



# MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN, OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia.

Convocatoria: Junio 2019.

Autora: Almudena Barroso Peinado

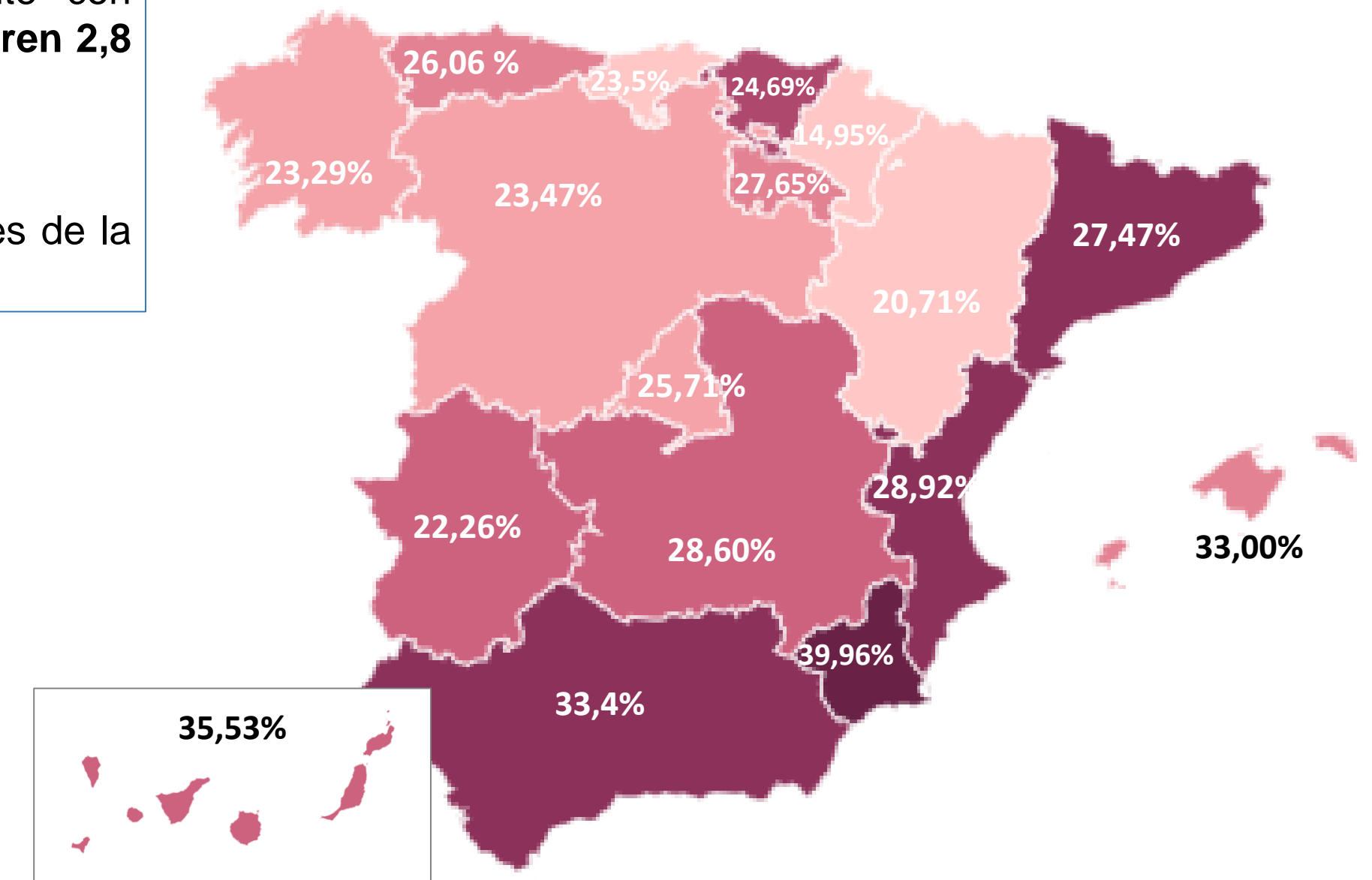
## INTRODUCCIÓN

La **obesidad** es acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, cursa habitualmente con hipertrigliceridemia prepancreática, aumento de LDL y disminución de HDL. La Organización Mundial de la salud calcula que al **año mueren 2,8 millones de personas por causa de esta enfermedad.**

- ✓ Factor determinante → Localización de la grasa.
- ✓ Obesidad infantil.

La **diabetes mellitus tipo II (DMII)** enfermedad metabólica crónica donde existe una menor sensibilidad de los tejidos a las acciones de la insulina y hay un fallo de la respuesta compensatoria de las células beta pancreáticas.

## PORCENTAJE OBESIDAD Y SOBREPESO INFANTIL ESPAÑOLA



## OBJETIVOS:

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los últimos estudios que relacionan la inflamación del tejido adiposo, la obesidad y la resistencia a la insulina. Para ello, se ha buscado información acerca de los mecanismos moleculares, complicaciones en los órganos periféricos, así como posibles tratamientos y estilo de vida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- ✓ Búsqueda bibliográfica, consultando bases de datos científicas libros y tesis doctorales.
- ✓ Buscadores empleados: PubMed, Google Scholar y Medline.

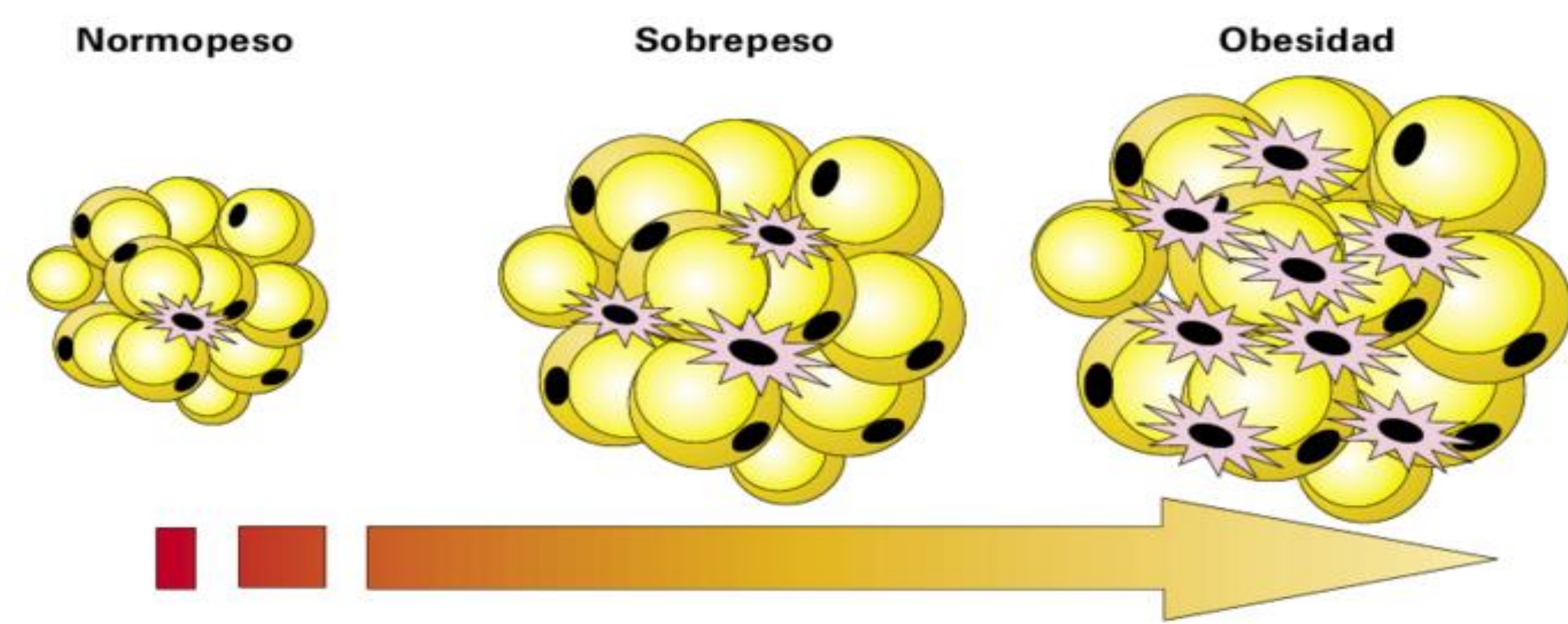
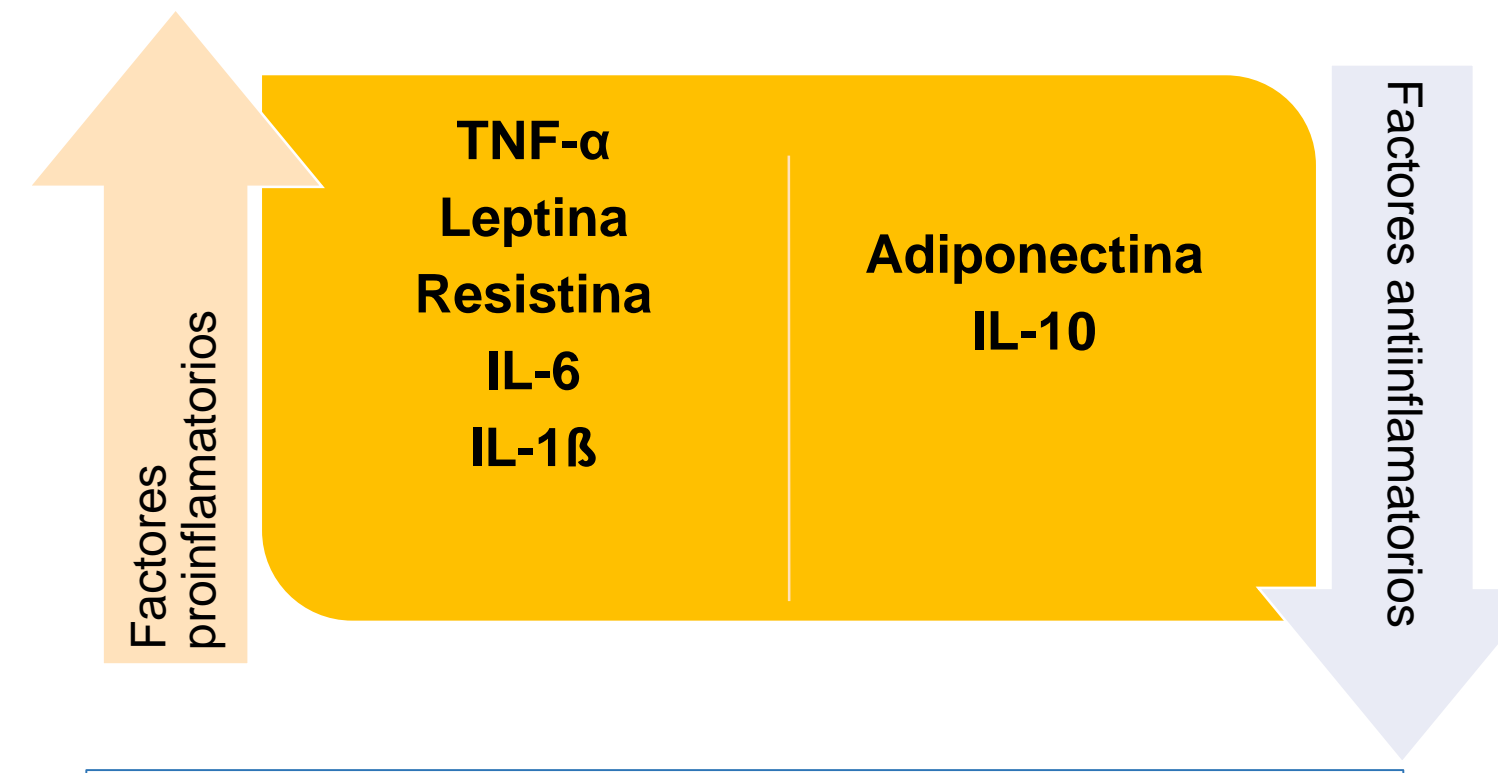


## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La **respuesta inflamatoria** se considera beneficiosa cuando actúa como mecanismo de protección, pero si se descontrola puede llegar a ser perjudicial para el propio organismo. El tejido adiposo desempeña un papel determinante en este estado proinflamatorio crónico ligado a la obesidad.

### INFLAMACIÓN LOCAL DEL ADIPOCITO

En la obesidad, existe un incremento de la adiposidad visceral que produce una **hipertrofia de los adipocitos** lo que conlleva a un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias y a una disminución de las antiinflamatorias. Estas citoquinas proinflamatorias originan un incremento de la lipólisis que se traduce en un exceso de ácidos grasos circulantes, situación que agrava significativamente la resistencia a la insulina. Además se activan vías inflamatorias: **IKK2/NF-κB y JNK.**

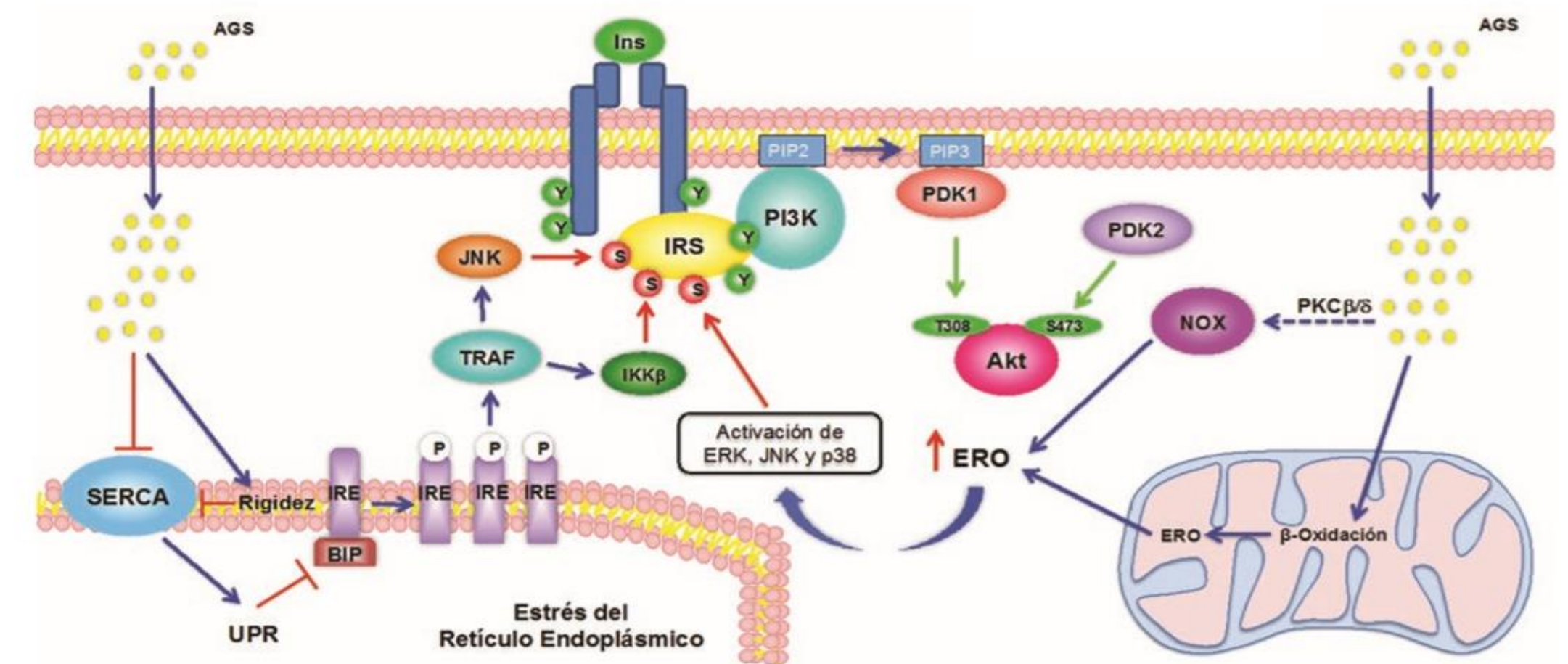


### AMPLIFICACIÓN DE LA INFLAMACION LOCAL EN EL ADIPOCITO

- ✓ Aumento de la producción de moléculas de adhesión.
- ✓ Incremento de la infiltración de los macrófagos, así como un cambio de polaridad de los mismos.
- ✓ Muerte de los adipocitos.

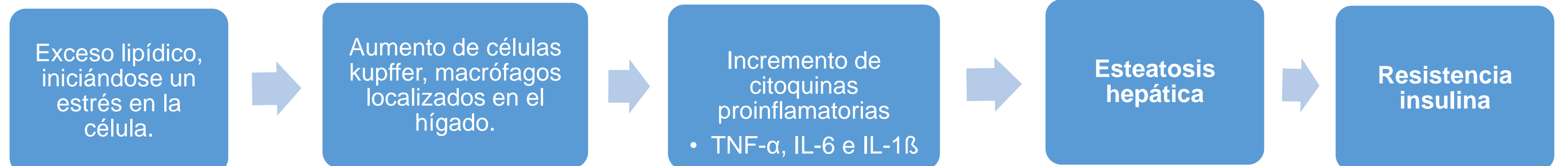
### EL INICIO DE LA OBESIDAD ASOCIADO A LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

- ✓ **Lípidos:** el exceso de ácidos grasos y la acumulación de grasa ectópica genera **lipotoxicidad**.
  - Los ácidos grasos saturados (ácido palmítico) se unen a los receptores TLR-4, lo que desencadena la traslocación del factor nuclear kappa B al núcleo generando un aumento de la transcripción de los genes que codifican para citoquinas proinflamatorias (TNF-α y IL-6).
  - El diacilglicerol (DAG) activa las vías inflamatorias: IKK y JNK lo que lleva a la fosforilación del IRS-1 (ser 307) lo que interfiere con la señalización de la insulina.
- ✓ **Hipoxia:** debido a la expansión del tejido adiposo aparecen áreas hipóxicas que generan estrés del RE y un estrés oxidativo. El mecanismo de la hipoxia incluye al factor de transcripción HIF-1 que se encuentra estabilizado debido a que las enzimas responsables de su degradación están inhibidas. HIF-1 también transcribe genes proinflamatorios.
- ✓ **Estrés del retículo endoplasmático (RE)** se produce como consecuencia de la acumulación de proteínas mal plegadas, la disminución de la translocación de proteínas al aparato de Golgi y la depleción de calcio que si se mantiene de forma sostenido generando la muerte celular.
- ✓ **EL estrés oxidativo** supone un desequilibrio entre los sistemas productores de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los sistemas de eliminación. El exceso de ácidos grasos genera un aumento de su oxidación en la mitocondria lo que va a producir el exceso de ROS y por lo tanto el estrés oxidativo que, a su vez activa las vías inflamatorias.



## CONSECUENCIAS DE LA INFLAMACIÓN

### INFLAMACIÓN EN EL HÍGADO



### INFLAMACIÓN EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

- La acumulación de especies lipídicas tóxicas va a llevar a la activación:
- De la PKC que a su vez fosforila a IRS-1 en serina 307, bloqueando la vía de señalización de la insulina.
  - El incremento de la activación de la vía inflamatoria de IKK lleva a una atrofia muscular.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Tiazolidineonas (TDZ): pioglitazona**
- **Biguanidas: metformina.**

## CONCLUSIÓN

La obesidad es considerada un problema mundial que va incrementando en grandes dimensiones. Una dieta elevada en grasas de manera continuada provoca en el organismo un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que va a desencadenar en alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, hipertensión arterial y disfunción endotelial. El estilo de vida es un factor que esta íntimamente ligado a estas enfermedades. Por lo tanto, una mejora en la dieta incrementando los productos vegetales y antioxidantes naturales. Además el ejercicio físico ayuda a normalizar la dislipidemia y restaurar la sensibilidad a la insulina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Serrano Ríos, M., Ordoñas, J. M., & Gutiérrez Fuentes, J. A. (2011). *Obesity*. Barcelona, España: Elsevier.
- 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.
- Guyton, A. C. MD, & Hall, J. E. Ph.D. (2001). *Tratado de la fisiología médica* (10ª ed.). Madrid, España: McGraw-Hill.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2012). *Catálogo de Medicamentos*. Madrid, España: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
- Vázquez-Jiménez, J. G., Alberto Olivares-Reyes, J., Roura, A., & Jiménez-Mena, L. R. (2017). El papel de los ácidos grasos12. *libres en la resistencia a la insulina. Gaceta Médica de Mexico*, 153, 852-863.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger Principios de bioquímica* (4ª ed.). Barcelona, España: Omega.
- Miranda-Garduño, L. M., & Reza-Albarrán, A. (2008). Obesidad, inflamación y diabetes. *Gaceta Médica*, 144(1), 39-46.
- 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.
- 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.
- Serrano Ríos, M., & Cascales Angosto, M. (2015). Resistencia a la insulina, inflamación y obesidad. Recuperado de <http://www.analesanf.com/index.php/mono/article/viewFile/1579/1663>
- 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.
- Editorial ABC. (2019, 18 febrero). Niños cada vez más gordos: el mapa de la obesidad infantil en el mundo. ABC. Recuperado de [https://www.abc.es/sociedad/abc-ninos-cada-mas-gordos-mapa-obesidad-infantil-mundo-201902151423\\_noticia.html](https://www.abc.es/sociedad/abc-ninos-cada-mas-gordos-mapa-obesidad-infantil-mundo-201902151423_noticia.html)