plutzky J. Liver X Receptor Activation and high-density lipoproteína biology. A reversal of fortune? *Circulation* 2006;113:5-8.
35. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPARgamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82-86.
36. Özcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Özdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457-461.
37. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuo TA, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem* 2005;280:847-851.
38. Ozawa K, Miyazaki M, Natsuhisa M, Takano K, Nakatani Y, Hatazaki M, et al. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:657-663.
39. Lin Y, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:4617-4626.
40. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307:384-387.