



The obesity pandemic. The pathophysiological links: endocrine adipose cell dysfunction, inflammation and insulin resistance

Title in Spanish: *La pandemia de obesidad. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endócrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina*

Manuel Serrano Ríos^{1,*}, María Cascales Angosto², María Teresa Martínez Larrad¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC-HCSC), España. Hospital Clínico Universitario San Carlos, C/Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid. ²Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: Obesity is defined as an excessive of adipose tissue mass as a result of an energy imbalance. During the last decades have favoured the energy imbalance causing the energy intake exceeds energy expenditure. The worldwide obesity epidemic has become a major health concern, because it contributes to higher mortality due to an increased risk for diseases including cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, muscle skeletal disorders and some cancers. The lack of a complete understanding of the precise regulatory networks that control adipogenesis, energy expenditure, and inflammation is a fundamental problem in metabolic research. In our paper we discussed the already established systemic, cellular and molecular mechanisms following the expandability of the white adipose tissue exporting high levels concentrations of free fatty acids causing *lipotoxicity* in specific organs (e.g.: striated muscle, liver). Insulin resistance is, likely, the main physiopathological consequence and mediator of all features defining the “lipotoxic” state. Also many other cellular alterations including the excessive generation of free radical and hence oxidation of key proteins as well as mitochondrial dysfunction are major alterations. Similarly *expandability of the obese white adipose tissue* stimulate early in this process. Stimulate the activity of inflammation through the enhanced activity of macrophages from inside the adipose cell and from other sources hence excessive liberation to the blood (plasma / serum) of multiple species of pro-inflammatory cytokines (e.g.: TNF α , IL6). Overall it ends up by establishing a chronic non-clinically overt inflammation (or para-inflammation) at the cores of obesity pathogenesis. These new avenues of research still demand more research including then possibility of discovering new pharmacological approaches for the treatment of the obese patients.

RESUMEN: La obesidad se define como un exceso de masa de tejido adiposo blanco como resultado de un desequilibrio energético. Las últimas décadas han favorecido tal desequilibrio energético debido a que la ingesta de energía excede al gasto de energía. La epidemia mundial de obesidad se ha convertido en un importante problema de salud, que contribuye a una mayor mortalidad debido a un mayor riesgo de enfermedades: cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, y algunos tipos de cáncer. En nuestro trabajo hemos discutido los mecanismos ya establecidos a nivel sistémico, celular y molecular después de que la “expansión” del tejido adiposo blanco exporte concentraciones elevadas de ácidos grasos libres causantes de *lipotoxicidad* a órganos específicos (p.ej.: músculo estriado, hígado). La resistencia a la insulina es la principal consecuencia fisiopatológica y mediadora de las características del estado lipotóxico. Otras alteraciones celulares incluyen la generación excesiva de radicales libres de oxígeno y por tanto la oxidación de las proteínas clave, así como la disfunción mitocondrial. La *expansión del tejido adiposo blanco obeso* estimula pronto el desarrollo de inflamación a través de una mayor actividad de los macrófagos situados en la célula adiposa y de otras fuentes, con liberación excesiva a la sangre (plasma / suero) de múltiples citocinas pro-inflamatorias (p.ej.: TNF, IL-6). Así se establece un estado de inflamación crónico y subclínico en la patogénesis de la obesidad. Estas nuevas vías de investigación todavía exigen más investigación, incluyendo la posibilidad de descubrir nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes obesos y el diseño de estrategias más eficaces de prevención de Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 y otras de sus comorbilidades.

*Corresponding Author: manuel.serrano@salud.madrid.org An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 182-194

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de obesidad

Según Flier y Maratos-Flier (1) «la obesidad es una situación de exceso de la masa corporal de tejido adiposo y aunque se considera equivalente a un aumento del peso corporal, esto no es necesariamente así pues individuos muy musculados pueden exceder su peso teórico en términos numéricos sin incremento real en adiposidad». En todo caso, «el contenido de grasa del organismo refleja el equilibrio entre la ingesta de energía y el gasto energético» como definen con concisión Gambert y Ricquier (2). La obesidad, en esencia, es el resultado de una pérdida de ese equilibrio con un predominio de la ingesta sobre el gasto. En otras palabras, el fiel de la balanza se inclina hacia el exceso de oferta de la energía contenida en los alimentos ingeridos.

La clasificación general de la obesidad como exceso de masa grasa así como de sus patrones de distribución (central, abdominal o visceral; de distribución subcutánea o mixtos) y los métodos antropométricos más usuales y adecuados, ya han sido discutidos en este Suplemento de Anales de la RANF, por lo que no se incidirá en este aspecto.

En las últimas dos décadas la obesidad representa un grave problema de Salud Pública e individual, por su creciente e imparable incidencia/prevalencia, tanto en los países desarrollados como en aquellos entre los más desfavorecidos social y económicamente del Tercer mundo. En el siglo XXI la obesidad es una auténtica pandemia con graves consecuencias metabólicas tales como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), el Síndrome Metabólico (SM), la enfermedad cardiovascular (CV), e incluso ciertos tipos de cáncer: colon, mama, útero y próstata, entre otros (3, 4).

Numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y de carácter básico han establecido el concepto de que tales riesgos de la obesidad están determinados por ese carácter cuantitativo, pero más aun por el depósito preferente del tejido adiposo, ya que la grasa acumulada en el compartimiento subcutáneo y visceral (intraabdominal, omental, intraperitoneal, epicárdica) tienen características morfo-funcionales distintas y por tanto su impacto en la génesis de anomalías fisiopatológicas típicas de la obesidad (p.ej.: Resistencia a la insulina, lipotoxicidad) es muy diferente. Así, la obesidad abdominal o visceral es considerada como la más potente fuerza motriz de la incidencia de DM2 (5, 6) y del Síndrome Metabólico (SM).

Recientemente la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) ha ofrecido una revisión exhaustiva de este problema y propuesto su propio esquema de clasificación de la obesidad. En general, puede considerarse, con mínimos matices que un peso normal o saludable corresponde a un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 kg/m² y 24,9 kg/m² mientras que los márgenes de 25 a 29 kg/m² y de 30 kg/m² o más definen el sobrepeso y la obesidad, respectivamente (3).

2. FISIOPATOLOGÍA. A) TEJIDO ADIPOSO: BREVE RECUERDO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL

El tejido adiposo es un órgano heterogéneo, formado por células adiposas y otras células como fibroblastos, células endoteliales, y células del estroma vascular. En el estroma vascular las especies celulares más abundantes y características son: células troncales mesenquimales (*Stem cells*), preadipocitos (derivados del mesénquima), células endoteliales, pericitos, macrófagos, monocitos y otras células inmunocompetentes.

Las células endoteliales y los pericitos, a través de la producción de factores proangiogénicos (p.ej.: el factor vascular endotelial o *growth factor o VEGF*, *vascular endothelial growth factor* en el término original inglés), son esenciales para mantener una angiogénesis eficaz que garantice el desarrollo y crecimiento del tejido adiposo de modo permanente; y acomodado a las demandas fisiológicas o fisiopatológicas a este tejido (3).

Por otro lado, células «claves» en la respuesta inmune innata como monocitos y macrófagos, aparte de su función defensiva (p. e. eliminación de células adiposas en necrosis o senescentes), establecen una intercomunicación o «charla» intercelular con los adipocitos con el que intercambian numerosas señales (p. ej.: liberación del factor de necrosis tumoral α ; o TNF α , del inglés Tumor Necrosis factor α), en ciertas condiciones de respuesta inflamatoria como sucede en el tejido adiposo «expandido» de la obesidad.

2.1.a. Tejido adiposo

El órgano adiposo está formado por dos tejidos fundamentales, el tejido adiposo blanco (TAB) (*WAT*, *White Adipose Tissue*, acrónimo inglés), y el tejido adiposo marrón (BAT, en el acrónimo inglés: *Brown Adipose Tissue o TAM*). Este último es típico de animales hibernantes. En humanos el TAM, está presente en el nacimiento, y va desapareciendo en el período postnatal, localizado solamente en el timo y es vestigial en la edad adulta.

2.1.b. Funciones del tejido adiposo

Dos aspectos diferenciales del metabolismo acontecen en el TAB: a) el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos o triacilgliceroles cuando existe un exceso de energía ofrecida desde la circulación (período postprandial) y b) la movilización de ese depósito, con liberación de ácidos grasos a la circulación, si otros tejidos (p.ej.: músculo esquelético) la demandan en el ayuno o en situaciones de gasto energético aumentado. Ambos procesos están íntimamente relacionados y regulados instantáneamente: si el depósito graso conviene, la lipólisis se suprime y a la inversa (3).

2.1.c. El tejido adiposo y la resistencia a la insulina

i) La insulina. Acciones y mecanismos a nivel molecular

La insulina posee de múltiples funciones (pleiotrópicas) que abarca desde el transporte de nutrientes (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres) al interior de

la célula, a la regulación de la homeostasis de la energía contenida en esos sustratos como hidratos de carbono, grasas y proteínas (4-7). Estas acciones incluyen otras fundamentales como la regulación de expresión genes y de actividades enzimáticas claves; o tiene un impacto a nivel del SNC en núcleos hipotalámicos importantes para la regulación de la ingesta (7-10).

En síntesis, la insulina, exclusivamente producida en la célula beta, es una hormona polipeptídica anabólica y anticatabólica que ocupa un papel central en la regulación de la homeostasis de la glucosa y del metabolismo intermediario. Como también regula el crecimiento y proliferación celulares. La insulina promueve acciones anabólicas esenciales durante los períodos de afluencia de sustratos post-ingesta mediante el depósito de glucosa, cuyo transporte al interior de las células facilita en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo estriado; a la vez que inhibe la glucogenolisis y la neoglucogénesis. Promueve además, la oxidación de la glucosa a través de la glucólisis. Acciones todas ellas mediadas por la actuación/inhibición de las enzimas responsables de las

rutas metabólicas afectadas.

Acciones de la insulina en el hígado. La insulina induce la síntesis proteica y el depósito de ácidos grasos no esterificados en forma de triglicéridos. En contraste, durante el ayuno (períodos interprandiales, ayuno nocturno) la insulina frena los procesos catabólicos a nivel del hígado: glucogenolisis, cetogénesis, neoglucogénesis.

2.1.d. Mecanismos de acción de la insulina

Las distintas acciones metabólicas (anabólicas-anticatabólicas) y sobre el crecimiento y proliferación celular de esta hormona se ejercen en sus tejido/órganos diana» específicos a través de una red de señales [químicas] compleja y exquisitamente integrada que controla diversos procesos (**Figura 1**). Esta compleja red incluye una [verdadera] cascada intracelular [«cuesta abajo»] de señales químicas en respuesta al suceso inicial de la interacción de la hormona insulina con receptores específicos de membrana presentes en las células de sus tejidos dianas (7).

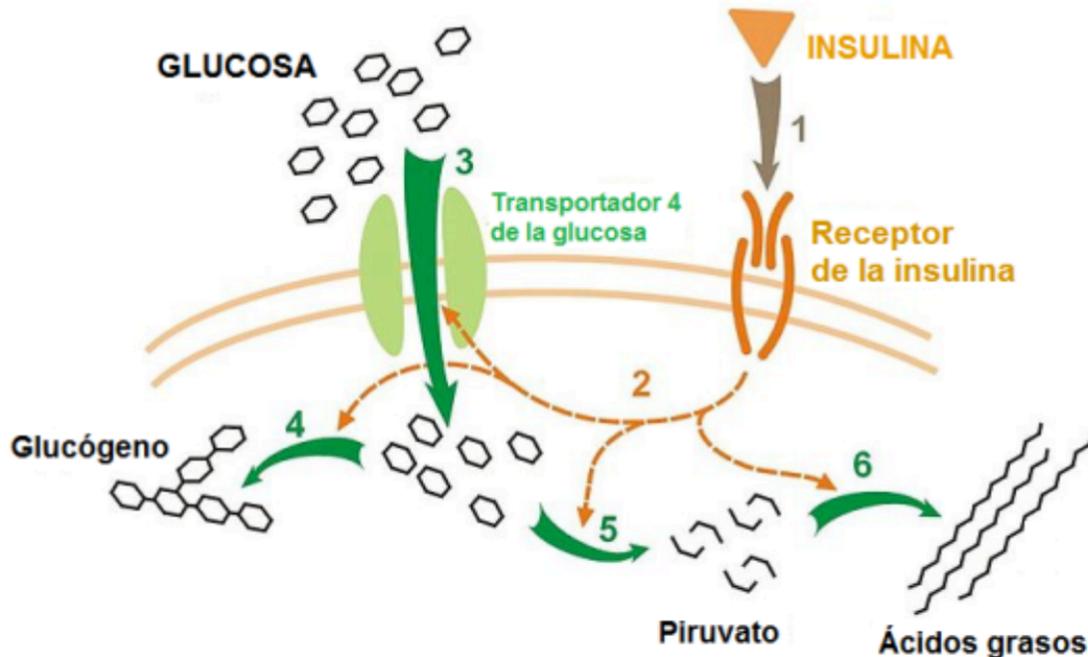


Figura 1. Funciones de la insulina. 1.- La insulina se une a su receptor. 2.- Activación del transportador de la glucosa (GLUT4). 3.- Entrada de glucosa en la célula. 4.- Síntesis de glucógeno. 5.- Conversión de glucosa en piruvato. 6.- lipogénesis de novo. Tomado de Benito (6).

En el tejido adiposo la insulina es capital para depositar energía en forma de triglicéridos que es la estrategia más eficiente para el almacenamiento de la energía contenida en las grasas de la dieta. Los mecanismos básicos de estas acciones lipogénicas de la insulina en el tejido adiposo son:

1) Inducir la enzima lipoproteín-lipasa, unida a las células endoteliales y al estroma vascular del órgano adiposo. La lipoproteín-lipasa es la mediadora de la hidrólisis de los triglicéridos circulantes vehiculados por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) con el

resultado de la liberación de ácidos grasos no esterificados que son ofertados a la célula adiposa.

2) La insulina, en el tejido adiposo, facilita la captación de la glucosa desde la sangre y su transporte al interior de la célula adiposa. La hormona estimula la glucólisis de este sustrato en el interior del adipocito con lo que se genera el sustrato 3 α -glicerol fosfato indispensable en la lipogénesis por ser utilizado para la re-esterificación con ácidos grasos libres y la formación de triglicéridos.

3) Frente a esa acción favorecedora de la adipogénesis, la insulina es paradójicamente antilipolítica a través de la

inhibición selectiva de la enzima lipasa intracelular « sensible a hormonas». Esta acción antilipolítica frena el flujo excesivo de ácidos grasos libres hacia el hígado que en situaciones de ayuno contribuye a la neoglucogénesis y cetogénesis.

Acción de la insulina en el músculo estriado.

La insulina activa y promueve la captación y transporte de glucosa y de amino ácidos para la síntesis de glucógeno y de proteínas, respectivamente, en el músculo estriado particularmente en el músculo esquelético.

Respecto a la glucogenogénesis, la insulina tiene una característica acción dual de signo inverso, de activación sobre la glucógeno sintetasa y de inhibición sobre la glucógeno fosforilasa. La facilitación del transporte de glucosa al interior de las células en tejidos «diana» (músculo, tejido adiposo, cerebro) es una de las funciones más trascendentes en términos biológicos de la insulina.

La glucosa, en efecto, es un sustrato cuya oxidación y la energía derivada de ésta es imprescindible para todos los tejidos y crítica para algunos como el cerebro. Ese

transporte de una molécula tan hidrofílica como la glucosa solo puede superar la membrana celular, tan lipofílica, mediante sistemas de transporte muy eficientes: *los glucotransportadores* de los que se han caracterizados hasta 8 especies tejido específicas.

2.1.e. Vías de señalización de la insulina

Nodos y Vías. En la **Figura 2** se presenta un esquema que resume las múltiples vías de señalización promovidas por la acción de la insulina al interactuar con su receptor.

El primer paso de autofosforilación de la/s subunidad/es beta del receptor de la insulina da lugar a la fosforilación, en residuos tirosinas, de una familia de proteínas (con actividad tirosina-cinasa) de 6 miembros bien caracterizados denominados *insulin receptor substrate protein* (IRS): IRS-1-2-3-4-5-6. (En español: Proteínas sustratos del receptor de Insulina: 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las más estudiadas, son la IRS 1 a 4; y a la que nos referiremos más explícitamente, es a la IRS-1 (Figura 2).

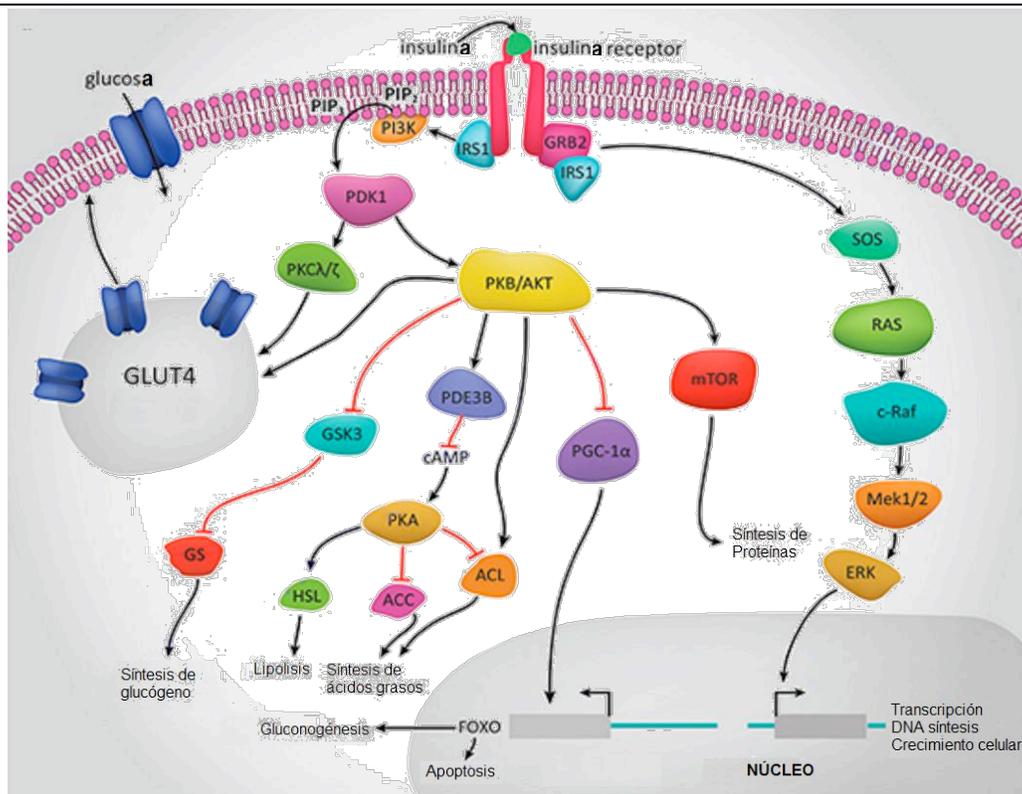


Figura 2. Múltiples funciones de la insulina. Vías de señalización. Cuando la insulina se une a su receptor desencadena la autofosforilación del receptor que genera sitios de atracción para las proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS-1-IRS4). Las proteínas IRS, a su vez desencadenan la activación de una amplia gama de proteínas transductoras de señales. Las flechas negras representan acciones positivas y líneas rojas en T representan las acciones inhibitoras. JNK, JunN-terminal quinasa; PKC, proteína quinasa C; IKKβ, inhibidor del factor nuclear kappa beta; ROS, especies reactivas de oxígeno; PI3K, fosfatidilinositol-3 quinasa; DAG, diacilglicerido; TAG, triacilglicéridos; LCA-CoA, acil de cadena larga-CoA; NFκB, factor nuclear kappa B. Akt también conocida como proteína quinasa B (PKB). Fuente: themedicalbiochemistrypage.org. 2014.

A partir de la fosforilación de IRS, se inicia la cascada de transmisión de señales de curso descendente en el interior de la célula («pendiente o cuesta abajo») con una primera ramificación en dos rutas principales: A) La vía de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K)-PKB/AKT (Protein kinase

B o PKB, y en español: proteína cinasa B o PCB), la cual es finalmente, responsable de las acciones metabólicas de la insulina: i-anabólicas como transporte de glucosa, síntesis de glucógeno, de proteínas y de los ii-efectos anticatabólicos: (anti) lipólisis/neoglucogénesis y otros ya

conocidos. B) La vía de la RAS-Mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK pathway. En español: vía RAS-activada por mitógeno con actividad de proteína cinasa), la cual es la mediadora de la expresión de genes relevantes a los efectos finales de proliferación y diferenciación celular («acciones mitogénicas no metabólicas de la insulina»). Esta vía RAS/MAPK también interacciona con la de PI3K-AKT para el control de crecimiento y proliferación celular (11).

Pero esta simplificación, suficiente para tener una perspectiva de la transmisión del mensaje de la insulina, encubre una realidad muy compleja. Por esta razón, Taniguchi y cols. (7) han propuesto sistematizar la acción de la insulina a través de sus vías de señalización en la identificación de Nodos de comunicación estrechamente relacionados entre sí y finamente regulados. Los argumentos subyacentes a los conceptos de *Nodos* derivan de la existencia en cada una de las vías antes descritas de familias de proteínas con una función biológica única en cada *estación* de la cascada de señales, y en que cada *Nodo* está sometido a un elevado grado de regulación tanto en sentido positivo como negativo. Por tanto, el mismo concepto de *Nodo* (o estación, en nuestra interpretación) indica su función potencial, de «interventor» del funcionamiento de otros miembros de las vías de señalización intracelular abiertas tras el mensaje desencadenado por la unión insulina-receptor.

2.1.f. Regulación de las vías de señalización

Las vías de señalización de la insulina son reguladas positivamente y negativamente por otros factores muy numerosos desde nutrientes a biomarcadores de inflamación o radicales libres (7, 9, 12). Cualquiera que sea la situación externa a la célula, el mecanismo mejor caracterizado de interferencia con la señalización de la insulina es la fosforilación de determinados residuos serinas en las moléculas IRS (típicamente IRS-1), que según sea la especie molecular de la familia IRS ocupan localizaciones distintas. Esta fosforilación de serinas en IRS-1 impide la asociación de esa molécula con el receptor de insulina y, por tanto, dificulta o detiene la propagación de señales «cuesta abajo» a través de las dos rutas principales ya mencionadas.

Los mecanismos precisos por los que la fosforilación en residuos serina de IRS-1 es inhibitoria, son mal comprendidos. Sin embargo, numerosos datos indican que varias familias de serinas cinasas como las de las familias IKK- β (IKK), Janus NK1, mTOR (*mammalian target of rapamycin* ende sus siglas en inglés) y PCK- θ parecen jugar un papel importante (13). Dos de estas familias de cinasas, la IKK y la JNK son componentes integrales de las dos rutas proinflamatorias más importantes (14-18). JNK e IKK son específicamente activadas en el brazo aferente de la respuesta inmune innata por receptores Toll-similares (TLR) bajo estímulos diversos: toxinas, liposacáridos de *E. Coli* e infecciones entre otros factores (17).

3. OTROS FACTORES FISIOPATOLÓGICOS

3.1.a. La expansión o expansibilidad del tejido adiposo en la obesidad

El crecimiento HIPERPLÁSICO del tejido adiposo disminuye gradualmente al llegar a la edad adulta y más con el avance en edad. Una hipótesis de gran originalidad es la propuesta por el investigador español Vidal Puig y su grupo (18) la de la expansión del tejido adiposo y su relación con el riesgo de desarrollar desordenes metabólicos. Según estos autores, la expansión está no tanto relacionada con la cantidad de grasa que tiene un individuo, sino como cuanto puede expandirse para acomodar el exceso calórico (19).

1) Una visión sintética de estos posibles mecanismos ha sido expuesta con lucidez por Shoelson y cols. (20) en una revisión reciente. También, según estos autores «La acumulación de lípidos en el tejido adiposo y la expansión de la masa grasa inician el proceso inflamatorio, a través de la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas tales como: TNF α , IL-6, leptina, la resistina, MCP-1 y PAI-1».

2) Esta visión complementa la hipótesis de Gray y Vidal-Puig (18) de que la expansión de la masa adiposa, permite el acúmulo de una mayor cantidad de grasa para mantener al individuo metabólicamente sano; pero llegado un límite, el adipocito cambia de cara y expresa de modo creciente un extraordinario número de quimiocinas proinflamatorias, parcialmente producidas por abundante infiltración de macrófagos; unos residentes en el tejido adiposo y otros reclutados desde otros territorios. Esta transición desde el *adipocito no obeso* al *adipocito obeso* está, por tanto, marcada por el progresivo desarrollo de un estado (pro)-inflamatorio crónico cuyas consecuencias sistémicas expresan el desbordamiento de la capacidad de expansión hiperplásica/hipertrófica del tejido adiposo.

Esta hipótesis o modelo sugiere que en presencia de exceso calórico en el tejido adiposo, el desarrollo de complicaciones metabólicas (p.ej.: DM2, SM) es precedido por un período de metabolismo normal durante el cual el tejido adiposo es capaz de expandirse; y el perfil de producción de adipocitoquinas y de lípidos es favorable, hasta cuando falla en la capacidad de expansión, deteriorada a lo largo del tiempo (**Figura 3**).

La *expansión extrema* del adipocito origina un flujo incontrolado y creciente de ácidos grasos libres hacia otros tejidos, mientras persista el desequilibrio energético con *depósito ectópico de grasa y lipotoxicidad*. Esta lipotoxicidad tisular extra-adipocitaria perpetúa y aumenta la situación de resistencia sistémica a la insulina. Estas alteraciones metabólicas son tiempo-dependientes, en la obesidad tanto a nivel celular como molecular. Así que el exceso absoluto de ingesta de nutrientes no solo altera funciones del adipocito sino en la de casi todos los tejidos entre los que destacan: el endotelio vascular (p.ej.: disminuida producción de óxido nítrico); hepatocitos (esteatohepatitis no alcohólica), miocitos (músculo esquelético y cardíaco) y células del sistema inmune innato (macrófagos, monocitos) y células de Langerhans entre

otros. De este modo, se establece en la obesidad una situación inflamatoria (o parainflamatoria) de intensidad moderada, crónica y subclínica (21).

Esa «tormenta» de alteraciones en la obesidad, si no se detiene, mediante la restauración del balance ingesta-gasto, o por la pérdida de peso, es de consecuencias conocidas (y

justificadamente temidas) como DM2, SM, enfermedad cardiovascular (HTA, dislipidemia, Ictus); cáncer (mama, endometrio; colon, próstata); trastornos gastrointestinales (litisias biliar, esteatohepatitis, cirrosis, otros) y quizá la propia enfermedad de Alzheimer. Esta última considerada ya como asociada a resistencia a la insulina y a la DM2

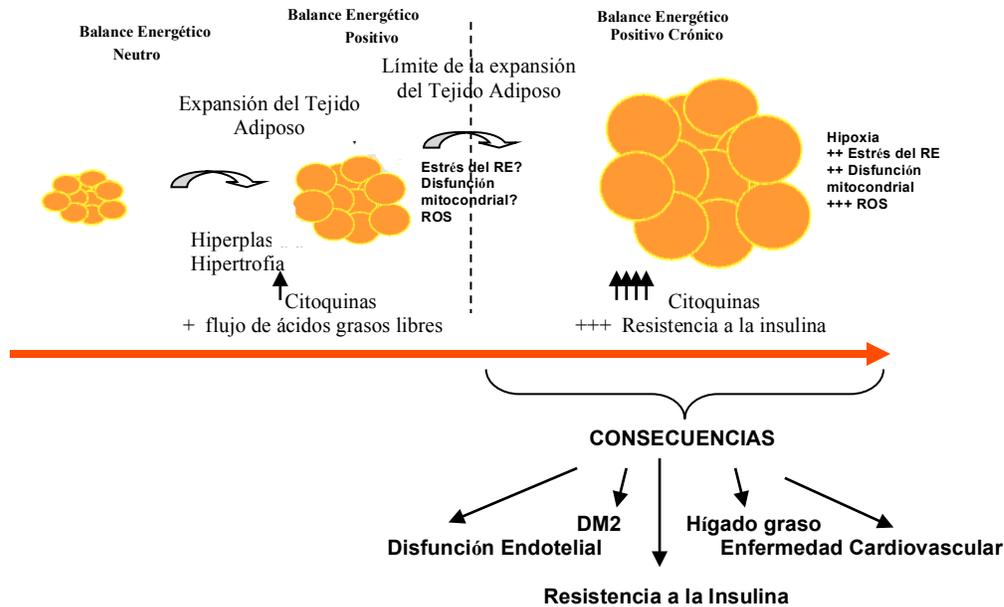


Figura 3. Expansión del tejido adiposo. Fuente: varias. Elaboración propia.

3.1.b. Mecanismos específicos

i. Ácidos grasos libres y sensibilidad a la insulina. Las teorías del «exceso de flujo» de ácidos grasos libres. La lipotoxicidad

El incremento del excesivo flujo de ácidos grasos libres circulantes es de conocimiento convencional soportado por innumerables datos experimentales y clínicos.

Del mismo modo se sabe desde los clásicos experimentos de Randle y col. (22) que la excesiva circulación de ácidos grasos libres interfiere con la acción de la insulina a nivel del músculo esquelético y cardíaco.

Las interacciones entre el metabolismo de los ácidos grasos libres y las acciones de la insulina en tejidos típicos como músculo esquelético e hígado se fraguan en las dos rutas diferentes ya comentadas: 1. El depósito como almacén de energía en forma de triglicéridos. 2. La oxidación en las mitocondrias para liberar esa energía calórica. En la **Figura 4**, modificada de Schenk y col. (14), se resumen ambas vías y su relación con la promoción potencial de resistencia a la insulina. El camino hacia una u otra ruta de los ácidos grasos libres que fluyen a la membrana celular del hígado y del músculo esquelético requiere su activación para unirse al coenzima A y formar *acil-CoA*. La ruta hacia la síntesis de triglicéridos comprende una serie de reacciones químicas, cuyo primer paso está catalizado por la glicerol 3-fosfato-transferasa teniendo al 3-glicerolfosfato como sustrato para sintetizar *ácido lisofosfatídico*. En estadios

posteriores a partir de este ácido lisofosfatídico se originan: Ácido fosfatídico (mediado por la acilglicerol-3 transferasa), y diacilglicerol (mediado por la fosforilasa). Tras la fusión de éste con una molécula de ácido graso en forma activada (Acil CoA) mediante la acción de la enzima acil-transferasa se llega al final de esta ruta, a la síntesis triglicéridos.

En presencia de un aporte excesivo de ácidos grasos saturados, sobre todo los de cadena larga (C14-C16), la capacidad de la maquinaria enzimática que dirige esta secuencia de etapas intermedias hasta la síntesis final de triglicéridos puede quedar sobrepasada, con acumulación a distintos niveles de varios de aquellos productos intermedios como diacilglicerol, ácido lisofosfatídico, fosfatídico y ceramidas, que son reguladores negativos de la acción de la insulina en el hígado y en el músculo esquelético. En el caso de las ceramidas, estas interactúan e inhiben la ruta de señalización insulínica, PKB/AKT (Figura 4), o pueden ejercer impacto negativo sobre otras familias de cinasas inhibitoras de la señalización intracelular de la Insulina como JNK, IKK u otras «sensoras» de nutrientes como mTOR o PKC θ (Figura 4).

La acumulación intracelular de esos productos termina por ser tóxica para la estructura y funcionalidad tisular. Esta hipótesis de la *lipotoxicidad* de elevadas concentraciones de triglicéridos es particularmente clara en el músculo esquelético y representa un factor promotor

importante de resistencia a la insulina en ese órgano.

Datos experimentales en modelos murinos demuestran que la eliminación de la actividad de las vías proinflamatorias citadas (IKK/NFκB; JNK; mTOR, u otras) por manipulación genética o farmacológica, evita la aparición de resistencia a la insulina por lipotoxicidad,

tanto en la obesidad experimental inducida por dieta como en ciertos estudios en humanos (14). Sin embargo, existe la paradoja de que en los atletas muy bien entrenados, el depósito graso intramiocelular no inhibe sino que aumenta la sensibilidad a la insulina (23).

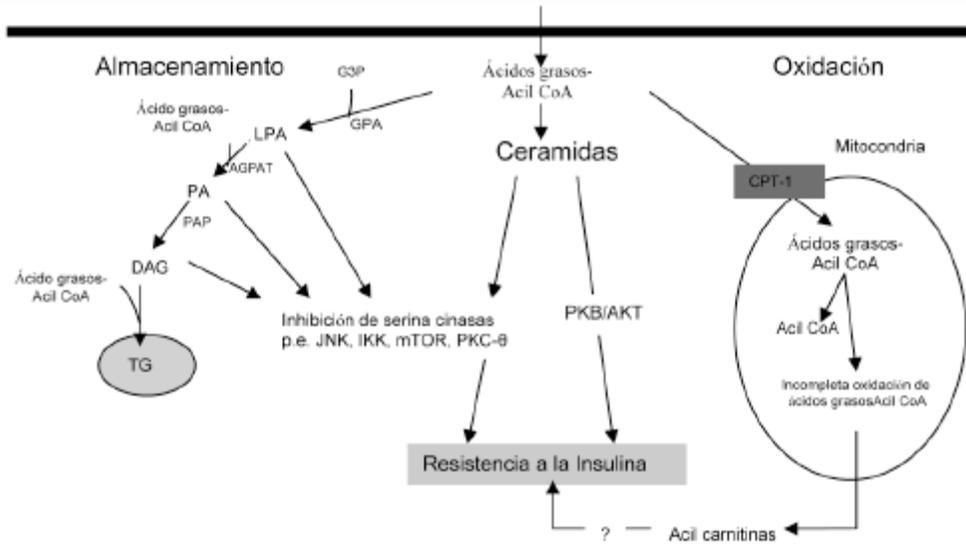


Figura 4. Potencial promoción de resistencia a la insulina. TG, Triglicéridos; G3P, Glicerol 3-fosfato; GPA, Glicerol-fosfato transferasa; LPA, Ácido lisofosfatídico; AGPAT, Acil-glicerol 3-transferasa; PA, Ácido fosfatídico; DAG, Diacilglicerol; CPT-1: Carnitil-Palmitoil-Transferasa-1. Fuente: Schenk y col. (14).

El otro destino de los ácidos grasos libres en el músculo esquelético y en el hígado es su β-oxidación en el interior de las mitocondrias. La capacidad del músculo para oxidar los ácidos grasos como modulador clave de la acción de la insulina» (14) se sustenta entre otras razones, por el hallazgo confirmado de que en individuos insulino-resistentes existe una actividad reducida de CPT-1 (Carnitil palmitoil transferasa 1) y/o de capacidad oxidativa de ácidos grasos en la mitocondria (14, 24). Esa capacidad puede ser, por tanto, desbordada por el exceso de flujo de ácidos grasos libres y la β-oxidación intramitocondrial interferida.

ii. *La obesidad como estado parainflamatorio o inflamatorio subcrónico. Una perspectiva general*

a) Los argumentos

La obesidad es un desorden inflamatorio potencialmente letal, cuya patogénesis no ha sido explicada en su totalidad (25). Las preguntas capitales son: ¿Cuáles son los mecanismos que disparan el inicio y perpetuación de una inflamación tan característica en la obesidad experimental y humana? ¿Qué factores endógenos (o genéticos) y externos (nutrientes, infecciones, otros) desencadenan aquellos cambios en el tejido adiposo? y ¿Por qué la intensidad y peculiaridades humorales de la inflamación tienen un cierto pero innegable, carácter específico del depósito graso: de localización subcutánea o abdominal?

En primer lugar, la relación entre obesidad e inflamación es un avance conceptual revolucionario. La demostración inequívoca de esta conexión entre adiposidad y estado proinflamatorio se origina con el trabajo pionero de Hotamisligil y cols. (26) quienes probaron, no sin incredulidad inicial por su parte, que el tejido adiposo de ratones ob/ob expresaba TNFα, que es un marcador típico de inflamación. Éste nuevo concepto creó un gran escepticismo inicial en la comunidad científica, ya que en palabras de Hotamisligil «*me invitaban entonces, como conferenciante a modo de entretenimiento*». Sin embargo, numerosos estudios posteriores han establecido firmemente que la obesidad tiene como substrato fisiopatológico básico: un estado inflamatorio crónico o para-inflamatorio. Los datos más importantes que han contribuido a establecer ese concepto son:

1) El hallazgo de que el tejido adiposo en modelos murinos de obesidad, en niños y adultos obesos aparece infiltrado de macrófagos (27, 28).

2) La constatación experimental en ratones obesos, pero no en sus congéneres delgados, de que esta infiltración de macrófagos (adipositis) está asociada con cambios acusados en la microcirculación local con aumento de permeabilidad vascular, adherencia marcada de leucocitos y plaquetas al endotelio vascular y muy selectivamente en el compartimiento abdominal del tejido adiposo (29).

3) Esta inflamación local característica del *tejido adiposo obeso* es, de algún modo, exportable a otros tejidos y órganos distantes. Es decir de inflamación local se convierte en sistémica. Ejemplos notorios y precoces de este impacto sistémico de la *adipositis* es la disfunción endotelial y la hipertensión arterial que (pronto) progresan a diabetes y aterosclerosis, pero también predispone al asma y al cáncer (25).

3.1c. Las consecuencias de la inflamación en la obesidad. La Resistencia a la Insulina general y órgano-específica (ver también páginas anteriores)

Una de las más inmediatas y visibles respuestas de esta situación en la obesidad experimental y humana es el desarrollo de insulino-resistencia en órganos diana fundamentales: hígado, músculo esquelético, endotelio vascular (29). En este último las respuestas visibles son muy precoces, traducidas en una exagerada expresión de moléculas de adhesión, las que en concertada acción con las citadas quimioquinas cierran el círculo de un mayor reclutamiento de monocitos-células inmunes en el tejido adiposo.

Shoelson y cols. (20) señalan que en *este contexto los adipocitos, las células inmuno-competentes y las señales emitidas por el endotelio son el trío básico para que se origine un medio ambiente local promotor de la resistencia a la insulina*. La resistencia local a la insulina se transmite a la periferia con lo que endotelio, músculo esquelético, cardíaco e hígado son intoxicados y funcionalmente afectados por el flujo excesivo y no contenido de citocinas proinflamatorias. La continuidad circular de esos efectos perpetúa la resistencia a la insulina como vínculo entre tejido adiposo y esos tejidos. La secuencia de sucesos fisiopatológicos, según Schenk y cols. (14), podría esquematizarse así: El exceso de nutrientes estimula la expansión de la masa adiposa y el número de adipocitos en un intento de acomodar tanta oferta de energía en forma de depósito de triglicéridos. Esta «expansión» local, pero considerable, tiene entre otras, dos consecuencias inmediatas dentro del órgano adiposo: una que origina hipoxia local, más o menos moderada según el estadio de la expansión adiposa debida a la relativa insuficiencia del sistema microvascular y otra producida por la sobrecarga de nutrientes sobre el retículo endoplásmico que promueve en este orgánulo una situación de sobrecarga de trabajo o estrés (30). La hipoxia local induce un gen particular cuyo producto es denominado: factor inducido por la hipoxia, HIF-1 (*Hypoxia induced factor 1*). El estrés del retículo endoplásmico y la activación del gen HIF desencadenan expresiones de otros genes que confluyen en el desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado (11, 31). La iniciación y progreso hacia la inflamación reside en la exagerada liberación de adipoquimioquinas (resistina, retinol binding protein 4 o RBP4) y citocinas proinflamatorias por el *adipocito expandido* (obeso) y la infiltración local en el tejido adiposo de macrófagos residentes localmente y otros reclutados de la médula ósea (TNF α , IL-6, otros). También se ha sugerido que el

reclutamiento de macrófagos dentro del tejido adiposo, refleja una relación de remodelación en el tejido adiposo, eliminando también los adipocitos muertos y sus restos, así como su contenido lipídico residual potencialmente tóxico. La interacción entre macrófagos y célula adiposa es crucial y resulta en la liberación continuada de citocinas inflamatorias que a través de la estimulación de las vías JNK e IKK en las células vecinas (acción paracrina), exportan o hacen sistémica esa misma situación (acción endocrina) en muchos tejidos fuera del órgano adiposo (Figura 2).

En favor de esta hipótesis se dispone de datos que demuestran una marcada activación de las vías JNK y/o IKK (14) en estados de resistencia a la insulina (p.ej.: obesidad, DM2). A la inversa, la inactivación o inhibición de una, otra, o ambas vías mejora netamente la sensibilidad a la insulina en modelos experimentales de resistencia a la insulina (16, 32, 33). Esta interesante conexión entre estas vías proinflamatorias establece un vínculo entre ambas en la fisiopatología de la obesidad. En esa interacción, seguramente, se imbrican otros factores que también inhiben la señalización de la insulina a través de la fosforilación de residuos serina en IRS-1: el flujo es excesivo de ácidos grasos libres y de ciertos aminoácidos. También la glucosa puede incluirse en la lista de «culpables» imprevistos según la hipótesis propuesta por Nathan (25) que sugiere que los productos avanzados de glicosilación (consecutivos a la hiperglucemia crónica) a través de sus receptores en macrófagos generarían un marcado estrés oxidativo y activación del NF-kB (33) Una circunstancia muy particular es la demostración de que los ácidos grasos actúan como ligando en las células estrelladas y de Kupfer en el hígado a través de receptores del primer escalón, p.ej.: el G20 de la respuesta inmune innata representada en la ruta de receptores TOLL (TaR2/TaR4). La masiva presencia de triglicéridos y citocinas proinflamatorias en el músculo esquelético, así como la sobrecarga de triglicéridos en el hígado perpetúan el ciclo vicioso de la resistencia a la insulina.

i. Daños subcelulares. Retículo endoplásmico y mitocondrias

Las *dianas* víctima del *adipocito obeso* son principalmente los siguientes orgánulos celulares: el retículo endoplásmico y la mitocondria. Ambas disfunciones están muy integradas y realimentadas recíprocamente en un peculiar círculo vicioso (35).

a) Retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico es el órgano especializado que ha resultado ser una «diana» hasta ahora no contemplada en la fisiopatología de la obesidad (28, 36).

La respuesta del retículo endoplásmico al estrés

Ante la hipoxia y/o la sobre-oferta de nutrientes (p.ej.: ácidos grasos), las funciones del RE quedan dañadas y evocan en ese orgánulo citoplasmático una serie de respuestas a las proteínas mal plegadas llamadas UPR (del inglés *The unfolded protein response*).

En primer lugar en presencia del exceso de lípidos se

puede sobrepasar la capacidad del retículo endoplásmico para conformar correctamente las proteínas emergentes tras su traslación desde el correspondiente ARN mensajero. Esta incapacidad origina una creciente acumulación de proteínas mal conformadas en el citosol que interfieren con el funcionamiento normal de la célula. Frente a esta situación el retículo endoplásmico desarrolla una estrategia adaptativa/defensiva frente a UPR que involucra una complicada red de factores de transcripción inductora de numerosos genes cuyos productos intervienen en la ordenación estructural (asociación, plegamiento, modificaciones post-traslacionales) y en la degradación de URP y así a atenuar la sobrecarga funcional o estrés del retículo endoplásmico. La respuesta a UPR tiene entre otras consecuencias: la activación de las rutas JNK/IKK así como la fosforilación de residuos serina (ser 307) en IRS-1, lo que contribuye a empeorar la resistencia insulínica. La inactivación de las chaperonas, que en el retículo endoplásmico realizan la función de plegamiento de la estructura de proteínas, genera más estrés en el retículo endoplásmico.

Si bien disponemos de datos que sostienen la hipótesis del estrés en el retículo endoplásmico en el tejido adiposo y en el hígado en respuesta a UPR; no existen hasta la fecha pruebas inequívocas de que ese fenómeno se origine en el músculo esquelético insulina resistente (14).

El retículo endoplásmico es *sensible* también a la glucosa y a aminoácidos a través de una vía especial de señalización (mTOR) que en ese orgánulo activa la síntesis de proteínas y quizás la regulación de la traducción y plegamiento de proteínas (37). Si la situación de estrés persiste en el retículo endoplásmico, se estimula la fosforilación del residuo serina del IRS y quizá la propia degradación de la molécula IRS1 (38, 39). Efecto sobreañadido ese debe a que el JNK activado a nivel del núcleo, fosforila el PPAR γ 2 e inhibe su actividad con la consiguiente disminución de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético y otros tejidos (40, 41).

La conexión entre el estrés en el retículo endoplásmico y la inflamación es de especial relevancia, pero Hotamisligil, pionero en proponer la hipótesis del estrés del RE, advierte junto a Gregor que «Los mecanismos moleculares del estrés del retículo endoplásmico y sus efectos en el adipocito están por conocerse en mayor profundidad y detalle» (42). Entre el estrés del retículo endoplásmico y el estado inflamatorio se establece, finalmente, un círculo reverberante: Más estrés-mayor inflamación-mayor estrés del retículo endoplásmico. Esta hipótesis está basada en que estrés retículo endoplásmico-resistencia a la insulina-inflamación se entrelazan por compartir vías de señalizaciones comunes (p.ej.: JNK, NKGK).

Finalmente, el estrés del retículo endoplásmico resulta en: a) Aumento en la concentración de lactato, producción de proteínas homólogas de C/EBP (en el ratón); b) disminución en la producción de adiponectina; c) aumento del estrés oxidativo; y d) finalmente apoptosis.

Además la UPR, si es continuada, induce resistencia a la insulina, lo que genera un círculo vicioso de aumento de la concentración de glucosa (hiperglucemia), lípidos, aumento del estrés del retículo endoplásmico para recomenzar el círculo vicioso.

b) Mitocondria

La mitocondria tiene una morfología muy plástica, se pueden deformar, dividir y fusionar. El número de mitocondrias en las células depende de las necesidades energéticas de las mismas y están presentes en todas las células eucariotas. Las mitocondrias están encargadas de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Actúan como centrales energéticas de la célula y su principal función es la oxidación de metabolitos (β -oxidación de ácidos grasos) con la obtención de ATP mediante fosforilación oxidativa, dependiente de la cadena transportadora de electrones. La molécula del ATP producido en las mitocondrias contribuye en un porcentaje muy alto al total de ATP sintetizado por la célula.

La hipótesis de que en la obesidad y DM2, en humanos, existe una función mitocondrial deficiente por fracaso en la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético, está documentada en gran número de estudios clínicos, pero no siempre confirmado en otros estudios *in vivo* o *in vitro* (14). Parte de estas discrepancias tienen una base étnico-genética ya que algún estudio ha revelado, el dato sorprendente de que individuos de origen indoasiáticos no diabéticos exhibían comprobada resistencia a la insulina, en comparación con sujetos de origen no europeos, pero con una mayor capacidad de fosforilación oxidativa en el músculo esquelético (incluso si se hacían hiperglucémicos) (43).

Si bien puede aceptarse que la excesiva oferta de ácidos grasos a la mitocondria en la obesidad y DM2 puede reducir la capacidad oxidativa de las mitocondrias, se requieren más estudios para definir si la disfunción mitocondrial es una causa primaria de resistencia a la insulina, o es una consecuencia secundaria de obesidad/resistencia a la insulina y/o de la reducida actividad física (14). Por otra parte y dado que la hipótesis de que una reducción en la densidad mitocondrial en roedores y humanos con resistencia a la insulina, es controvertida, se han propuesto otras hipótesis alternativas. Una de ellas, apoyada en sólidos datos experimentales (44) propone que la oxidación de ácidos grasos reducida en el músculo esquelético en el estado de resistencia a la insulina, está asociada a sobrecarga mitocondrial; y que cuando la capacidad de la β -oxidación supera la propia de la mitocondria se acumulan moléculas de ácidos grasos de cadenas más cortas que disminuyen la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético (14). En ese sentido, son coherentes las alteraciones demostrables en ratas Zucker diabéticas con resistencia a la insulina en las que se acumulan, en el músculo esquelético, productos como acilcarnitinas parcialmente oxidadas. De forma coherente, en los ratones *knock-out* para malonil-carboxilasa, la sensibilidad a la insulina mejora en paralelo con el menor

nivel de acil-carnitinas en el músculo esquelético. Por último el predominio de fibras musculares tipo 1, con mayor capacidad oxidativa, es típico en la situación de sensibilidad a la insulina normal o aumentada, como ocurre en los sujetos no obesos bien entrenados con ejercicio aeróbico regular. En cambio, el predominio de fibras musculares tipo 2 con menor capacidad oxidativa caracteriza en Indios Pima la situación de resistencia a la insulina.

Estrés oxidativo

La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o radicales libres (ROS), interviene, de modo negativo, si no es neutralizada, en el funcionamiento celular, como relajación del tono vascular, el control de la concentración y tensión de oxígeno y la mejoría de la traducción de señales de varios receptores de membrana. En condiciones fisiológicas se mantiene un delicado equilibrio entre agentes pro-oxidantes y antioxidantes.

Éste equilibrio entre estos productos y los agentes antioxidantes, actúan tanto enzimas mitocondriales como citoplasmáticas: superóxido dismutasa (SOD), NADH, NADPH, FADH. El equilibrio puede romperse, sea por un exceso de producción de los radicales libres o por la disminución de los agentes antioxidantes.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la obesidad-DM2-SM en cuya situación la biogénesis mitocondrial está alterada como apoyan numerosos estudios *in vivo* e *in vitro*. Así la expresión de los factores de transcripción del coactivador de PPAR γ , PGC1-a y PGC1-b, implicados en la función (fosforilación oxidativa) mitocondrial esta disminuida en sujetos prediabéticos y diabéticos (45).

El resultado de la acumulación de ROS lesiona la integridad de proteínas, lípidos, ADN, así como a la regulación de la expresión génica; y la *orquestración* de señalización de las reacciones inflamatorias. Numerosas alteraciones presentes en la situación de resistencia a la insulina contribuyen a la hiperglucemia que es un fuerte precipitante del exceso de producción del estrés oxidativo, por mecanismos diversos mal esclarecidos. Las ceramidas, productos derivados de los ácidos grasos no esterificados, que modulan los complejos I y III de la cadena respiratoria, aumentan la producción de ROS y causan daños en el ADN mitocondrial, cuya capacidad de auto-reparación es muy baja. Asimismo, los ROS contribuyen a la peroxidación de los lípidos de membranas celulares y a la oxidación de lipoproteínas, verdaderos marcadores plasmáticos del estrés oxidativo. Este último efecto de acumulación de lipoproteínas oxidadas, es frecuente en sujetos con obesidad abdominal (46), y en especial de LDL oxidadas, predictor de aterogénesis y de enfermedad cardiovascular severa.

3.2. Papel de la genética en la obesidad inflamatoria

Las causas del incremento en la frecuencia y severidad de la obesidad son múltiples y se asocian a la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales. Según Bouchard (47) la obesidad es una enfermedad

heterogénea y multifactorial desde el punto de vista evolutivo; las épocas en la que aquellos humanos primitivos estuvieran sometidos a períodos más o menos prolongados de escasez de alimentos desarrollaron un *genotipo ahorrador* de energía cuya inevitable persistencia en el hombre moderno inmerso en una sociedad de abundancia en nutrientes y de vida sedentaria, tendría consecuencias como la obesidad, la resistencia a la insulina, DM2 y/o SM. Es indudable, que existe una predisposición genética a la obesidad común desenmascarada por la exposición duradera, en mayor o menor grado a los componentes citados del «ambiente moderno» (48). Así, ha resurgido la interpretación antigua de que dicha hipotética predisposición genética sería el resultado de un proceso evolutivo complejo. Esta hipótesis fue originalmente propuesta por Neel (49) en 1962 con el concepto del *Genotipo ahorrador* según el cual Diabetes y Obesidad, habrían emergido desde nuestros antecesores a través de un largo proceso de selección natural, que inicialmente les permitiría una capacidad muy eficiente de preservar y almacenar energía fundamentalmente procedente de la grasa en la alimentación durante las épocas en la que aquellos humanos primitivos estuvieran sometidos a períodos más o menos prolongados de escasez de alimentos, y así sobrevivir. Pero por ventajosa como hubiera podido ser la posesión de tal *genotipo ahorrador*, su inevitable persistencia evolutiva en el hombre moderno, a menudo inmerso en una sociedad de abundancia en nutrientes y en estilos de vida sedentaria, tendría consecuencias deletéreas tales como la obesidad, la resistencia a la insulina, DM2 y SM. Esta hipótesis tan sugestiva y elaborada desde Neel hasta años recientes, es en la era post-genómica difícilmente sostenible como ha discutido con lucidez Speakman (48). Este autor, entre otras razones esgrimidas insiste en que la hipótesis del *Genotipo ahorrador* difícilmente puede explicar la heterogeneidad fenotípica de la obesidad (50) en la que su forma común poli u oligogénica se imbrica con la expresión clínica de numerosos síndromes «pleiotrópicos», monogénicos con obesidad, retraso mental y otras alteraciones endocrino metabólicas.

El genotipo desempeña un papel importante en el desarrollo de la obesidad (48) y estudios recientes del genoma han identificado la relación de múltiples *loci* asociados con el IMC (51, 52) y la distribución de la grasa (53). Específicamente, se han identificado 97 *loci*, de los cuales los genes más fuertemente asociados a la obesidad fueron el FTO, (54) el receptor de la melanocortina 4 (MC4R) (55) y el 18 transmembrana de proteínas (TMEM18).

4. LA OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA. RESUMEN GLOBAL

La inflamación en el adipocito «obeso» durante la expansión de tejido adiposo, se inicia por mediadores extracelulares de los que los más importantes son: citocinas, nutrientes (lípidos, glucosa) e intracelulares, como el estrés del retículo endoplásmico, generación excesiva en ROS (por disfunción mitocondrial). Tal como

se ha discutido antes todos esos iniciadores (expansión, lipotoxicidad, citosinas, etc.) extra e intracelulares convergen sobre rutas de señalización pro-inflamatorias incluídas las JNK y IKK. La activación de esas vías promueve la producción y liberación de otras señales propagadoras y aumentadoras de inflamación (mediadores de inflamación) que impactan negativamente inhibiendo las vías de señalización post-receptor de la insulina a través de sus efectos reguladores de factores de transcripción así como por la inhibición directa por algunos de aquellos mediadores (p.ej.: IL-10, TNF α) de la fosforilación de IRS-1. Otras vías que contribuyen a la inducción de resistencia a la insulina son las mediadas por SOCS-3 e iNOS en el mismo contexto de la inflamación. Asimismo, moléculas como los FABPs (*Fatty acid binding proteins*) secuestran ligandos de factores de transcripción típicamente anti-inflamatorios (familias PPAR γ y Receptor X Retinoico) que estimulan la captación y metabolización de nutrientes (ácidos grasos, glucosa) y aumentan así la sensibilidad a la insulina.

Finalmente, existe una compleja serie de sucesos que en el adipocito «obeso» promueven el desarrollo de un estado inflamatorio crónico y propagan el reclutamiento de especies de macrófagos con un fenotipo particular (M1) cuyas características difieren de otros (M2), de acciones anti-inflamatorias. Los primeros M1 son los que, típicamente, infiltran el tejido adiposo en la obesidad, son activados por ácidos grasos y liposacáridos, y expresan marcadores distintos (F4/80; CD11b; CD11c) incluídos receptores de la respuesta inmune innata (TLR2/TLR4). Estas propiedades fenotípicas (M1) identifican a estos macrófagos como los más implicados en la promoción de resistencia a la insulina en el tejido adiposo en la obesidad. Además de los mecanismos antes citados conviene destacar que entre los factores intracelulares (aparte del estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial), indicadores de la inflamación, juegan un papel importante el estrés oxidativo por especies reactivas de oxígeno e intermediarios de nitrógeno que se generan durante el proceso inflamatorio así como en la respuesta inmune frente a agentes externos: Bacterias y otros agentes biológicos. Numerosos datos experimentales confirman que la excesiva oferta de glucosa (hiperglucémica) al tejido adiposo o a las células endoteliales también provoca una generación excesiva de ROS en la mitocondria con el consiguiente daño oxidativo y activación inflamatoria en esas células (adipocito, células endoteliales). Es de interés recordar aquí que en los modelos murinos de inflamación inducida por la hiperglucemia y resistencia a la insulina son reversibles por el tratamiento anti-oxidante (56).

En este fascinante campo quedan, sin embargo, preguntas de difícil o, todavía, imposible contestación: ¿Por qué es la obesidad un estado inflamatorio? ¿Por qué la inflamación es causa de DM2? (57).

5. BIBLIOGRAFÍA

- Flier JF; Maratos-Flier E. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Fauci AS, Braunwald E, Eds. Vol 1. 17th Edition, Mc Graw Hill, 2008; pp. 462-8.
- Gambert S, Ricquier D. Mitochondrial thermogenesis and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(6): 664-70.
- Serrano Ríos M. La Pandemia de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endócrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina. Discurso para la recepción pública del Académico electo. Madrid, Febrero 10, 2009.
- Ponce-García I, Simarro-Rueda M, Carballo-Herencia JA et al. Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. *PLoS ONE* 2015; 10:e0127369.
- Benito M. Resistencia a la Insulina. Diabetes tipo II. In: Mayor F, Cascales M. Eds. Enfermedades Metabólicas. Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid 2006; pp. 37-56.
- Benito M. Patologías asociadas a la obesidad. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. In: Cascales M, Sánchez Muniz FJ, Ribas B, Eds. Primer curso Avanzado sobre Obesidad (eds). Monografía XXXVIII de la RANF. Madrid 2014, pp 128-48.
- Taniguchi CM, Kondo T, Sajan M, Luo J, Bronson R, et al. Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC λ /zeta. *Cell Metab* 2006; 3: 343-53.
- Thirone AC, Huang C, Klip A. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signalling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 72-8.
- Zorzano A. Intracellular signalling mechanisms involved in insulin action. In: Serrano-Ríos M, Caro FC, Carraro R, Gutierrez Fuentes JA, Eds. The metabolic syndrome at the beginning of the XXIst Century. Elsevier, Amsterdam 2005; pp. 15-42.
- Lorenzo C, Serrano Ríos M. Epidemiology of the metabolic syndrome. In: Serrano-Ríos M, Caro FC, Carraro R, Gutierrez Fuentes JA, Eds. The metabolic syndrome at the beginning of the XXIst Century. Elsevier, Amsterdam, 2005; pp. 109-29.
- De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* 2008; 582: 97-105.
- Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333:471-90.
- Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signalling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; 87: 99-109.
- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118: 2992-3002.
- Karin M, Takahashi T, Kapahi P, et al. Oxidative stress and gene expression: the AP-1 and NF-kappaB connections. *Biofactors*. 2001; 15(2-4): 87-9.
- Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-beta link inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med* 2005; 11: 191-8.

17. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1(2):135-45.
18. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2007; 65: S7-12.
19. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr* 2007; 2(1): 41- 5.
20. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2169-80.
21. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(18): 1603-14.
22. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93: 652-65.
23. Goodpaster BH, He J, Watkins S, et al. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5755-61.
24. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006; 55 Suppl 2: S9-15.
25. Nathan C. Epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol Med* 2008; 14: 485-92.
26. 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.
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
28. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 2008; 118: 710-21.
29. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity related insulin resistance? *Clin Sci* 2016; 130 (18): 1603-14.
30. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH₂-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005; 54 Suppl 2: S73-8.
31. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 2008; 216: 3-13.
32. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 120: 333-6.
33. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK β and NF- κ B. *Nat Med* 2005; 11:183-90.
34. Yan SD, Schmidt AM, Anderson G. Action of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 9889-97.
35. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
36. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Novartis Found Symp* 2007; 286: 86-94.
37. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signalling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471-84.
38. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002; 120: 333-6.
39. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH₂-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 2000; 275: 9047-54.
40. Adams MI, Reginato MJ, Shao D, Lazar MA, Chatterjee VK. Transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor γ is inhibited by phosphorylation at a consensus mitogen-activated protein kinase site. *J Biol Chem*. 1997; 272: 5128-32.
41. Camp HS, Tafuri SR, Leff T. c-Jun N-terminal kinase phosphorylates peroxisome proliferator-activated receptor- γ and negatively regulates its transcriptional activity. *Endocrinology* 1999; 140: 392-7.
42. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48: 1905-14.
43. Nair KS, Bigelow ML, Asmann YW, et al. Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1166-75.
44. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2008; 7: 45-56.
45. Nisoli E, Moncada S. Nitric Oxide and cell metabolism Dysfunction in the metabolic Syndrome. In: Serrano-Ríos M, Caro FC, Carraro R, Gutierrez Fuentes JA, Eds. *The Metabolic Syndrome at the Beginning of The XXIst Century*, chapter 18, Elsevier, Amsterdam, 2005; pp. 306-15.
46. Couillard C, Ruel G, Archer WR, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6454-459.

47. Bouchard C, Genetic Aspects of human Obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN, Eds. Obesity. Chapter 28 J. B. Lippincott, C.O. Philadelphia, NY, London, 1992; pp. 343-51.
48. Speakman JR. Genetics of Obesity: Five fundamental problems with the famine hypothesis In: Fotowa- N J, Ed. Adipose tissue and the adipokines in health and disease. Health Press, 2007, Cap. 17, pp. 221-36.
49. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
50. Willyard C. Heritability: The family roots of obesity. *Nature* 2014; 508: S58-60.
51. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518: 197-206.
52. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42: 937-48.
53. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, et al. Genome-Wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000508.
54. Yeo GSH. The role of the FTO (Fat Mass and Obesity Related) locus in regulating body size and composition. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 397: 34-41.
55. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40: 768-75.
56. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, et al., The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005; 280: 4617-26.
57. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 21; 307: 373-5.