

Inflamación de bajo grado y obesidad: espectadores discretos o agentes causales del síndrome metabólico

Galileo Escobedo, Gabriela Gutiérrez-Reyes,* Carolina Guzmán,* Joselin Hernández-Ruiz,* David Kershenobich,* Guillermo Robles-Díaz**

RESUMEN. El síndrome metabólico es un grave problema de salud pública y uno de sus principales factores de riesgo es la obesidad, ya que condiciona niveles altos de citocinas proinflamatorias, alteración en la conformación de la microbiota intestinal normal, liberación de especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres, así como aumento en la infiltración de macrófagos-monocitos hacia tejido adiposo. Así, el cambio en la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes, dos grupos distintos de bacterias involucradas en el metabolismo de carbohidratos y lípidos a nivel intestinal, puede contribuir con la aparición de obesidad y la pérdida de tolerancia inmunológica. Además, ratones deficientes en TLR5 desarrollan espontáneamente hipertensión y resistencia a la insulina, lo cual sugiere que la microbiota intestinal y los mecanismos innatos de reconocimiento de estos agentes juegan un papel decisivo en la aparición de este síndrome. En el mismo sentido, el estrés reticular y mitocondrial asociado con la ingesta de alimentos es un factor determinante en la aparición de inflamación de bajo grado en sujetos obesos y no obesos, mediante la producción de radicales libres capaces de inducir hipertrofia de las células adipocitarias, incremento en la concentración de ácidos grasos libres circulantes y citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-1b. Todos estos factores proinflamatorios poseen la capacidad de interferir con la señalización del receptor de insulina en las células blanco. Las estrategias terapéuticas deberán incluir el uso de fármacos antiinflamatorios más específicos, inhibidores de la producción de radicales libres, control de la microbiota intestinal y, finalmente, terapias dirigidas contra citocinas proinflamatorias.

Palabras clave: Síndrome metabólico, obesidad, inflamación, diabetes mellitus, respuesta inmune.

ABSTRACT. Metabolic syndrome is a major health problem worldwide. Obesity has been recognized as a main risk factor for metabolic syndrome. A growing body of evidence suggests that obesity is also related to a systemic

* Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad. Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, Hospital General de México.

Dirección para correspondencia:

Dr. Guillermo Robles-Díaz.

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad. Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, Hospital General de México. 06726 México, D.F.

Tel. 00 +52(55) 5623-2673.

Correo electrónico: guirobdi@servidor.unam.mx

Recibido: 1 de octubre del 2010

Aceptado con modificaciones: 21 de octubre del 2010

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/elresidente>

low grade inflammation, characterized by high levels of proinflammatory cytokines and macrophage infiltration, disturbances in intestinal flora and reticular stress by production of reactive oxygen species. In this sense, clinical studies show that changes in the *Firmicutes/Bacteroidetes* rate, both intestinal groups of microbes involved in carbohydrate and lipid metabolism, can result in obesity and reduced immune tolerance. Furthermore, TLR5-knockout mice spontaneously develop hypertension and insulin resistance, which denotes the importance of intestinal microbes and their innate immune response-associated receptors in metabolic syndrome development. Concomitantly, nutrient-linked reticular and mitochondrial stress has been related to overcome of low grade inflammation in obese and non-obese subjects, by production of reactive oxygen species and other related-free radicals, which are able to induce hypertrophy of adipose normal cells, an increase in serum free fatty acids, as well as TNF- α , IL-6 and leptin synthesis. Appearance of this obesity dependent-low grade inflammation triggers the activation of inflammatory macrophages, capable of producing higher levels of TNF- α , IL-6, IL-1 β and nitric oxide, which in turn interfere with the insulin/insulin receptor signaling inside the target cells. Taking this information into account, it can be seen that obesity induced-metabolic syndrome is an extremely complex disorder with the participation of several factors, such as genetic, hormonal, nutritional, environmental and immunological. Alternative therapeutic schemes suggest the use of more specific antiinflammatory drugs, reactive oxygen species' inhibitors, regulation of intestinal microbe populations, and antiinflammatory cytokines therapy.

Key words: Metabolic syndrome, obesity, inflammation, immune response, diabetes mellitus.

Introducción

El síndrome metabólico es una entidad clínica que conjuga diferentes alteraciones metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. Existen diferentes definiciones clínicas para el síndrome metabólico, con lo cual la prevalencia del mismo puede variar en una misma población, sin que hasta ahora exista un consenso para establecer una definición para la población mexicana.

Hasta el momento, una definición precisa para este síndrome es la de la Federación Internacional de Diabetes, la cual se centra en obesidad abdominal.^{1,2} Esta definición incluye dos o más de los siguientes criterios, además de la obesidad central: circunferencia de la cintura > 90 cm en hombres y > 80 cm para las mujeres; triglicéridos \geq 150 mg/dL; HDL-Colesterol < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; presión arterial sistólica \geq 130 mmHg; presión arterial diastólica \geq 85 mmHg, o diagnóstico de hipertensión; glucosa en ayuno > 100 mg /dL o diagnóstico de diabetes tipo 2.³

Tomando en cuenta estos criterios, la prevalencia del síndrome metabólico a nivel mundial se ha incrementado de manera considerable en los últimos años, constituyendo uno de los prin-

cipales problemas de salud pública en diferentes países incluyendo a México. De ser un padecimiento prácticamente exclusivo de la etapa adulta y con mayor prevalencia en países industrializados, en la actualidad el síndrome metabólico se presenta a edades cada vez más tempranas y de manera más frecuente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Datos derivados de la Encuesta Nacional de Salud 2006 muestran que la prevalencia del síndrome metabólico a nivel nacional en adultos de 20 años o más varía entre el 36.8 y el 49.8%, de acuerdo a la definición empleada. Estos datos también revelan una mayor frecuencia en mujeres, particularmente relacionada con obesidad central. Una gran parte de los casos se ubican en la región Centro-Occidente del país y entre personas con baja escolaridad.²

El origen del síndrome metabólico no es del todo claro. Sin embargo, las evidencias experimental, epidemiológica y clínica sugieren que es un desorden multifactorial resultado de la interacción entre factores genéticos, ambientales, hormonales y, de manera notable, inmunológicos, siendo la obesidad y la respuesta inflamatoria factores clave en la aparición de este grave padecimiento humano.

En este sentido, estudios en modelos animales y en pacientes han demostrado que algunas

de las características del síndrome metabólico pueden ser heredadas a las generaciones siguientes. La predisposición hacia la obesidad es una de ellas. Por otro lado, la restricción proteínica se ha asociado también con la aparición del síndrome metabólico, en donde las alteraciones en el metabolismo de glucosa parecen heredarse hasta la tercera generación, aun cuando las únicas expuestas a la restricción fueron las abuelas.⁴ Por otra parte, algunos polimorfismos genéticos han sido identificados como posibles factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico. Entre ellos se encuentran los asociados con el metabolismo de lípidos como los receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPARs) o las apoliproteínas; los asociados con el metabolismo de glucosa como la familia de los factores de crecimiento similares a insulina (por sus siglas en inglés IGF) y sus proteínas de unión (por sus siglas en inglés IGFBP), entre muchos otros.

A su vez, los riesgos ambientales incluyen la presencia de algunos contaminantes orgánicos con actividad endocrina denominados obesógenos. Este tipo de compuestos muestran afinidad por receptores de hormonas, como las tiroideas, los glucocorticoides y los esteroides sexuales; también se ha reportado su capacidad de activar otros receptores nucleares como PPAR- γ , y la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (por sus siglas en inglés SREBP)-1C, presentes en adipocitos.⁵

La obesidad ha sido recientemente reconocida como un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, debido principalmente a una secreción anormal de citocinas y otros factores proinflamatorios.⁶⁻⁸ De manera adicional, se sabe que la obesidad es un factor clave en el desarrollo y aparición del síndrome metabólico. Las implicaciones fisiopatológicas de este novedoso hallazgo han revolucionado nuestro entendimiento acerca del síndrome metabólico, abarcando desde 1) el papel que la microbiota intestinal juega en la pérdida de la tolerancia inmunológica y la predisposición a la obesidad, 2) el estrés celular adipocitario como consecuencia de este estado proinflamatorio y el consumo desmedido de

alimentos, hasta 3) la participación de diversas células de la respuesta inmune innata (Ej. macrófagos), como efectoras en la pérdida de la sensibilidad a la acción de la insulina, a nivel local y periférico.

Consideramos que, aunado a la evidencia genética, endocrina y ambiental, incluir esta información puede proporcionarnos una visión más integral acerca del síndrome metabólico y sus diversos participantes, contribuyendo así en la generación de nuevos blancos de estrategias terapéuticas y profilácticas con el fin de disminuir la elevada tasa de mortalidad asociada a esta patología.

Obesidad, síndrome metabólico e inflamación. Modulación de la respuesta inmune por microbiota y patógenos

Como se ha mencionado, la obesidad y el síndrome metabólico están asociados con un estado proinflamatorio caracterizado por elevación de TNF- α , IL-6, IL-1 β y proteína C reactiva circulante, entre otros.⁹ Los estudios sobre el papel de la inflamación recientemente han expuesto inesperados nodos de interacción con enfermedades infecciosas, mismos que hasta ahora no se habían relacionado con el desarrollo del síndrome metabólico. Existen claras interacciones entre la microbiota intestinal y diversos aspectos de esta patología, tales como la obesidad y la inflamación. Nuestro entendimiento de los mecanismos que subyacen estas interacciones ha avanzado a pasos vertiginosos y serán descritos en detalle en este apartado.

El intestino humano está poblado por al menos 1×10^{13} microorganismos, la mayoría bacterias de tipo anaerobio que en conjunto constituyen la microbiota intestinal. Las actividades metabólicas de estos microbios son comparables con un «órgano» adaptado a la fisiología humana, capaz de ejecutar funciones vitales que incluyen el procesamiento de nutrientes no digeribles por otra vía, la contención del crecimiento de microorganismos potencialmente peligrosos y la especificidad del sistema inmune para responder

únicamente a los agentes patógenos (tolerancia inmunológica). Ahora es evidente que la microbiota intestinal constituye un nodo importante en la integración de factores ambientales y procesos metabólicos que incluyen la obtención de energía y el almacenamiento de grasa.^{10,11}

Las dos poblaciones predominantes de la microbiota intestinal humana son miembros de grupos bacterianos del phylum *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y la proporción relativa de cada grupo puede proteger o predisponer a la obesidad.¹² El estudio metagenómico de la microbiota intestinal demuestra que la proporción de *Firmicutes* es alta en individuos obesos en comparación con controles con índice de masa corporal (IMC) menor a 25, y esto correlaciona con un gran número de genes que codifican para enzimas que degradan polisacáridos de la dieta que no son digeribles por enzimas humanas, también con mayor presencia de productos finales de fermentación y menos calorías remanentes en las heces de los individuos obesos. Curiosamente, los estudios de trasplante de la microbiota en modelos murinos libres de gérmenes mostraron que los rasgos de eficiencia en la extracción de energía de la flora intestinal del tipo obeso son transmisibles.^{11,13}

Por otro lado, el tracto gastrointestinal del feto se encuentra en estado estéril y durante el nacimiento y las primeras horas de vida las bacterias de la madre y del ambiente colonizan el intestino del bebé. Como consecuencia de esto, el sistema inmune inicia un proceso de cambio y adaptación junto con la microbiota durante la vida postnatal, lo cual permite al organismo y a la microbiota coexistir en una relación simbiótica de beneficio mutuo, mediada a través de un proceso de tolerancia inmunológica estrictamente regulado. Actualmente se considera que el sistema inmune innato es un regulador clave de la microbiota intestinal. El reconocimiento de los patrones moleculares asociados a microbios, patogénicos o no, por varias familias de moléculas como los receptores similares a Toll (por sus siglas en inglés TLRs) y similares a Nod (por sus siglas en inglés NLRs), capacitan al sistema inmune innato y adaptativo para proteger al organismo de agentes potencialmente nocivos y

actuar de manera equilibrada para permitir el establecimiento del mutualismo con microorganismos comensales.^{14,15} Por tanto, es de gran interés el estudio de la integración de las vías activadas por nutrientes y por microorganismos, en particular en el estudio de los mecanismos de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y otras patologías metabólicas de carácter crónico.

TLRs y obesidad

Los receptores TLR son una familia de proteínas relativamente nuevas, aunque evolutivamente antiguas. Considerados como centinelas del sistema inmune innato, estos receptores juegan un papel central en la defensa del hospedero contra infecciones. Se localizan en la membrana de células inmunológicas como macrófagos, células polimorfonucleares, células NK y mastocitos. Cada TLR reconoce uno o más patrones moleculares asociados a patógenos de bacterias (PAMPs, por sus siglas en inglés), virus y hongos. El TLR4 es altamente específico de lipopolisacáridos (LPS) y el TLR5 reconoce flagelina, clave en la motilidad bacteriana. Se expresa tanto en células epiteliales intestinales como inmunológicas.¹⁶

Por otra parte, la inflamación de bajo grado está también asociada con incremento en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, además de una infiltración anormal de células inmunológicas en el tejido adiposo. Los mecanismos moleculares que inician esta inflamación permanecen elusivos; sin embargo, es plausible pensar que los TLRs pueden jugar un papel importante, más aún cuando se han asociado a una activación anormal que condiciona el desarrollo de resistencia a la insulina y se encuentran sobreexpresados en los tejidos afectados en la mayoría de los desórdenes inflamatorios. El TLR4 está involucrado en la inducción de citocinas proinflamatorias en macrófagos, adipocitos e hígado. También se activa en respuesta a ácidos grasos libres, los cuales participan de manera significativa en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La deficiencia genética de este receptor en ratones induce supresión de la señalización de insulina en músculo y redu-

ce los cambios mediados por insulina en el metabolismo de glucosa. Por otro lado, los ratones deficientes en TLR5 presentan hiperfagia y dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina e incremento en adiposidad.¹⁷ Para explicarlo, se especula que la pérdida de TLR5 produce alteraciones en la microbiota, lo que a su vez induce inflamación de bajo grado y aumento en la eficiencia de la extracción de calorías de la dieta, eventos que conducen a la obesidad y al síndrome metabólico.

De esta manera se dibuja un panorama más complejo en este síndrome, en el cual también participan la microbiota intestinal y sus metabolitos, así como los múltiples receptores involucrados en su detección. El reciente cambio de paradigma dado por el abandono progresivo de la visión del gen ahorrador por una perspectiva donde los sistemas inmunológico y metabólico son el resultado de una compleja coevolución, modelada por presiones como el ayuno, la dieta o las infecciones, remarca la importancia que tienen las comunidades microbianas presentes en la flora intestinal, los mecanismos inmunológicos de tolerancia que median la relación simbiótica con éstos, así como la disrupción de éste y otros nodos de interacción, misma que conduce a la obesidad, la inflamación sistémica de bajo grado y el síndrome metabólico.

Obesidad, síndrome metabólico e inflamación. Modulación por exceso de nutrientes y estrés reticular

Diversos autores han mostrado que en la disfunción metabólica asociada a la obesidad un componente clave es la sobrecarga de macronutrientes y/o lípidos, mismos que a través de la inducción de estrés celular, tanto reticular como mitocondrial, inician y perpetúan un ciclo inflamatorio crónico.^{9,18,19}

El desequilibrio crónico de energía produce hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, estrés del retículo endoplásmico, y disfunción mitocondrial. Estos procesos conducen a una mayor liberación intracelular y sistémica de adipocinas, ácidos grasos libres, inductores de estrés oxi-

dativo y mediadores inflamatorios que causan disfunción adipocitaria y promueven efectos adversos en el hígado, tejido adiposo, células beta pancreáticas y músculo esquelético, así como en el corazón y lechos vasculares.^{9,19-23} El estrés reticular y mitocondrial del adipocito, y los cambios que se ocasionan en las adipocinas circulantes, ácidos grasos libres y mediadores de la inflamación, son esenciales para los efectos adversos de la obesidad en la salud. Por otro lado, se considera que la inflamación y el estrés oxidativo (asociados con el estrés reticular que produce proteínas anormales mal plegadas), así como la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) por la mitocondria, pueden ocasionar apoptosis de células que participan en la homeostasis metabólica, tales como los adipocitos.^{19,20} Como se ha mencionado, algunos mediadores lipídicos ejercen sus efectos biológicos al unirse a receptores afines como receptores acoplados a proteínas G y TLRs. La formación de estos complejos ligando-receptor induce eventos transcripcionales activados por cascadas de señalización que involucran cinasas y factores de transcripción como PPAR- γ , cinasa I κ B/factor nuclear kappa B (por sus siglas en inglés IKK/NFkB), cinasa terminal-N c-jun/activador de la proteína 1 (por sus siglas en inglés JNK/AP-1), cinasa de fosfatidilinositol 3 (por sus siglas en inglés PI3K), cinasas de proteína activadas por mitógeno/cinasa de proteína B (por sus siglas en inglés MAPK/Akt), y cinasa del factor de iniciación eucarionte semejante a PKR (por sus siglas en inglés PERK), los cuales estimulan inflamación de bajo grado, ocasionando también disfunción. Este proceso está estrechamente regulado bajo condiciones fisiológicas normales, y una perturbación podría iniciar un proceso patológico.¹⁸ Estas mismas rutas se disparan por ROS, generadas por el exceso de nutrientes o el consumo de nuevos alimentos que estimulan la producción de citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés TNF- α), interleucinas (IL) 1, 6 y 18, adipocinas, metaloproteasas (MMP 2, 9) y factor tisular.^{20,22}

En este sentido, estudios en sujetos con síndrome metabólico denotan la presencia ele-

vada de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo.^{24,25} Por otro lado, se considera que la pérdida de peso en ratones obesos deficientes de leptina y ratones resistentes a la insulina, se asocia con cambios en la expresión de genes clave que regulan la diferenciación del adipocito, el transporte de glucosa y la sensibilidad a la insulina, así como el metabolismo lipídico, el estrés oxidativo y la inflamación, la mayoría de los cuales están bajo el control transcripcional de los PPARs. Otros estudios sugieren el uso de diversos fármacos con efectos antiinflamatorios como alternativa terapéutica para la resistencia a la insulina, por ejemplo, terapia anti-TNF- α , estatinas, pioglitazona, rosiglitazona, salicilatos, ácido ursodeoxicólico y fitoquímicos. Sin embargo, los resultados aún no son contundentes.^{21,22}

Con base en este tipo de estudios, es evidente que distintas citocinas proinflamatorias, adipocinas, factores de transcripción, y efectores de estrés reticular y mitocondrial están directamente implicados en el advenimiento de la resistencia insulínica y, en consecuencia, del síndrome metabólico. Lateralmente, esta información ha sido apoyada por diversas observaciones clínicas en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica, donde esta resistencia a la insulina se correlaciona con un estado de inflamación crónica de bajo grado.²¹

Por otra parte, es necesario explorar si las estrategias antiinflamatorias y farmacológicas son capaces de revertir o mejorar la resistencia insulínica en pacientes. Estos estudios, sin embargo, todavía están en desarrollo, aunque resultados preliminares muestran que los antiinflamatorios pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. De gran importancia es corregir las conductas dañinas en el estilo de vida (consumo de comidas altas en carbohidratos y lípidos, así como falta de ejercicio físico), mismas que representan las causas fundamentales del incremento hipertrófico adipocitario. Con base en esto, se recomienda el diseño de esquemas que incluyan cambios modestos en la dieta, así como incremento de la actividad física, medidas simples que sin duda impactan en la salud del paciente con sobrepeso u obesidad, reduciendo el

riesgo futuro de desarrollar síndrome metabólico y otras patologías que lo acompañan.

Papel de los macrófagos en la generación de resistencia a la insulina, diabetes mellitus y síndrome metabólico

Como se ha mencionado, diversos autores coinciden en que uno de los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es la resistencia a la insulina.

En condiciones de peso ideal (IMC = 18.5-24.9), la insulina promueve el ingreso y metabolismo de glucosa en tejidos periféricos dependientes de esta hormona.²⁶ Como resultado de la ganancia desmedida de peso, uno de los tejidos de más rápida afectación es el adiposo.²⁷ En condiciones normales, el adipocito humano mide de 10 a 120 μ M de diámetro. Esta célula de apariencia poliédrica constituye en su mayoría el tejido adiposo, encargado de sintetizar y liberar factores hormonales, almacenar triglicéridos y colesterol, así como participar en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.²⁸ Como consecuencia del sobrepeso y la obesidad (IMC \geq 25), el adipocito puede incrementar su tamaño hasta cinco o seis veces (350-600 μ M de diámetro). Esta hipertrofia correlaciona con un aumento en su capacidad lipolítica, así como con la pérdida local de la sensibilidad a la insulina.²⁸ Además, el tejido adiposo hipertrófico aumenta significativamente su producción y liberación de factores proinflamatorios de afectación paracrina y endocrina.²⁹ Este punto es trascendental para comprender el mecanismo que conducirá a la aparición de resistencia a la insulina y, posteriormente, diabetes mellitus.

Como se ha mencionado, debido a la gran secreción de agentes proinflamatorios, la obesidad ha sido recientemente reconocida como un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico.⁶⁻⁸ Entre las citocinas proinflamatorias de mayor circulación en sujetos obesos se encuentran el TNF- α , IL-1 β y 6.³⁰ Adicionalmente, en estos pacientes se observan altos niveles de MCP-1 (por sus siglas en inglés, proteína quimioatractante de monocitos-1), MIP-1 α (por sus siglas

en inglés, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa), leptina (hormona generada en el tejido adiposo perinodal donde activa células inflamatorias, induciendo síntesis de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva) y resistina. Estas últimas implicadas en la disminución a la sensibilidad insulínica en tejidos periféricos y el mantenimiento del estado inflamatorio crónico en el sujeto obeso, caracterizado por niveles permanentemente altos de los factores proinflamatorios antes mencionados, así como una concomitante disminución de IL-4, 10, 13 y adiponectina, factores típicamente antiinflamatorios.³¹ Este microambiente de citocinas posee la capacidad de activar a un tipo celular clave en el advenimiento de la resistencia a la insulina: el macrófago.³¹

Los macrófagos son células inmunitarias con actividad fagocitaria. Miden entre 10 y 30 μM de diámetro y, debido a su capacidad para procesar y presentar antígenos, realizan el acople de la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. En condiciones de obesidad, el número de macrófagos residentes de tejido adiposo aumenta significativamente. En algunos casos, este tipo celular inflamatorio puede llegar a constituir más del 40% del total de la población celular que conforma este tejido. De manera interesante, los macrófagos constituyen una de las mayores fuentes celulares de citocinas y factores proinflamatorios, moléculas que podrían influir directamente en la biología del adipocito y la sensibilidad sistémica a la insulina. Con respecto a esto, Arkan y colaboradores demostraron en el 2005 que la inhibición de la vía proinflamatoria en macrófagos, mediada por NF- κ B, protege al ratón obeso de la intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia, a nivel local y periférico.³² Estos resultados sugieren que, como se ha mencionado, el macrófago puede jugar un papel trascendental en el inicio y desarrollo de la resistencia insulínica inducida por inflamación de bajo grado.

Los mecanismos de direccionamiento e infiltración de macrófagos en tejido adiposo no han sido definidos en su totalidad. Sin embargo, evidencia experimental reciente demuestra que la

secreción de moléculas quimioatractantes por el tejido adiposo es vital en el reclutamiento de estas células inflamatorias. Una de las moléculas que más se han estudiado a este respecto es la quimiocina CCL2 (del inglés «C-C motif chemokine ligand 2»), perteneciente a la familia de las quimiocinas con motivos conservados C-C y es el principal ligando para CCR2 (del inglés «C-C motif chemokine receptor 2»). Esta quimiocina y su receptor CCR2 son cruciales para el reclutamiento de monocitos/macrófagos durante la respuesta inflamatoria. Interesantemente, la CCL2 se produce en grandes cantidades en el tejido adiposo de pacientes obesos. Diversos experimentos señalan que cuando la línea celular adipocitaria 3T3-L1 es incubada en presencia de CCL2, estas células presentan un estado de resistencia a la insulina, caracterizado por una dramática disminución en la incorporación de glucosa hacia el medio intracelular. En el mismo sentido, Neels y Olefsky demostraron que la deficiencia de CCR2 en ratones (mediante la generación de un ratón genéticamente modificado para no expresar este receptor de quimiocinas) disminuyó de forma significativa la migración de macrófagos hacia tejido adiposo, la concomitante inflamación de este tejido y la resistencia a la insulina.⁸ De manera complementaria, el tratamiento de ratones obesos con antagonistas competitivos de CCR2 aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina en tejido adiposo y otros tejidos periféricos como el hepático y muscular.

Por otra parte, las citocinas y factores proinflamatorios que el macrófago produce, son pieza fundamental en la pérdida de la sensibilidad a la insulina. Una vez que el macrófago es reclutado en tejido adiposo, la proporción de este tipo celular aumenta desmedidamente, así como la concomitante concentración de citocinas típicamente proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6. Estas moléculas poseen una característica particular que se presenta sólo durante un proceso de ganancia crónica de peso como la obesidad, su capacidad para interferir con la vía de señalización de la insulina y su receptor.

En condiciones normales de peso, la insulina se une a un receptor localizado en la superficie

de las células dependientes de esta hormona, el receptor de insulina (RI). Una vez que la hormona ligando se une, el RI es activado a través de transfosforilaciones en sitios específicos del aminoácido tirosina. La consecuencia de esto es la activación del sustrato del receptor de insulina 1 (por sus siglas en inglés IRS-1), localizado en el interior de la célula. Vía activación de una cascada enzimática intracelular denominada Akt, la célula es capaz de movilizar microvesículas que contienen proteínas transportadoras de glucosa (Ej., GLUT 4), desde el interior del citosol hacia la membrana celular. El resultado final de la interacción de insulina con su receptor es un aumento en el número de proteínas transportadoras de glucosa y una concomitante reducción en los niveles extracelulares de dicho carbohidrato. En sujetos obesos, esta vía de activación se ve interrumpida por la simultánea señalización de TNF- α e IL-6. Estas citocinas poseen la capacidad de activar, en la misma célula respondiente a insulina, cinasas de serina (enzimas con capacidad de adicionar grupos fosfato en residuos aminoacídicos de serina) tales como IKK y JNK, mismas que inhiben la fosforilación de IRS-1, interrumpiendo de esta manera la activación de Akt, así como la consecuente movilización de transportadores de glucosa hacia la membrana celular. El resultado de esto es hiperglicemia y resistencia insulínica local, hiperinsulinemia crónica, claudicación de las células β pancreáticas y, a la postre, resistencia sistémica a la insulina con afección del tejido hepático y muscular.⁸

A la luz de esta evidencia, es notorio que el macrófago, así como las citocinas y los factores proinflamatorios que éste produce, juegan un papel trascendental en el desarrollo de resisten-

cia a la insulina y, concomitantemente, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.

Conclusiones

La obesidad posee un componente inflamatorio de bajo grado caracterizado por variaciones en la microbiota intestinal, estrés celular, niveles altos de factores proinflamatorios y sobreactivación de macrófagos periféricos. Es evidente que esta red de interacciones moleculares y celulares juega un papel clave en el desarrollo del síndrome metabólico. Por otra parte, la pérdida de la tolerancia inmunológica asociada a variaciones en las distintas poblaciones bacterianas que colonizan el intestino humano, el estrés celular ligado al consumo desmedido de alimentos y la consecuente producción de radicales libres, parecen poseer una enorme relevancia en la aparición de obesidad y, una vez que ésta se establece, el advenimiento del síndrome metabólico. El desarrollo de estrategias terapéuticas y/o profilácticas que incluyan la disminución de la proliferación de poblaciones bacterianas asociadas a obesidad, la generación de inhibidores de la producción de especies reactivas de oxígeno, el diseño de anti-inflamatorios más potentes y específicos de monocitos-macrófagos, la terapia anti-TNF- α , anti-IL-6 y anti-IL-18, así como cambios en los hábitos alimenticios y la actividad física, parecen ser el camino hacia el tan ansiado control del síndrome metabólico y otras patologías asociadas a éste, como la diabetes mellitus, la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. Finalmente, los estudios clínicos podrán contribuir a establecer la utilidad real y el costo-beneficio de los diversos abordajes terapéuticos en esta patología crónica.

Bibliografía

1. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report 2002, 26 de agosto de 2010.
2. Rojas R et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Pública Mex 2010; 52 Suppl 1: p. S11-8.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 2005; 366 (9491): 1059-62.
4. Zambrano E et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. J Physiol 2005; 566(Pt 1): 225-36.
5. Guzmán C, Morales-Montor J, Camacho-Arroyo I. Efectos no reproductivos de los disruptores endocrinos, en efectos no reproductivos de los esteroides sexuales, C.-A.I. Morales-Montor J, Editor. 2010, UNAM-PUIS: México.
6. Odegaard JI, Ricardo-González RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, Red Eagle A, Vats D,

- Brombacher F, Ferrante AW, Chawla A. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007; 447(7148): 1116-20.
7. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des* 2008; 14(12): 1225-30.
8. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116(1): 33-35.
9. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
10. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-23.
11. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-4.
12. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-5.
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
14. Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006; 7: 1250-7.
15. Fritz JH, Le Bourhis L, Magalhaes JG, Philpott DJ. Innate immune recognition at the epithelial barrier drives adaptive immunity: APCs take the back seat. *Trends Immunol* 2008; 29: 41-9.
16. Romagne. Current and future drugs targeting one class of innate immunity receptors: the Toll-like receptors. *Drug Discov Today* 2007; 12: 80-87.
17. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, Sitaraman SV, Knight R, Ley RE, Gewirtz AT. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328: 228-31.
18. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(2): 71-82.
19. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008; 54(6): 945.
20. Hotamisligil G. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. *Cell* 2010; 140: 900-917.
21. Tilg H, Moschen A. Inflammatory Mechanisms in the Regulation of Insulin Resistance. *Mol Med* 2008; 14: 222-31.
22. Hirai S, Takahashi N, Goto T, Lin S, Uemura T, Yu R, Kawada T. Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 367-838.
23. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010.
24. Petersson H, Risérus U, McMonagle J, Gulseth HL, Tierney AC, Morange S, Helal O, Shaw DI, Ruano JA, López-Miranda J, Kiec-Wilk B, Goławek I, Blaak EE, Saris WH, Drevon CA, Lovegrove JA, Roche HM, Basu S. Effects of dietary fat modification on oxidative stress and inflammatory markers in the LIPGENE study. *Br J Nutr* 2010; 23: 1-6.
25. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(1): 72-7.
26. Hepp KD. Studies on the mechanism of insulin action: basic concepts and clinical implications. *Diabetologia* 1977; 13(3): 177-86.
27. Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(8): 1277-92.
28. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117(6): 241-50.
29. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. *Public Health Nutr* 2006; 9(8A): 1073-6.
30. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219-46.
31. Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 182-97.
32. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11(2): 191-8.

Fe de erratas

En la página del Comité Editorial, en el Directorio Institucional, en los últimos números se ha publicado:

Dr. Jorge Bracero Cotti
Presidente y Director Regional
Pfizer México y Centroamérica

Lo correcto es:

Sr. Jorge Bracero
Presidente y Director Regional
Pfizer México y Centroamérica