



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
MECANISMOS MOLECULARES
ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN,
OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA.**

Autor/a: Almudena Barroso Peinado

Fecha: Junio 2019

Tutor/a: Ángela M^a Martínez Valverde

ÍNDICE

| | | |
|-----|---------------------------|-----------|
| 1.- | RESUMEN / ABSTRACT | 3 |
| 2.- | INTRODUCCIÓN | 4 |
| 3.- | OBJETIVOS | 7 |
| 4.- | MATERIAL Y MÉTODOS | 7 |
| 5.- | RESULTADOS | 7 |
| 6.- | CONCLUSIÓN | 17 |
| 7.- | BIBLIOGRAFÍA | 18 |

1.- RESUMEN / ABSTRACT

La obesidad se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Tras una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos científicos y libros especializados se concluye que el incremento/expansibilidad del tejido adiposo supone un cambio en sus características biológicas, volviéndose disfuncional. La hipertrofia de los adipocitos, el cambio del perfil secretor de éstas junto con la infiltración de células inmunes como los macrófagos o el estrés celular son algunas de las características de la alteración de este tejido en estados de obesidad que reflejan una situación pro inflamatoria. Debido a esto, las alteraciones del tejido adiposo se van a manifestar en órganos periféricos, como son el hígado y el músculo esquelético.

El aumento de los depósitos de grasa, en especial de ácidos grasos saturados, desencadena respuestas inflamatorias que están estrechamente ligadas con la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos mencionados. Por tanto, el tratamiento farmacológico con biguanidas o tiazolidineonas supone una mejora en la acción de la insulina para revertir el estado inflamatorio.

Palabras clave: *obesidad, tejido adiposo, resistencia a la insulina, inflamación.*

Obesity is associated with a low grade chronic inflammatory state. After a bibliographical review of scientific articles and specialized books, it is concluded that the increase/expandability in adipose tissue will lead to a change in its biological characteristics, becoming dysfunctional. The hypertrophy, the change of the secretory profile of the adipocytes, the infiltration of immune cells such as macrophages or cellular stress are some of the characteristics of the alteration of this tissue, reflecting a pro-inflammatory situation. Because of this, adipose tissue alterations will manifest in peripheral organs such as the liver and skeletal muscle.

The increase of fat deposits, especially of saturated fatty acids, will trigger inflammatory responses that will be closely linked with the insulin resistance of these tissues. Therefore, the pharmacological treatment with biguanides or thiazolidineones improve insulin action and reverse the inflammatory state.

Key words: *obesity, adipose tissue, insulin resistance, inflammation.*

2.- INTRODUCCIÓN

LOS PROBLEMAS ACTUALES DE LA SOCIEDAD: DATOS EPIDEMIOLOGICOS SOBRE LA OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO II.

La **obesidad** es una enfermedad crónica de origen multifactorial que ha ido incrementando en los últimos años, considerándose en la actualidad una epidemia mundial ⁽³⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que al año mueren 2.8 millones de personas. Esta enfermedad es definida como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La grasa se puede acumular en el cuerpo en la zona visceral, es decir, en la parte central, o también en la parte inferior, principalmente en muslos y caderas. Dicho exceso afecta a la salud y predispone a numerosas enfermedades, siendo aquella obesidad donde la grasa se acumula en la zona central un factor de alto riesgo. La OMS considera obesos a aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30kg/m^2 , entendiéndose como IMC el cociente peso en kg/ (altura en m)².

La obesidad representa un problema sanitario común, serio y creciente que afecta tanto a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. La OMS estima que en 2016 alrededor del 13% de la población adulta mundial eran obesos. Así, más de 1900 millones de personas de edades superiores o iguales a 18 años tenían sobrepeso, dentro de los cuales, un tercio eran obesos. El problema de la obesidad aumenta no solo a niveles de prevalencia, sino que se inicia cada vez a edades más tempranas. La obesidad infantil se asocia a la muerte prematura y discapacidad en la edad adulta y señalar que en 2010 alrededor de 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso. Sin embargo, además de estos riesgos futuros, los niños obesos sufren dificultades respiratorias, mayor riesgo de fracturas e hipertensión y presentan marcadores tempranos de enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina y efectos psicológicos ^(5,6).

La obesidad como el sobrepeso están ligadas a enfermedades crónicas, no solo en relación con las enfermedades cardiovasculares, sino también con otros problemas frecuentes como la dislipidemia, hipertensión arterial, insulino-resistencia y diabetes mellitus tipo II. Estos factores están íntimamente asociados al tejido adiposo y a su distribución corporal. Una de las alteraciones metabólicas más perjudicial de la obesidad es la dislipidemia, pues cursa habitualmente con una hipertrigliceridemia prepancreática, un aumento en la producción de colesterol LDL (cLDL), así como a una baja producción de colesterol HDL (cHDL) ^(6,15).

Por otro lado, la **diabetes mellitus tipo II (DMII)** es una enfermedad crónica considerada la pandemia del siglo XXI. Se caracteriza por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, bien por falta de secreción de insulina o por disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona. Como consecuencia, los pacientes sufren un estado de hiperglucemia. Este aumento de glucemia produce pérdida de glucosa por la orina (glucosuria), deshidratación y si se trata de una hiperglucemia crónica provoca lesiones tisulares, incrementando el riesgo de infarto de miocardio, ictus, retinopatía y ceguera, así como isquemia y gangrena de las extremidades ⁽¹⁷⁾.

La diabetes es la cuarta causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados, pero también es una nueva epidemia para los países en vía de desarrollo y aquellas naciones recientemente industrializadas.

El estudio di@bet.es, publicado en enero de 2011, reveló que un 13,8% de las personas mayores de 18 años españolas tenían DMII, lo que equivalía a más de 5,3 millones de personas. De este porcentaje, el 7,8% estaba diagnosticado pero el otro 6% estaba sin diagnosticar.

El informe mundial sobre la diabetes de la OMS estima que 422 millones de adultos en todo el mundo padecían diabetes en 2014 frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial de la diabetes en 1980 era de 4.7% y ha aumentado hasta el 8.5% en 2014 en la población adulta. Generalmente, la resistencia a la insulina en la DMII está asociada a la obesidad, lo que supone un factor de riesgo para la misma ⁽¹³⁾.

La DMII, también denominada diabetes mellitus no insulino dependiente, obedece a una menor sensibilidad de los tejidos efectores a las acciones metabólicas de la insulina. Se trata de una patología es mucho más común que la de tipo I, y supone del 80% al 90% de los casos de diabetes. En general, comienza a partir de los 40 años y, a menudo, en la década de los 50 a los 60 se instaura de manera gradual. Por tanto, este síndrome se conoce como diabetes del adulto ⁽⁷⁾.

Más del 90% de los pacientes diabéticos presentan sobrepeso u obesidad. Concretamente, la obesidad abdominal supone un riesgo muy importante para el desarrollo de la DMII.

CONCEPTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) conocido también como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es una entidad clínica controvertida, con amplias variaciones fenotípicas, que aparece en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales ⁽⁴⁾.

Se trata de un conjunto de enfermedades que pueden aparecer de forma simultánea o progresiva en un individuo, siendo consecuencia de factores genéticos o ambientales y donde la resistencia a la insulina es considerada el componente patogénico principal ⁽⁴⁾.

Esta patología es caracterizada por la presencia de resistencia insulínica e hiperinsulinemia compensatoria ligada a alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos (hipertrigliceridemia, elevación del cLDL, disminución de cHDL, aumento de ácidos grasos libres y lipidemia postprandial), además de elevados niveles de presión arterial y obesidad ^(4,12).

LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

La resistencia a la insulina es uno de los factores más importantes que relacionan la obesidad y la DMII. Esta alteración está íntimamente asociada con el defectuoso funcionamiento de las células β pancreáticas. En sus primeras fases, existe un período denominado prediabético, la insulino-resistencia representa un mecanismo compensatorio manteniendo la glucemia bajo control. Posteriormente, esta situación agrava progresivamente produciéndose un fracaso pancreático, donde las células β comienzan a deteriorarse lo que conlleva una menor capacidad de secreción insulínica ^(7,14,15).

La etiología de esta disfunción aún no está establecida, varios estudios consideran que existe un componente genético de carácter poligénico. No obstante, la falta de ejercicio y la mala alimentación son los responsables de un aumento en la incidencia de enfermedades relacionadas con esta alteración ⁽¹⁴⁾. La OMS ha calculado que en los

últimas dos décadas se ha triplicado el número de personas afectadas por la resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona polipeptídica, sintetizada y secretada por las células β pancreáticas localizadas en los islotes de Langerhans que desempeña un papel predominante en el metabolismo de la glucosa. Esta hormona tiene como los principales órganos diana ⁽¹⁴⁾:

- El *hígado*, donde favorece la captación de la glucosa, la síntesis de glucógeno en el periodo postprandial e inhibe la gluconeogénesis.
- El *músculo esquelético*, tejido que promueve la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno.
- El *tejido adiposo* donde favorece la captación de la glucosa e inhibe la lipólisis. Además, la insulina potencia la transformación del exceso de glucosa en triacilglicérols, estimulado la diferenciación de los preadipocitos ⁽¹⁵⁾.

La vía de señalización por la que la insulina regula la expresión de sus genes diana comienza tras la unión de la insulina a su receptor en la membrana de las células efectoras. El receptor de insulina, contiene dos cadenas α en la cara externa de la membrana plasmática y dos cadenas β que atraviesan la membrana y sobresalen en la cara citosólica, las cuales contienen la actividad enzimática tirosina quinasa. La unión de la insulina a las cadenas α provoca un cambio de conformación que permite la autofosforilación de los residuos de tirosina (Tyr) en el dominio carboxilo-terminal de las subunidades β . La autofosforilación activa además el dominio quinasa que cataliza la fosforilación de otras proteínas diana en residuos tirosina entre las que se encuentra el sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) que es una proteína embarcadero que conecta con la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/Akt que modula la captación de glucosa en el músculo y tejido adiposo, participando en la translocación del GLUT-4 y en el hígado estimula la síntesis de glucógeno e inhibe la gluconeogénesis ^(7,11,15).

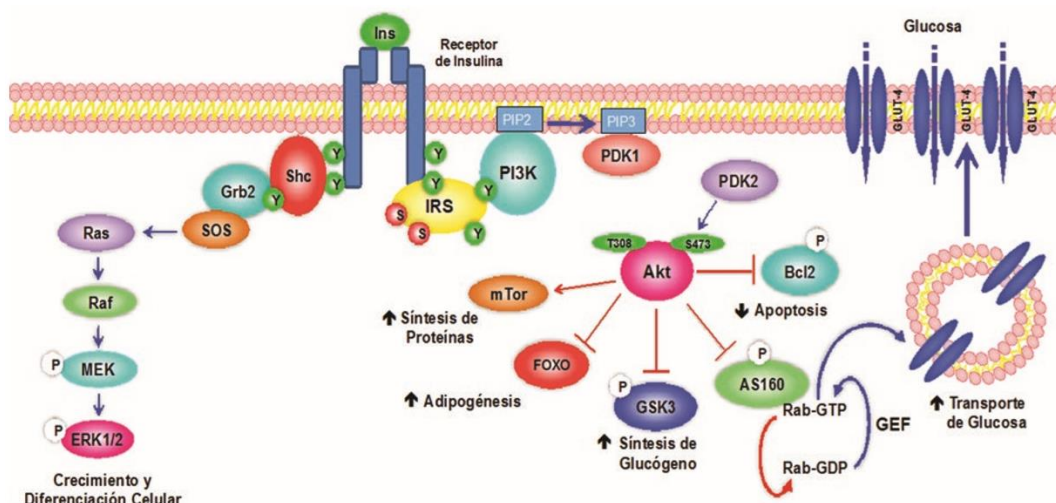


Figura 1: Vía de señalización de la insulina ⁽¹⁶⁾.

A nivel celular, las células adiposas generan ácidos grasos, los hepatocitos producen glucosa de manera incontrolada, las células musculares captan menor cantidad de glucosa y las células β pancreáticas están alteradas, lo que conduce a la utilización de elevadas

dosis de insulina exógena. La falta de respuesta a la acción de la insulina y la hiperinsulinemia, incluso en ausencia de diabetes, conduce a una gran variedad de anomalías entre las que se incluyen: un aumento de los triglicéridos, una disminución de los niveles de HDL, un aumento de secreción de VLDL, desórdenes en la coagulación aumento de resistencia vascular, cambio en la concentración de hormonas tiroideas, atenuación de flujo de sangre periférico y ganancia de peso. Por todo ello, el estado de insulino-resistencia se asocia con obesidad, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, dislipidemia y aterosclerosis ⁽⁴⁾.

3.- **OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los estudios relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina, centrándonos principalmente el tejido adiposo.

Para ello, se ha buscado información sobre las vías moleculares, las funciones de los componentes de dicho tejido y del desarrollo de complicaciones en otros órganos, así como información sobre posibles tratamientos y el estilo de vida.

4.- **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para alcanzar los objetivos de este trabajo se realizó una búsqueda manual de libros y documentos actualizados sobre la obesidad y la diabetes a nivel de España y mundial, consultando bases de datos y artículos científicos. Dentro de las bases de datos se consultan principalmente PubMed-NCBI, Medline y Google académico. Además se ha consultado en webs oficiales como la Organización mundial de la Salud (OMS) y la American Diabetes Association para la obtención de definiciones y datos epidemiológicos. Se han empleado una búsqueda específica con palabras claves, seleccionando los artículos con un índice elevado de impacto. Finalmente, tras la recopilación de toda la información, se ha realizado un resumen y se ha expuesto de manera clara.

5.- **RESULTADOS**

ASPECTOS MOLECULARES: RELACIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD.

Existe una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el metabolismo. Es decir, un desequilibrio metabólico que da lugar a un desequilibrio inmune. Así, la obesidad es una **enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado**, asociada a una deposición incrementada de lípidos en los tejidos no adiposos. Esta patología se caracteriza por un aumento de las citoquinas inflamatorias y de la infiltración de los macrófagos en los tejidos periféricos ^(5,9).

El tejido adiposo es la mayor fuente de citoquinas proinflamatorias producidas durante la obesidad, siendo los macrófagos reclutados/residentes y los adipocitos los principales productores de estas moléculas ⁽⁹⁾.

Una de las citoquinas inflamatorias más relevantes en la asociación de la inflamación y la obesidad es el *factor de necrosis tumoral α (TNF- α)*, producido principalmente en los

macrófagos. Su expresión está aumentada en el tejido adiposo de ratones y humanos con obesidad ^(5,6,9). El TNF- α junto con la *interleucina-1 beta (IL-1 β)*, juegan un papel muy importante en la inflamación que tiene acción en hepatocitos, endotelio, leucocitos y fibroblastos ⁽⁹⁾. También cabe destacar el efecto insulino-resistente de la *interleucina-6 (IL-6)* debido a que está implicada en la reducción de la captación de la glucosa en el músculo esquelético. Tanto el TNF- α como IL-6 e IL-1 β modulan negativamente la señalización de la insulina. Además, existen evidencias clínicas que confirman la participación de TNF- α , IL-1 β , IL-6 y otros en la diabetes y la obesidad ⁽⁹⁾. Así, los niveles en plasma de TNF- α , IL-6, CRP (proteína C reactiva) y PAI-1 (inhibidor del activador de plasminogeno-1) están aumentados en pacientes obesos ⁽¹⁵⁾.

También tenemos que destacar *la leptina*, proteína de 16 kDa, que actúa en el hipotálamo inhibiendo el apetito y participando en el gasto energético. Es producida principalmente por el tejido adiposo. En condiciones de ayuno sus concentraciones disminuyen y aumentan con la ingesta, principalmente en respuesta a la glucosa. Funciona como un “lipostato”, es decir, informa al hipotálamo para que el organismo tenga reservas suficientes. Los pacientes obesos presentan una situación de resistencia a la leptina, donde sus elevadas concentraciones están asociadas a la hiperinsulinemia y al grado de adiposidad. Además, los estímulos proinflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-6) aumentan sus concentraciones ^(5,6,9).

La visfatina, también conocida como PEBEF (en inglés, *pre- B cell only – enhancing factor*) o NAMPT (nicotinamide *phosphoribosyl transferase*), se encuentra principalmente en el tejido adiposo visceral. Esta adipoquina presenta un efecto insulino-mimético, disminuyendo los niveles de glucosa. Además, la visfatina inhibe la producción de glucosa por el hígado y estimula la captación de la misma por parte de los adipocitos y el músculo esquelético. Sus concentraciones se encuentran incrementadas en pacientes con DMII y podría participar en el proceso de la inflamación aumentando la expresión de moléculas de adhesión de manera dependiente del estrés oxidativo y del factor nuclear kappa B (NF- κ B) en las células endoteliales ⁽⁵⁾.

La resistina, es un péptido que presenta una unión directa con el tejido adiposo ⁽⁹⁾, cabe destacar su acción potente en la resistencia a la insulina ⁽⁵⁾.

| 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 insulino-miméticos; 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 metaloproteinasas; IL6=interleucina 6; PAI1=inhibidor del activador de plasminógeno.

Cuadro 1: Asociación de las citoquinas y adipoquinas importantes involucradas en la inflamación asociada a la obesidad ⁽⁹⁾

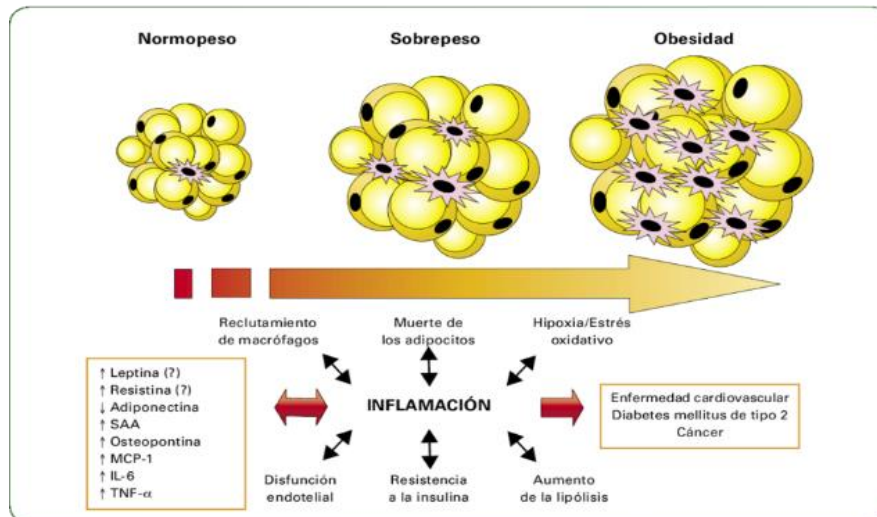


Figura 2: Relación entre la expansión del tejido adiposo y el estado proinflamatorio: a medida que aumenta el tejido adiposo, se modifica la producción de adipocinas y desencadena una serie de procesos fisiopatológicos relacionados con la inflamación ⁽⁵⁾.

EL TEJIDO ADIPOSO COMO TEJIDO CLAVE EN EL INICIO DEL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA ASOCIADA A LA OBESIDAD: INTERRELACIÓN ENTRE LOS MACRÓFAGOS Y LOS ADIPOCITOS.

En los últimos años, el tejido adiposo ha sido reconocido como una glándula endocrina que juega un papel fundamental en la homeostasis del organismo. Se le considera un órgano de almacenamiento y al mismo tiempo un órgano secretor.

En los mamíferos, encontramos dos tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) y el tejido adiposo blanco (al que me referiré a partir de ahora como TAB) ^(3,4). El balance entre el TAB y el TAM está íntimamente ligado con la obesidad ⁽³⁾. El TAB es el principal reservorio energético y contiene un elevado número de citoquinas y hormonas que intervienen en metabolismo y en la resistencia a la insulina ^(3,4). Incluye la grasa subcutánea y la visceral. Se conoce como “obesidad central” a un aumento en aquella grasa visceral localizada en el abdomen que presenta un elevado nivel de inflamación y lipólisis, produciendo hipoxia e inflamación crónica. El TAM participa en el gasto energético mediante el proceso de termogénesis a través de la proteína mitocondrial desacoplante (UCP-1) ⁽³⁾.

En el contexto de la inflamación en estados de obesidad hay que destacar la importancia de la interconexión entre los macrófagos y los adipocitos. El adipocito presenta muchos productos génicos que son expresados por los macrófagos como las proteínas transportadoras de ácidos grasos (FABP aP2) y PPAR-γ. Al mismo tiempo, los adipocitos también son responsables de la expresión de genes proinflamatorios típicos de los macrófagos tales como TNF-α, IL-6, metaloproteínas de la matriz (MMP) ^(2,9).

Los macrófagos y los adipocitos se encuentran juntos en el tejido adiposo hipertrofiado, donde los macrófagos cambian su patrón secretor hacia un patrón en el que están incrementadas las citoquinas proinflamatorias y disminuidas las antiinflamatorias, situación que recluta otros tipos de células inmunes, generando un estado inflamatorio ⁽²⁾.

La inflamación afecta de muchas maneras al tejido adiposo. En los adipocitos, se inhibe la secreción de adiponectina, la cual mejora la sensibilidad a la insulina y tiene un efecto antiinflamatorio, la adipogénesis, la síntesis de triglicéridos y su acumulación, consecuencia de un aumento de la lipólisis y una disminución del almacenamiento lipídico ^(2,9). Esta inflamación, tal como se ha indicado, va a afectar también a grandes órganos como el hígado y el músculo esquelético ⁽¹⁵⁾.

Clasificación de los macrófagos:

Durante la obesidad macrófagos cambian de polaridad. Existe un incremento de macrófagos tipo 1 (M1) y un descenso de macrófagos tipo 2 (M2).

Existen dos mecanismos diferentes de activación de macrófagos, clásico y alternativo. El estado M1 (clásico) promueve la inflamación mientras que el M2 (alternativo) actúa como preventivo de la inflamación.

1. Activación clásica: conlleva a la generación de macrófagos tipo 1 que son esenciales para el estado proinflamatorio y secretan una amplia gama de citoquinas proinflamatorias incluyendo interferón-gamma (IFN- γ). Estos macrófagos juegan un papel importante en la fagocitosis de los microbios y son los responsables del inicio de la respuesta inflamatoria humoral. Además, expresan un elevado nivel de IL-12 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Los macrófagos tipo 1 tiene un bajo nivel de arginina y de IL-10.
2. Activación alternativa: da lugar a la generación de macrófagos tipo 2 que presentan un papel antiinflamatorio. Tienen niveles bajos de IL-12, iNOS y por el contrario los niveles de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 están incrementados. Están implicados en la reducción de NO a través de la arginasa. Mediante el tratamiento con tiazolidineonas (TZD) se aumentan los macrófagos M2 lo que atenúa la inflamación ⁽¹⁵⁾.

La activación de vías inflamatorias como IKK/NF- κ B, el estrés oxidativo, la hipoxia contribuye a la transición del estado M2 a M1 ⁽¹⁵⁾.

SISTEMA ANTIINFLAMATORIO EN LA OBESIDAD.

El tejido adiposo también produce moléculas con función antiinflamatoria destacando la adiponectina y IL-10 ⁽¹⁵⁾.

Adiponectina

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos localizada en el tejido adiposo. Las concentraciones de la adiponectina están disminuidas en situaciones de obesidad. Varios estudios demuestran que esta hormona está implicada en la resistencia periférica a la acción de la insulina, previene la acumulación de lípidos en el músculo esquelético y en el hígado, aumentando su oxidación a través de la activación de la quinasa dependiente de AMP ^(1,5,6,15). Su papel antiinflamatorio se debe a la inhibición de la expresión de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) inducidas por el TNF- α , regulando así la maduración de los macrófagos y la vía de señalización mediada por NF- κ B ⁽¹⁵⁾.

IL-10

La interleucina-10 (IL-10), producida por los macrófagos (M2) y en menor medida por los linfocitos -T y los mastocitos ⁽¹⁵⁾, también es conocida como el factor inhibitorio de la síntesis de citoquinas, en inglés, cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF). Presenta una acción antiinflamatoria, y se ha descrito una reducción de sus niveles en plasma en

pacientes obesos íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina. Una elevación de las concentraciones de la IL-10 supone una mayor sensibilidad a la insulina.

Esta citoquina inhibe la expresión de mediadores inflamatorios como la IL-1 β y TNF- α producidos por los macrófagos. La inhibición de la IL-10 producida por un anticuerpo neutralizante promueve la inflamación hepática y altera la acción de la insulina. Por otro lado, el exceso de IL-10 en el músculo esquelético de ratones transgénicos previene la inflamación y aumenta la sensibilidad de la insulina producida por la dieta grasa.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN PROINFLAMATORIAS

- **IKK2/NF- κ B:**

Es activada en condiciones de obesidad en adipocitos, hepatocitos y neuronas⁽¹⁵⁾. Dentro de la familia de las serina quinasas, encontramos a IKK, la cual presenta tres isoformas IKK1 (IKK α), IKK2 (IKK β) e IKK γ , que forman un complejo enzimático localizado en el citosol. En pacientes obesos, esta vía puede ser activada por señales intracelulares como especies reactivas de oxígeno (ROS), estrés del retículo endoplasmático (RE), diacilglicerol (DAG) y ceramida, o por señales extracelulares como el TNF- α , IL-1 β , lipopolisacáridos (LPS) o ácidos grasos. El complejo proteico IKK, induce la activación del factor de transcripción NF- κ B mediante la fosforilación de inhibidor kappa B (I κ B α)⁽¹⁵⁾.

IKK β es el responsable de la catalización de I κ B α y juega un papel importante en la resistencia a la insulina producida por la obesidad. I κ B α retiene a NF- κ B en el citosol, mientras que no se produce la activación del complejo IKK. Tras la fosforilación de I κ B α , éste es degradado en el proteosoma. Como resultado, NF- κ B es transportado del citoplasma al núcleo para aumentar la transcripción de genes proinflamatorios. IKK β es capaz de inhibir la señal de la insulina mediante la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina IRS-1 que es una molécula clave en su ruta de señalización⁽¹⁵⁾.

El NF- κ B participa en la producción de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y MCP-1) y moléculas de adhesión (moléculas de adhesión intracelular, ICAM-1, moléculas de adhesión vascular 1, VACM-1). Además, el NF- κ B inhibe la sensibilidad a la insulina a través de la supresión de PPAR γ y la expresión de proteínas inflamatorias^(9,15).

La adiponectina potencia la sensibilidad a la insulina e inhibe la actividad de IKK⁽⁹⁾. Las TZD, son fármacos producidos a finales del siglo XX que inhiben la actividad de NF- κ B e incrementan la acción de dicha hormona⁽¹⁵⁾.

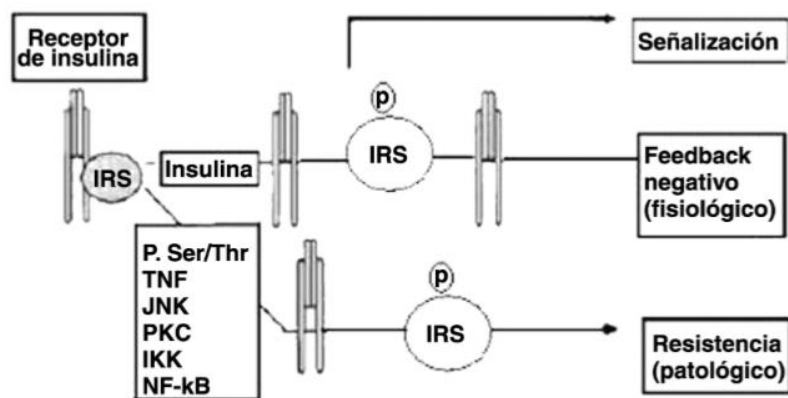


Figura 3: Efectos de la fosforilación de IRS1 en su interacción con el receptor de insulina. Bajo condiciones patológicas (inflamación, estrés o infecciones) las quinasa proinflamatorias como JNK, IKK, PKC o NF- κ B fosforilan a IRS1, bloqueando la acción de la insulina ⁽⁹⁾

- **JNK/API**

La familia de las proteínas serina/treonina quinasa JNK (del inglés stress-activated protein kinases) está formada por 3 miembros (JNK1, JNK2, JNK3) ⁽⁹⁾ que tienen la función del control de la ruta transcripcional mediada por el factor AP1, heterodímero formado por c-JUN y c-FOS. La vía de señalización de JNK/API es activada por las citoquinas inflamatorias, estrés celular y lípidos ⁽¹⁵⁾. Más específicamente JNK1 es activado por TNF- α , ácidos grasos libres, insulina, DAG, ceramida y estrés del retículo endoplasmático (RE). La inhibición de IKK/NF- κ B, da lugar a la activación transitoria de JNK1 mediante la fosforilación de dos residuos amino (Thr183 y Thr185). Esta inhibición se debe a la activación del receptor de TNF- α y el receptor toll-4 (TLR-4). En condiciones normales la vía de señalización de IKK β /NF- κ B es la dominante. Si no se produce esta inhibición, la activación de JNK1 induce la apoptosis celular debido a la disfunción mitocondrial ⁽¹⁵⁾. La activación de JNK también conlleva a la fosforilación de IRS1 en serina 307, bloqueando la acción de la insulina ⁽⁹⁾. Esta vía de señalización representa una insulino-resistencia en el hígado y el tejido adiposo. Por tanto, la pérdida de JNK1 podría ser una posible terapéutica para la DMII en situaciones de obesidad ⁽¹⁵⁾.

- **JAK/STAT**

STAT es un factor transcripcional que se encuentra latente en el citoplasma y es activado por las citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. En su activación están implicadas las proteínas JAK o Janus las cuales tras la unión del sustrato a su receptor se fosforilan e inducen la dimerización y la translocación de STAT al núcleo, dando lugar a la transcripción génica. STAT3 está íntimamente relacionado con la obesidad y es activado por IL-6, leptina y IL-10. Esta vía regula el metabolismo a través de mecanismos centrales y periféricos ⁽¹⁵⁾.

EL INICIO DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO Y LA RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Lípidos

Los ácidos grasos son moléculas anfipáticas, procedentes del metabolismo de los triglicéridos y los fosfolípidos. En función de sus enlaces se clasifican en ácidos grasos saturados (AGS) que presentan enlaces simples y ácidos grasos insaturados, constituidos

por enlaces dobles ⁽¹⁶⁾. Los ácidos grasos actúan como una fuente importante de energía para el organismo, así como desempeñan funciones biológicas, siendo esenciales en la funcionalidad y fluidez de la membrana celular ⁽⁷⁾. Un exceso de ácidos grasos libres (AGL) induce a un estado de lipotoxicidad ⁽¹⁶⁾, concepto que representa los efectos deletéreos del aumento de AGL y la acumulación de grasa ectópica, provocando la muerte celular o la disfunción orgánica ⁽¹⁸⁾.

Los AGL inducen la inflamación de las siguientes maneras:

1. Los AGL como el palmitato y el ácido linoleico inducen la activación de la vía IKK/NF-κB a través del receptor tipo toll 4 (TLR-4) ⁽¹⁵⁾.

Los receptores tipo toll:

Los receptores tipo Toll (TLR) forman parte de una familia de receptores transmembrana localizados en la superficie de los macrófagos. Están implicados en el sistema inmunitario innato y son encargados del reconocimiento de patógenos. En concreto, las concentraciones de TLR-4 se encuentran aumentadas en ratones y pacientes con obesidad e insulino-resistencia ^(15,16). Los lipopolisacáridos y los ácidos grasos saturados son los ligandos de estos receptores que desencadenan la translocación de NF-κB y el aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF-α y IL-6), lo que contribuye al proceso proinflamatorio asociado a la obesidad ⁽¹⁸⁾. La deficiencia de TLR-4 supone una mejora de la acción de la insulina y de la inflamación inducida por la dieta alta en grasa ⁽¹⁶⁾.

2. Los ácidos grasos libres son transformados en DAG o ceramidas, las cuales son señales intracelulares moleculares. El DAG es un activador endógeno de la proteína quinasa C (PKC). PKC es capaz de activar a IKK y JNK ⁽¹⁵⁾. La activación crónica de PKC regula negativamente la señalización de la insulina, a través de la fosforilación del IRS-1 en residuos de serina ⁽¹⁶⁾.

Hipoxia

Debido a la expansión del tejido adiposo, aparecen áreas hipóxicas que van a generar un estrés oxidativo y estrés del RE, lo que conduce a la activación de las vías de señalización como IKK y JNK ⁽¹⁰⁾. Esta falta de oxígeno promueve la infiltración de los macrófagos y la muerte de los adipocitos debido a una disminución de la presión intersticial del mismo ⁽¹⁵⁾. La hipoxia transitoria actúa como una señal para estimular la angiogénesis en el tejido adiposo que es una respuesta compensatoria a la expansión del tejido ^(10,15). La permanente falta de oxígeno produce un efecto inhibitorio en el crecimiento del tejido adiposo y sus funciones, inhibiendo así la diferenciación de los preadipocitos y la maduración de los mismos e induciendo la muerte celular ⁽¹⁵⁾.

Existen varios factores moleculares implicados en la hipoxia, como el factor NF-κB. Sin embargo, el factor inducible por hipoxia (HIF-1) juega un papel esencial en la homeostasis del oxígeno celular y la expresión de genes. En pacientes con obesidad, en situación de hipoxia, los niveles de HIF-1 están aumentados, ya que las enzimas responsables de su metabolización (propil-hidroxilasa y aspargil-hidroxilasa) están inhibidas. Existen estudios donde la ausencia de oxígeno se encuentra asociada a la inhibición de la señalización de la insulina a través de HIF-1 ^(10,15).

Estrés del retículo endoplasmático

El retículo endoplasmático (RE) es un orgánulo membranoso que presenta un papel imprescindible en la homeostasis del calcio y además participa en la síntesis proteica, metabolismo de lipídico y transporte celular ⁽¹⁶⁾. La disfunción del RE está ligada con el desarrollo de enfermedades metabólicas. El estrés del RE supone la expresión de proteínas mal plegadas, la disminución de la translocación de proteínas al aparato de Golgi y la depleción de calcio de este reservorio ⁽¹⁵⁾.

Bajo estas condiciones de estrés, el RE responde con un mecanismo compensatorio denominado respuesta de proteínas mal plegadas (UPR, por sus siglas en inglés) cuya función es volver a establecer la homeostasis del RE ⁽¹⁶⁾.

La UPR activa tres enzimas sensibles al estrés. La quinasa de proteína del retículo (PERK), la proteína reclutadora de inositol (IRE-1) y por último el precursor del factor de transcripción 6 (ATF-6) ⁽¹⁸⁾. La activación JNK estimula la interacción entre IRE-1 y la proteína TRAF, favoreciendo así la fosforilación de IRS-1 en ser 307, situación que altera la asociación entre el IRS-1 y el receptor de insulina ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, JNK fosforila a IKK- β , lo que conlleva la activación de NF- κ B y con ello una respuesta inflamatoria ⁽¹⁵⁾.

Además, el estrés del RE está relacionado con alteraciones en la expresión de la ATPasa dependiente de calcio del retículo sarco/endoplasmático (SERCA). Esta situación produce una inactividad de la bomba SERCA produciéndose una hipercalemia luminal que puede llevar a la muerte celular como se produce en las células hepáticas. El tratamiento con rosiglitazona en pacientes diabéticos supuso un incremento de la expresión de SERCA restaurando los niveles de calcio ⁽¹⁶⁾.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es el resultado del desequilibrio entre los sistemas que producen especies reactivas de oxígeno (ROS), como la actividad mitocondrial y la NADPH oxidasa (NOX), y los sistemas de eliminación como la superóxido dismutasa o catalasa ⁽¹⁴⁾. Las ROS son generadas en la mitocondria durante la oxidación de los ácidos grasos y de la glucosa para la generación de ATP o la producción de calor ⁽¹⁶⁾. Durante la obesidad, el estrés oxidativo ocurre debido a un exceso del metabolismo de los ácidos grasos o de glucosa. Así, como consecuencia del incremento de la β -oxidación se produce un exceso del flujo de electrones aumentando la generación de ROS ^(14,15). La hipoxia es uno de los factores que conduce a la célula al estrés oxidativo provocando una situación inflamatoria a través de la activación de las vías de señalización IKK, JNK ^(15,16).

Varias vías de señalización son estimuladas por la sobreproducción de ROS y el estrés oxidativo donde participan miembros de las familias de SAPK. Estas quinasa fosforilan el receptor de insulina, inhibiendo su acción. A nivel hepático, a través de la activación de JNK, el ácido palmítico inhibe el efecto de la insulina mediante la fosforilación de IRS-1 y Akt.

También existen evidencias que la situación de estrés oxidativo produce un aumento de factores transcripcionales como el NF- κ B, AP-1 Y HIF-1, dando lugar al aumento de factores proinflamatorios. Varios autores observaron la asociación entre el incremento de ROS, NOX y la reducción de la expresión de enzimas antioxidantes que promueve la estimulación de adipoquinas como el inhibidor del activador de plaminógeno-1, la IL-6 y el TNF- α , alcanzando un estado inflamatorio asociado a la obesidad y la resistencia a la insulina ⁽¹⁶⁾.

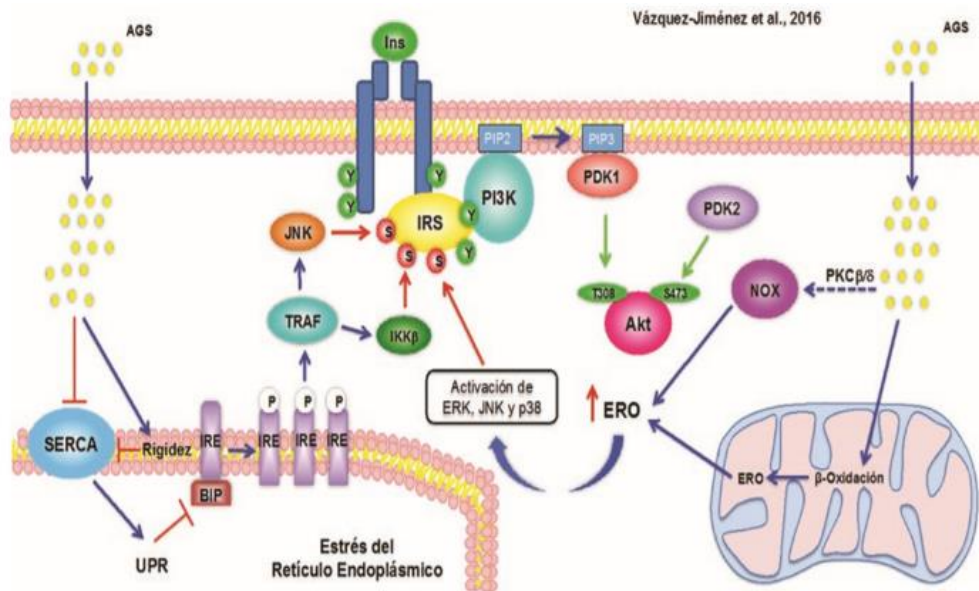


Figura 4: Resistencia a la insulina inducida por los ácidos grasos (16).

La rigidez de la membrana.

Se ha evidenciado que la composición de las membranas celulares depende de la dieta del individuo. Las membranas constituidas a partir de AGS son menos fluidas que aquellas cuyos fosfolípidos están sintetizados a partir de ácidos grasos insaturados ⁽¹⁶⁾. El grado de fluidez membranar está íntimamente ligado al transportador de glucosa GLUT4, influyendo en la sensibilidad de la insulina ⁽⁷⁾. Por otro lado, el exceso de colesterol supone un aumento de la rigidez y una inactivación de la bomba SERCA, lo que conduce a un aumento del estrés del RE ⁽¹⁶⁾.

CONSECUENCIAS DE LA INFLAMACIÓN EN ÓRGANOS NO ADIPOSOS.

Inflamación en el hígado.

En la obesidad, la inflamación del hígado está asociada a una esteatosis hepática causada por una elevada acumulación de lípidos dando lugar a la activación de las células kupffer (macrófagos localizados en el hígado) y a un reclutamiento de células inmunes, lo que conduce al aumento de citoquinas proinflamatorias y reduciendo así la sensibilidad a la insulina en este órgano.

Inflamación en el músculo esquelético.

La inflamación del músculo se origina principalmente por el aumento de especies lipídicas tóxicas como el DAG que da lugar a la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la quinasa IKK, ambos moduladores de las rutas inflamatorias como se ha indicado anteriormente, conduciendo a la inflamación del músculo esquelético ⁽¹⁵⁾.

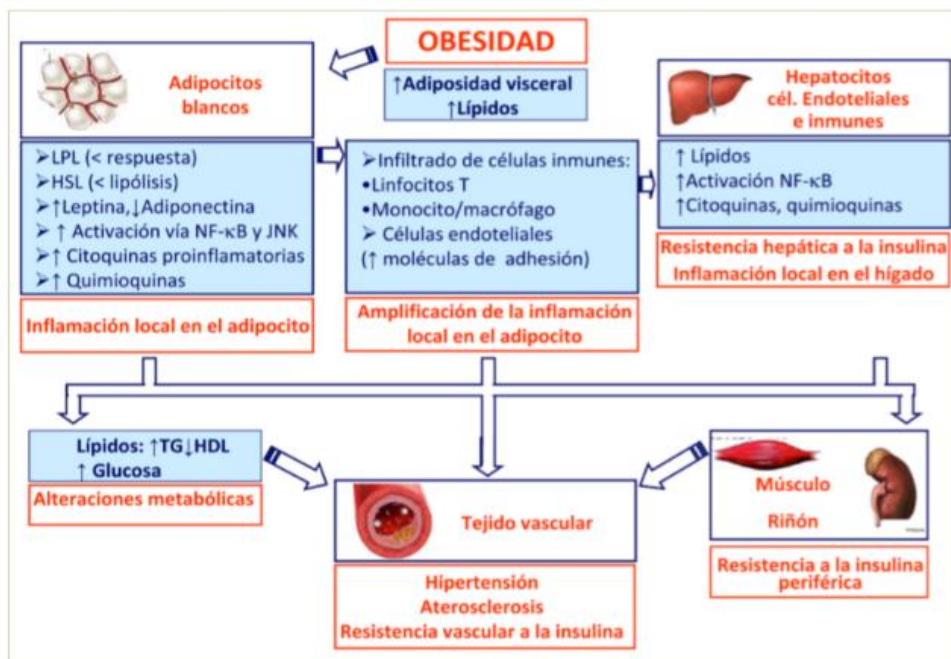


Figura 5: El tejido adiposo blanco asociado a la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares ⁽³⁾.

En definitiva, este proceso inflamatorio generado en el tejido adiposo, acaba afectando a nivel sistémico alcanzando a otros órganos clave como el hígado y el músculo esquelético, y dando lugar a patologías como la DMII. Por tanto, si controlamos la inflamación en el tejido adiposo podremos reducir ese estado inflamatorio asociado a la obesidad.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y ESTILO DE VIDA.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción estimulados por los ácidos grasos de cadena larga y los fármacos sensibilizadores a la insulina conocidos como **tiazolidineonas (TZD)** ⁽¹⁵⁾. Están implicados en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos, la adipogénesis y la sensibilidad a la insulina. La familia de PPAR está compuesta por tres miembros PPAR- α y δ , entre los que es relevante la acción PPAR- γ ya que las TZD son sus ligandos. Actualmente, son utilizados para el tratamiento de la DMII ^(14,18).

También hay que destacar uno de los fármacos más importantes perteneciente a la familia de las biguanidas. Nos referimos a la **metformina** que disminuye los niveles elevados de glucosa, tanto los basales como los postprandiales, y forma parte de las primeras líneas terapéuticas para la DMII ⁽¹⁹⁾.

La acción principal de la metformina reside a nivel hepático, reduciendo la producción basal de glucosa en el hígado por inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis ⁽¹⁹⁾.

A nivel muscular, incrementa la sensibilidad a la insulina y mejora la captación de glucosa periférica y su utilización. Por otro lado, la metformina retrasa y disminuye la absorción intestinal de la glucosa y no estimula la secreción de insulina por lo que no provoca hipoglucemia ⁽¹⁹⁾.

Este fármaco también presenta un papel hipolipemiante, mejora el perfil lipídico, disminuyendo entre un 5-10% las concentraciones de colesterol y entre un 10-20% los niveles de triglicéridos, consecuencia de una mejora en el control de la glucemia ⁽¹⁹⁾.

En relación al estilo de vida, la ingesta calórica y una dieta variada en nutrientes, el aumento de la ingesta de productos vegetales y antioxidantes naturales, así como el aumento de la actividad física, supone una mejora en la dislipidemia aumentando la sensibilidad de la insulina, la tolerancia de la glucosa y la presión arterial ⁽¹⁸⁾.

6.- CONCLUSIÓN

La obesidad es un problema mundial en el sector de la salud. Una dieta elevada en grasas va a producir un aumento de ácidos grasos libres, llevando al organismo a una situación de adiposidad visceral la cual va generar un estado de estrés celular activando las vías inflamatorias (JNK e IKK) lo que provoca la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), así como la infiltración de macrófagos y células del sistema inmunitario. La inflamación local del adipocito conduce a una inflamación periférica, afectando a órganos no adiposos como el músculo esquelético y el hígado provocando alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, hipertensión o disfunción endotelial.

El modo de vida actual esta intimamente ligado con la obesidad y la diabetes debido a los malos hábitos alimenticios y la falta de ejercicio, factores determinantes para el desarrollo o agravamiento de estas alteraciones metabólicas. En relación al tratamiento, cabe destacar las TZD, fármacos diana para los receptores PPAR- γ , así como la metformina, ambos implicados en la mejora de la sensibilidad a la insulina.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Argente, J., Martos-Moreno, G. A., & Hernández, M. (2006). Mesa Redonda: El tejido adiposo como glándula endocrina. Obesidad y síndrome metabólico. *Boletín pediátrico de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León*, 46, 269–274.
2. Bastarrachea, R. A., López-Alvarenga, J. C., Boldano-García, V. E., Téllez-Mendoza, J., Laviada-Molina, H., & Comuzzie, A. G. (2007). Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gaceta Médica de Mexico*, 143(6), 505–512.
3. Benito de las Heras, M. (2014). Papel del tejido adiposo blanco, marrón y perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Gaceta Médica de Mexico*, 80(2), 322–346.
4. Fernandez Otero, Y. (2011). *Lipoatrofia marrón, obesidad y daño vascular: mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina en células cardiovasculares*.
5. Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Catalán, V., & Frühbeck, G. (2008). Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de Obesidad*, 6(5), 264–279.
6. Marcela, Reyes, J. (2012). Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 136–144.
[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70290-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70290-0)
7. Guyton, A. C. MD, & Hall, J. E. Ph.D. (2001). *Tratado de la fisiología médica* (10ª ed.). Madrid, España: McGraw-Hill.
8. Medina-Gómez, G., & Vidal-Puig, A. (2009). Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad. *Endocrinología y nutrición-Elsevier*, 56(8), 404–411.
[https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)72710-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)72710-X)
9. Miranda-Garduño, L. M., & Reza-Albarrán, A. (2008). Obesidad, Inflamación y diabetes. *Gaceta Médica*, 144(1), 39–46.
10. Navas Reyes, H. J., Zamudio Cortés, P., García Cruz, A., Noyola Ugalde, M. C., Pizana Venegas, A., Hernández Jiménez, C., & Reynoso Robles, R. (2011). Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia(HIF) asociado a la obesidad. *Neumol Cir Torax*, 70(4), 261–266.
11. Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger Principios de bioquímica* (4ª ed.). Barcelona, España: Omega.
12. Pineda, C. A. (2008). Síndrome metabólico : definición, historia, criterios. *Colombia médica*, 39(1), 97–104.
13. Ruis-Ramos, M., Escolar-Pujolar, A., Mayoral-Sánchez, E., Corral-San Laureano, F., & Fernández-Fernández, I. (2006). La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes economicos y desigualdades. *Gaceta Sanitaria*, 20(1), 15–24.
<https://doi.org/10.1157/13086022>

14. Serrano Ríos, M., & Cascales Angosto, M. (2015). Resistencia a la insulina, inflamación y obesidad. Recuperado de <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/1579/1663>
15. Serrano Ríos, M., Ordovás, J. M., & Gutiérrez Fuentes, J. A. (2011). *Obesity*. Barcelona, España: Elsevier.
16. Vázquez-Jimenez, J. G., Alberto Olivares-Reyes, J., Roura, A., & Jimenez-Mena, L. R. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta Médica de Mexico*, 153, 852–863.
17. FundaciónDiabetes:
<https://www.fundaciondiabetes.org/general/82/conozcamosla-mejor-2>
18. Martínez Sámano, J., Torres Durán, P. V., & Juárez Oropeza, M. A. (2013). Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 56(1), 5–17.
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2012). *Catálogo de Medicamentos*. Madrid, España: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.