

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**“Inflamación crónica de bajo grado en la obesidad:
biomarcadores y perspectivas clínicas”**

**“Low-Grade Chronic Inflammation in Obesity:
Biomarkers and Clinical Perspectives”**

Autor/a: Miriam Gutiérrez Gómez

Director/es: Luis Gil de Gómez y Jesús Merino

Santander, junio 2024

RESUMEN:

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial de creciente prevalencia mundial. Se ha reconocido su asociación con una inflamación crónica de bajo grado, que contribuye al desarrollo de diversas comorbilidades como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. El objetivo de este trabajo es revisar la relación entre la obesidad y la inflamación crónica, enfocándose en los biomarcadores relevantes para la prevención, diagnóstico y tratamiento.

La expansión del tejido adiposo supone un cambio en sus características biológicas, volviéndose metabólicamente disfuncional y promoviendo un estado inflamatorio. De este modo el papel del tejido adiposo visceral y su interacción con el sistema inmunitario son de especial relevancia. A su vez la microbiota intestinal y la endotoxemia metabólica son factores con mucha influencia en este proceso. Basado en esto, se han descrito biomarcadores inflamatorios clave, como citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, lípidos bioactivos y mediadores inmunológicos.

La identificación y utilización de estos biomarcadores pueden mejorar significativamente el manejo clínico de la obesidad, permitiendo un enfoque más preciso en la prevención y tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones. En conclusión, este estudio

aporta una visión integral de los procesos inflamatorios en la obesidad y propone nuevas perspectivas clínicas para su abordaje.

ABSTRACT:

Obesity is a chronic multifactorial disease of increasing global prevalence. It has been recognized for its association with low-grade chronic inflammation, which contributes to the development of various comorbidities such as insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. The final goal of this project is to review the relationship between obesity and chronic inflammation, focusing on relevant biomarkers for prevention, diagnosis, and treatment.

The expansion of adipose tissue involves physiological change becoming metabolically dysfunctional and promoting an inflammatory response. The role of visceral adipose tissue and its interaction with the immune system are key. The influence of gut microbiota and metabolic endotoxemia are also relevant in this process. Through this review, key inflammatory biomarkers are identified, such as pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, bioactive lipids, and immunological mediators.

The identification and utilization of these biomarkers can significantly improve the clinical management of obesity, allowing more precise approaches in the prevention and treatment of this disease and its complications. In conclusion, this study provides a comprehensive view of the inflammatory processes in obesity and proposes new clinical perspectives for its management.

Palabras clave/ keywords: Obesidad, inflamación crónica, biomarcadores, tratamiento / obesity, chronic inflammation, biomarkers, treatment

ÍNDICE

1. Introducción
2. Objetivos
3. Material y métodos
4. Revisión de la literatura
 - 4.1. Marco teórico sobre el sistema inmunitario y trastornos metabólicos en la obesidad
 - 4.1.1 Tejido adiposo visceral
 - 4.2. Biomarcadores y procesos inflamatorios en la obesidad
 - 4.2.1 Potenciales biomarcadores: lípidos bioactivos
 - 4.2.2 Resistencia a la insulina e inflamación
 - 4.2.3 Reclutamiento de células inflamatorias (leucocitos)
 - 4.2.4 Interacciones y activación de la inflamación: potenciales biomarcadores
 - 4.2.5 Concepto interesante: obesidad "metabólicamente saludable"
 - 4.3. Mecanismos exógenos desencadenantes y perpetuadores:
 - 4.3.1. Microbiota
 - CAMBIOS MICROBIOTA INTESTINAL.
 - BARRERA INTESTINAL-
 - Mecánica: uniones estrechas. Molecular: Igs.Citocinas. -*
 - TRASLOCACIÓN BACTERIANA.
 - 4.3.2. Endotoxemia e inflamación postprandial.
 - Biomarcadores. LPS. LTB1. (Ac grasos, componentes dietéticos, exceso calórico)*
5. Implementación en la práctica clínica y medicina de precisión: prevención, diagnóstico, tratamiento y comorbilidades
6. Conclusiones
7. Bibliografía
8. Agradecimientos

1. INTRODUCCIÓN

La medicina actual ha logrado una mejora sustantiva de la supervivencia de los pacientes. En cambio, esto no siempre es sinónimo de curación completa y algunos pacientes pasan a ser enfermos crónicos en una situación de fragilidad. El escenario ideal, evidentemente sería aquel en el que cada diagnóstico tuviera un tratamiento curativo, que, afortunadamente se da en casi todas las especialidades. Sin embargo, el paradigma actual es la fragilidad, que puede ser la forma literaria de referirse a ese relativamente nuevo concepto de inflamación crónica. Esta patología duradera afecta al cuerpo en su conjunto y nos obliga a enfrentarnos a unos procesos fisiopatológicos interrelacionados en una medicina de especialización y con protocolos estancos. No obstante, al final el médico debe y tiene esa vocación de curar, aunque desde un sentido práctico y resolutivo a veces vea su labor limitada al alivio y el acompañamiento. Dentro de este concepto se puede incluir a la obesidad, un proceso de inflamación crónica que lleva asociada diversas alteraciones del metabolismo. A modo de introducción se describirá la inflamación y la evidencia disponible que la asocia con la obesidad y los trastornos del metabolismo, siempre con una orientación hacia la práctica clínica. Seguidamente, se ahondará en las alteraciones que se suceden en la obesidad y conducen a la referida inflamación crónica. Basado en esto, y siguiendo con una visión práctica, el presente trabajo tratará de exponer los conocimientos actuales sobre los biomarcadores útiles en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. Por último, en relación con el pronóstico, se describirán las enfermedades relacionadas a largo plazo con la obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, que se ha convertido en un importante problema global de salud. En todos los países del mundo su incidencia va en aumento por lo que se espera que la morbilidad, la mortalidad y los costes médicos y económicos asociados también se incrementen. La mayoría de estas complicaciones están relacionadas con sus comorbilidades, que incluyen enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), trastornos respiratorios y dislipidemia. Actualmente, el diagnóstico de obesidad se basa en parámetros fenotípicos estandarizados del cuerpo: índice de masa corporal ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), peso corporal, circunferencia del perímetro abdominal. En la práctica clínica se abordan tanto las medidas higiénico-dietéticas como la corrección de los factores de riesgo asociados a la patología cardiovascular. Estos serían: el aumento de los triglicéridos (TAG) plasmáticos en ayunas, el colesterol LDL alto, el colesterol HDL bajo, los niveles elevados de glucosa, hemoglobina glicosilada o insulina en sangre y la presión arterial alta. Se evalúan en las analíticas rutinarias y en caso de estar alterados, contamos con estrategias terapéuticas para su manejo, con mayor o menor tasa de éxito.

Aunque se caracteriza comúnmente por la acumulación de grasa corporal que resulta cuando la ingesta excede el gasto de energía, las personas responden de manera diferente a este desequilibrio. Una explicación a la falta de progreso es que los programas de intervención se implementan tradicionalmente sin una evaluación integral de los biomarcadores diagnósticos de cada individuo. Resolver la implicación de la inflamación y sus biomarcadores puede ser el paso necesario.

Se ha reconocido que la obesidad está asociada con una inflamación crónica de bajo grado en una variedad de tejidos, incluyendo el tejido adiposo (TA), el músculo esquelético, el hígado, los islotes del páncreas, el intestino e, incluso, el cerebro. (1-5). Esto se debe a que la acumulación excesiva de TAG en el tejido adiposo que caracteriza a la obesidad induce un aumento del tamaño y número de los adipocitos, pudiendo causar hipoxia y liberación de ácidos grasos. Además, está asociado a una movilización y activación de subpoblaciones del sistema inmunitario o leucocitos como linfocitos T, B, macrófagos, o células linfoides innatas (ILCs). A esto se une y la liberación de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina (IL-6), y la disminución de citocinas antiinflamatorias (adiponectina, IL-10, IL-4 e IL-13) (32). Estas implicaciones definen a la obesidad como una enfermedad asociada a una desregulación del sistema inmunológico mantenida en el tiempo.

Así mismo, numerosas investigaciones sobre la obesidad y el desarrollo de sus comorbilidades destacan la importancia del tejido adiposo visceral en la interacción entre las células adiposas y los leucocitos, y en la liberación de mediadores que desencadenan el proceso inflamatorio crónico. Este proceso inflamatorio es clave para el desarrollo de la resistencia a la insulina, estableciendo un vínculo significativo entre la obesidad y sus comorbilidades. Aunque se reconoce que la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2, el mecanismo exacto por el cual el tejido adiposo induce esta resistencia no está claro. Se ha demostrado que la obesidad se asocia con disfunción de los adipocitos, infiltración de macrófagos e inflamación de bajo grado, lo que probablemente contribuye a dicha resistencia. No obstante, es fundamental considerar que la insulina es la hormona más importante en la regulación de los procesos antilipolíticos y tiene una amplia gama de efectos sobre los procesos metabólicos en los adipocitos. Por lo tanto, la alteración en su señalización probablemente perpetúa todo este proceso inflamatorio.

Como ya se ha dicho, existen parámetros cuyo control ya se lleva a cabo en la práctica clínica habitual, entre los que se incluyen el colesterol y los TAGs. A su vez, se espera que nuevos factores de riesgo metabólico se vayan implementando. El interés por el colesterol y los TAG se debe a su implicación demostrada en el desarrollo de comorbilidades. Sin embargo, siendo conscientes de la importancia de la cronicidad en la desregulación inflamatoria, habría que poner el foco en aquellos que contribuyen a perpetuarla. Esto no solo implica un nuevo enfoque para el control ya establecido de la insulina, sino que motiva a buscar otros factores. En relación con esto se explicarán dos fenómenos observados: la endotoxidad metabólica y la hiperlipidemia postprandial. Por otro lado, cada vez está más afianzado el papel de la microbiota (comunidad de microorganismos del tracto gastrointestinal), sobre el metabolismo, desempeñando un papel fundamental en el mantenimiento de la salud o en el desarrollo de enfermedades. Su implicación en la fisiopatología de la obesidad es probablemente bidireccional: identificándose impulsora de la metainflamación observada en la obesidad y la DM2, pero también como parte alterada en su composición en el contexto de estas patologías.

A modo de resumen, en esta revisión se pretenden abordar algunos avances en la inflamación metabólica relacionada con la obesidad. Aunque todas las células comparten requerimientos energéticos, y se trata de un proceso global, centraremos el estudio en el tejido adiposo visceral y el sistema inmunitario destacando las vías

glucometabólicas alteradas en la obesidad, las adipocinas y citocinas desreguladas para poder identificar biomarcadores inflamatorios y proponer su inclusión en el manejo de la obesidad desde un enfoque preventivo, diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los estudios que establecen la relación entre la obesidad, la inflamación crónica de bajo grado y los trastornos del metabolismo: metainflamación. En primer lugar, dado que el metabolismo de la glucosa está fuertemente relacionado con el del tejido adiposo, el estudio se centrará en las vías moleculares que vinculan elementos del sistema inmunitario con la resistencia a la insulina. Después, se ha profundizado sobre la repercusión de la expansión excesiva del tejido adiposo, encontrando que son muchas las vías que conducen a la metainflamación. Por último, se ha tratado la endotoxemia, la hiperlipidemia y la microbiota, como fuentes exógenas sobre las que también hay evidencia de que forman parte de la fisiopatología de este proceso.

Todo ello se hará desde una perspectiva práctica definiendo potenciales biomarcadores que, dentro de sus limitaciones, pueden suponer avances clínicos importantes tanto en el diagnóstico como el seguimiento de la enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos de este trabajo se realizó una búsqueda manual de libros y documentos actualizados sobre la inflamación, la obesidad y los trastornos metabólicos (principalmente la resistencia a la insulina), a nivel nacional e internacional, consultando bases de datos y artículos científicos. Dentro de las bases de datos se han consultado principalmente PubMed-NCBI, Medline, Scielo y Google académico. Además, se ha buscado en webs oficiales como la Organización mundial de la Salud (OMS) y la American Diabetes Association (ADA) para la obtención de definiciones y datos epidemiológicos. Se ha llevado a cabo una búsqueda específica con palabras claves, seleccionando los artículos con un índice elevado de impacto. Finalmente, las conclusiones se presentan como cuatro apartados enfocados a la práctica clínica; prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en los que se trata de dar una respuesta aplicada, pero también observando las limitaciones a las que se enfrentan.

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

4.1. Marco teórico sobre el sistema inmunitario y trastornos metabólicos en la obesidad.

Sistema inmunitario

Cada vez es más evidente que los distintos elementos que participan en la respuesta inmunitaria y los mecanismos moleculares y celulares implicados en este sistema participan, actuando por exceso o por defecto, en la mayoría de los procesos patológicos que dan lugar a muchas de las enfermedades humanas. Apoyando esto, se han logrado en los últimos años resultados muy positivos con el desarrollo de estrategias terapéuticas encaminadas a interferir o potenciar muchos de estos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria.

De forma introductoria, se deben señalar las tres funciones del sistema inmunitario que incluyen la defensa frente a la agresión del microentorno, la contribución a la homeostasis del medio interno y el control del daño a lo propio. Esto se debe a que, inevitablemente, el sistema inmunitario desarrolla su actividad en el propio organismo donde debe controlar su alta capacidad destructiva para evitar o minimizar los daños colaterales al máximo. Por ello, la respuesta inmunitaria debe considerarse siempre bajo la doble perspectiva de activación y regulación, obligada a mantener un estricto equilibrio. Dicha regulación se hace en tres niveles: celular, tisular y funcional. La consideración de la inflamación crónica como un proceso global se debe a que la fragilidad o susceptibilidad a un deterioro del estado de salud del paciente, no se limita a un único órgano o aparato. Esto guarda relación con una propiedad exclusiva de los leucocitos que les diferencia del resto de células de las barreras y los parénquimas. Se tratan de células dotadas de una gran movilidad e independencia para desplazarse a cualquier localización del organismo. Pero al mismo tiempo necesitan cooperar con otros tipos celulares en el momento en que se pone en marcha una respuesta inmunitaria, y que como es evidente, esta cooperación será diferente en función de la amenaza que la active.

La respuesta inmunitaria se clasifica por su patrón de activación y respuesta, en innata (RII) y RI adaptativa (RIA) aunque ambas cooperan conjuntamente y son un único sistema de defensa.

Todo empieza por el reconocimiento de señales o patrones que deben poner en marcha la activación de las células del sistema inmunitario. Lo que reconocen son antígenos específicos o señales de peligro. Para todos ellos, los leucocitos disponen de receptores que posibilitan que se de esta interacción, al tiempo que nos permite clasificar como innata o adaptativa la estrategia de respuesta. La RI innata se activa cuando sus receptores (receptores de reconocimiento de patrón, PRR) reconocen moléculas conservadas y ampliamente distribuidas en los microorganismos denominadas patrones moleculares asociados a patógenos y peligro (PAMP y DAMP, respectivamente). Esta activación se manifiesta como inflamación, que engloba el despliegue de la respuesta inmunitaria incluyendo los mecanismos de alerta, la opsonización de partículas o de células diana, la fagocitosis y citotoxicidad. Todo esto

facilita la activación de la RIA y su modulación. También se conoce como RI natural porque no necesita contacto previo con un agente patógeno para responder satisfactoriamente frente a él. Por su parte, la respuesta inmunitaria adaptativa (RIA), representada por los linfocitos T y B, se caracteriza por reconocer a los microorganismos a través de los receptores TCR y BCR, respectivamente. Estos receptores se generan por recombinación genética y se unen con alta afinidad y especificidad a antígenos microbianos. El sistema inmunitario se “adapta” al nuevo antígeno y “adquiere” mayor eficiencia frente al mismo en posteriores contactos mediante el proceso de expansión clonal de los linfocitos T y B específicos para un antígeno al que inicialmente su respuesta hubiera sido baja, ya que cuenta con un número muy bajo de células capaces de reconocerlo y activarse. Esta especificidad es la propiedad que distingue a la RIA de la respuesta inmunitaria innata. Además, las células de la RIA tienen otras dos propiedades: la memoria, que es la capacidad de aprender y recordar, y la plasticidad, que es la capacidad de adaptar su respuesta a condiciones cambiantes en el microentorno.

En condiciones normales los leucocitos se encuentran en la circulación sanguínea o en los órganos linfoides, por lo que su migración y localización en el parénquima de un tejido indica el desarrollo de un proceso inflamatorio en dicho tejido. Su respuesta se hace a través de las denominadas moléculas efectoras. Estas moléculas son sintetizadas por las células inmunitarias activadas y pueden ser expresadas en la membrana citoplasmática o liberadas como moléculas solubles, grupo al que pertenecen las citocinas. El objetivo de todo este sistema de conexiones entre células servirá para activar o inhibir, proporcionando una respuesta coordinada contra agentes potencialmente dañinos que pueden poner en peligro la integridad del organismo. Sin embargo, si esta respuesta no se resuelve adecuadamente, puede generar una activación mantenida del sistema inmunitario a lo largo del tiempo, conocida como inflamación crónica.

Por otro lado, para que los microorganismos puedan causar una infección, deben superar las barreras físicas (piel y mucosas), químicas (péptidos antimicrobianos, ácidos grasos, enzimas, cambios de pH) y microbiológicas (microbiota comensal) que separan nuestro organismo del medio exterior. Estas condiciones también se ven alteradas con la obesidad y las alteraciones metabólicas asociadas. Por ejemplo, la modificación de la composición de la microbiota observada en la obesidad deteriora la relación de simbiosis, lo que aumenta la permeabilidad intestinal. Por lo tanto, aunque la dieta junto con la genética, parecen ser los principales impulsores de las alteraciones y el daño asociado a la obesidad, otros muchos factores están implicados y pueden contribuir a la inflamación crónica.

La relación entre las alteraciones metabólicas y la inflamación se evidencia en pacientes con complicaciones diabéticas, quienes presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias en el plasma, incluyendo TNF- α , IL-1 β , IL-6, metaloproteinasas de matriz (MMP), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), el factor nuclear kappa B (Nf- κ B), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), E-selectina, varias moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), y receptores tipo peaje (TLR) para señales de peligro. . Es destacable que algunos de estos biomarcadores ya están estandarizados en el seguimiento y tratamiento de enfermedades, por lo que la posibilidad de su inclusión en la práctica clínica para abordar la obesidad no es tan remota. Asimismo, la

investigación sobre metainflamación se ha centrado principalmente en las citocinas proinflamatorias típicas, dejando en segundo plano a los mediadores antiinflamatorios, como IL-4, IL-13, IL-10, IL-2, IL-33 y la adiponectina. Por ende, las estrategias de tratamiento futuras podrían dirigirse también a aumentar las citocinas antiinflamatorias en pacientes obesos y diabéticos, aspecto que será explicado en detalle (7).

Por último, dado que es un concepto que se va a repetir a lo largo de esta revisión, hay que señalar que la inflamación se puede clasificar como tipo 1 y tipo 2. Cada una involucra diferentes tipos de células inflamatorias, que expresan o producen paneles de moléculas inflamatorias mediante factores de transcripción específicos y ejercen diferentes funciones. El término "proinflamación" o "inflamación" generalmente se refiere a la inflamación tipo 1. Por el contrario, en determinados casos, la inflamación tipo 2 se describe o generaliza como "antiinflamatoria".

Sistema inmunológico desregulado en la obesidad y DM2.

Como se ha señalado, los datos actuales dejan cada vez más claro que el sistema inmunológico desregulado está asociado con la obesidad y la DM2. Contrariamente a la respuesta inflamatoria aguda frente a patógenos y daño tisular, la inflamación crónica de bajo grado, como se observa en la obesidad y la DM2, tiene consecuencias perjudiciales para el metabolismo humano. Y es esta relación entre los trastornos metabólicos y la inflamación de bajo grado la que define el término "metainflamación".

Existe un gran margen para identificar y describir las vías metabólicas e inflamatorias subyacentes; sin embargo, los estudios suelen ser contradictorios. Esto se debe a que el sistema inmunológico es redundante y numerosos mediadores inflamatorios tienen funciones duales. Esto es debido en parte a que además de la inflamación, cumple importantes funciones fisiológicas y hay respuestas tisulares específicas. Se trata, por lo tanto, de una organización compleja, que a menudo no es ni pro ni antiinflamatoria per se. Además, una respuesta inflamatoria controlada (aguda) es importante para que el huésped luche contra los patógenos invasores y elimine el tejido dañado. Sin embargo, esta resolución se ve alterada perpetuándose un contexto de inflamación crónica que conduce al desarrollo de resistencia a la insulina, deterioro cardiovascular y otras anomalías metabólicas; la denominada metainflamación. La obesidad es entonces una enfermedad inflamatoria crónica que involucra diferentes tipos de células que expresan o producen distintos tipos de moléculas inflamatorias. Y a su vez, algunos de estos componentes inflamatorios tienen efectos negativos sobre el metabolismo de los tejidos periféricos; alteran directamente la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, lo que pone en evidencia la participación de la inflamación en estas patologías. La vigilancia de los niveles circulantes aumentados de ciertas citocinas en personas con obesidad, asociado con un parámetro alterado como los niveles de glucosa (cuyo seguimiento es plausible) podrían ayudar a entender mejor la fisiopatología de esta entidad y servir en la monitorización de su tratamiento.

Extrapolando lo que se conoce de la respuesta inmunitaria, se presupone que requerirá del reclutamiento y la activación de células inmunitarias, liberando moléculas inflamatorias. Sin embargo, los factores causales de estos procesos se desconocen en gran medida y los mecanismos subyacentes pueden variar según el tejido y la ubicación. A continuación, se analizan las posibles vías de inflamación relacionadas con la obesidad centrado al tejido adiposo.

4.4.1. Descripción general del metabolismo y el tejido adiposo visceral.

Aunque la obesidad esté relacionada con el aumento excesivo de peso (establecido en los rangos de índice de masa corporal que se usan en la práctica clínica), resulta reduccionista definirla como un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico. Hay una serie de causas que conducen a su desarrollo, incluidos factores genéticos y ambientales. De hecho, la contribución de los factores genéticos a la obesidad es muy importante y se cree que es responsable del 40% al 70% de los casos (14, 15). Además, se acepta que la obesidad está asociada y sostenida por las condiciones multifactoriales señaladas, incluyendo anormalidades metabólicas, la inflamación crónica de bajo grado y la disfunción inmunológica. Por último, las consecuencias de la obesidad, es decir, sus complicaciones se han convertido en una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados. Aunque la metainflamación y las complicaciones son fenómenos sistémicos, realmente la mayor parte de nuestro conocimiento sobre la inflamación relacionada con la obesidad todavía se deriva de estudios del TA. Además, lo interesante sería comprender la influencia del aumento de este tejido en la inducción de los trastornos resultantes. Es por ello que este trabajo se centrará en el estudio en las alteraciones del TA.

Una vez expuesto el concepto de “metainflamación”, se procede a explorar cómo la acumulación de tejido adiposo induce las comorbilidades de la obesidad. Entre las alteraciones metabólicas comúnmente asociadas a los trastornos de la obesidad, nos centraremos en la disrupción de las vías de señalización de la insulina y el concepto ampliamente reconocido de síndrome metabólico.

La insulina es secretada por las células β ubicadas en los islotes pancreáticos, y es una hormona anabólica que provoca la acumulación de glucógeno en el hígado y los músculos esqueléticos, reduce los niveles de glucosa en sangre aumentando su absorción por los músculos y el tejido adiposo, estimula la oxidación de la glucosa y la glucogénesis e inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Por otro lado, aumenta la absorción de aminoácidos por los tejidos y mejora la síntesis de proteínas. Además, estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis, lo que conduce al almacenamiento de ácidos grasos libres (AGL) en forma de TAG en el tejido adiposo.

Según la ADA, la resistencia a la insulina es una condición en la que la respuesta de las células a la insulina se ve alterada con respecto a los carbohidratos, lípidos y proteínas, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en sangre. La insulina tiene una amplia gama de efectos sobre los procesos metabólicos en los adipocitos; por lo tanto, se considera la hormona más importante para regular los procesos antilipolíticos, y la alteración de su sensibilidad celular o de la vía de la insulina puede afectar el metabolismo del tejido adiposo. El concepto de síndrome metabólico surge como un

conjunto de factores de riesgo, que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia aterogénica. Estos factores constituyen criterios de diagnóstico si se cumplen 3 de los siguientes: 1) presión arterial sistólica ≥ 130 mm/Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 85 mm/Hg, 2) niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, 3) niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, 4) niveles de glucosa ≥ 100 mg/dL y 5) circunferencia abdominal ≥ 88 cm para mujeres y ≥ 102 cm en hombres (8). Cabe señalar que para el diagnóstico del síndrome metabólico no se considera el índice de resistencia a insulina (HOMA-IR). La medición de la circunferencia abdominal junto con los niveles de glucosa en ayunas, los que actúan como sustitutos dada la facilidad de medición en una consulta médica y su fidelidad como un indicador de resistencia a la insulina.

La relevancia de la circunferencia abdominal se debe a la distinción del tejido adiposo visceral (TAV), localizado fundamentalmente alrededor de los órganos (perigonadal, perirrenal y mesentérico), lo que lo diferencia del tejido adiposo subcutáneo (TAS). Remontándonos, ya en 1947, el diabetólogo francés Jean Vague describió la relación entre el género y los tipos de obesidad, y definió dos tipos de obesidad en función de la localización del tejido adiposo: androide (obesidad abdominal) y ginoide (obesidad glúteo-femoral). La obesidad androide se caracteriza por la acumulación de grasa visceral, además de la grasa subcutánea en la región abdominal. Se ha demostrado que este tipo de obesidad confiere un riesgo tres veces mayor de enfermedad cardiovascular, en comparación con la obesidad ginoide. Además, favorece especialmente el desarrollo de resistencia a la insulina, DM2. A su vez, suele ir acompañada de hipertensión y dislipidemia, la cual está caracterizada por niveles elevados de TAG y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por disminución de HDL (recordemos que son parámetros que definen síndrome metabólico). La obesidad abdominal también contribuye a la inflamación sistémica que se asocia con la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias como luego se profundizará (9).

De este modo, TAV se diferencia del TAS no sólo en términos de morfología, sino también de funcionalidad. El TAS se caracteriza por un mayor número de adipocitos pequeños y una mayor sensibilidad a la insulina, así como por un aumento de la expresión del sustrato del receptor de insulina (IRS1) y de su capacidad para activarlo. Por esta razón, el efecto antilipolítico de la insulina es más fuerte en el TAS. Esto explica la diferente implicación de cada uno al inducir trastornos del metabolismo de los lípidos y la glucosa. Además, según los estudios realizados hasta el momento, la grasa subcutánea del abdomen, en cuanto a la actividad lipolítica, es similar al TAV. Los datos disponibles indican que cuanto mayor es la acumulación de grasa subcutánea en la zona abdominal, mayor es la similitud de este tejido con el tejido visceral. En consecuencia, aumenta la actividad lipolítica de este tejido y, por tanto, la tasa de liberación de AGLs respecto al tejido subcutáneo glúteo-femoral. (9)

Para comprender mejor la relación entre la resistencia a la insulina y la distribución de la grasa hay que entender que, mientras el tejido adiposo sea capaz de almacenar el exceso de energía como resultado de la hipertrofia (aumento del tamaño de las células) y/o hiperplasia (aumento del número de células), el desarrollo de trastornos metabólicos es limitado. Estas condiciones son más favorables o se sostienen en mayor medida en el TAS. Sin embargo, con la progresión de la obesidad, los adipocitos hipertróficos se vuelven resistentes al efecto antilipolítico de la insulina (con las

diferencias antes señaladas) y tienen una capacidad reducida para acumular lípidos. Una vez que se excede esta capacidad de almacenamiento de los adipocitos, la grasa se acumula, entre otras, en las células musculares y hepáticas, provocando resistencia a la insulina. En el pasado se suponía que la resistencia a la insulina era inducida por esta acumulación de grasa debida a los TAGs. Sin embargo, actualmente, la atención se centra principalmente en los lípidos biológicamente activos, capaces de inhibir o activar enzimas que afectan directamente a la vía de la insulina, así como la interacción de numerosas moléculas inflamatorias cuyo equilibrio se ve desregulado por este mismo proceso. Esto se explica porque la obesidad se acompaña de un aumento de las concentraciones plasmáticas de AGLs, lo que lleva a una intensificación de su absorción por los tejidos implicados en la regulación de la homeostasis de la glucosa (músculos esqueléticos, hígado y páncreas). Así, como ya se ha descrito, aunque la fuente de AGL puede ser tanto TAS como TAV, debido a la mayor actividad lipolítica de los adipocitos viscerales, la liberación AGL en este último es más rápida en comparación con la grasa subcutánea. La mayor absorción de ácidos grasos, que excede la capacidad de las células para oxidarlos en las mitocondrias, conduce a la acumulación de lípidos intracelulares. Esto puede resultar en el desarrollo de un fenómeno llamado lipotoxicidad, que es el que realmente parece explicar la reducción de la sensibilidad periférica a la insulina y la atrofia gradual de las células β del páncreas.

4.2. Biomarcadores y procesos inflamatorios en la obesidad

4.2.1. Potenciales biomarcadores: lípidos biológicamente activos

Introducido este concepto de lipotoxicidad, entre los lípidos biológicamente activos incluimos aquí el acil-CoA de cadena larga (LCACoA), las ceramidas y los diacilgliceroles (DAG).

Los estudios coinciden en encontrar que los niveles de estos tres tipos de moléculas aumentan en el músculo esquelético, el hígado y en el tejido adiposo de personas obesas. También se observó una fuerte correlación positiva entre el contenido total de éstas en el TAV, y en el HOMA-IR. En poblaciones más concretas, se ha demostrado que existen niveles superiores en el TAV en pacientes con obesidad asociada a esteatosis hepática y con DM2, en comparación con los controles (154). Por lo que, con respecto a posibles implicaciones terapéuticas, podrían servir como indicadores de estados de prediabetes o diabetes establecida y daño hepático, ya que probablemente estén relacionados con la fisiopatología de estas enfermedades.

Profundizando sobre las vías implicadas, la acumulación excesiva de estos lípidos biológicamente activos parece conducir a la señalización anormal de la insulina. En el caso del acetil CoA, se debe a la fosforilación de la serina en el receptor IRS.1. Mientras, los DAGs parece activar ciertas isoformas de la proteína quinasa-C que alteran la traslocación de GLUT4 en la membrana celular (155). Por su parte, las ceramidas contribuyen a la inhibición de la expresión de GLUT4 a través de la hidrólisis de las esfingomielinas. Cabe señalar que las ceramidas aumentan por su síntesis de novo, teniendo como sustrato el exceso de AGLs tal y como ocurre con los anteriores. Pero, además, aumentan también por el propio proceso inflamatorio que acompaña a la obesidad y los niveles elevados asociados de citocinas proinflamatorias, como el TNF α ,

mediante la activación de la esfingomielinasa, y la IL-6 (la cual también parece regular la participación de las ceramidas en el desarrollo de resistencia a la insulina). Además, la inhibición de la producción de ceramidas en los adipocitos mejora la sensibilidad a la insulina (10).

En cualquier caso, hay que tener en cuenta los efectos fisiológicos de estos lípidos: los DAGs como importantes reguladores de señales en el sistema nervioso; las ceramidas, compuesto central del metabolismo de los esfingolípidos; o el acetyl CoA, como molécula intermedia de múltiples vías metabólicas. De esta forma, la medición de sus niveles con límites fisiológicos establecidos podría servir para el diagnóstico, seguimiento o prevención en la progresión de la DM2. No obstante, al igual que ocurre con la HOMAIR, puede que en la práctica clínica diaria se mantenga el uso de sustitutos con buena correlación como el perímetro abdominal. De todas formas, es evidente que conocer la fisiopatología de la resistencia a la insulina es crucial si pretendemos abordarla y proponer tratamientos como el efecto sensibilizador de la inhibición de la ceramida.

4.2.2. Resistencia a la insulina e inflamación

Como se ha explicado anteriormente, durante la alteración del peso corporal, los preadipocitos se convierten en adipocitos maduros y cambian su tamaño y forma para regular el almacenamiento temporal de grasa en el TA. En condiciones saludables, la adquisición y mantenimiento del fenotipo adipocito maduro está garantizado por la expresión de factores de transcripción que se ven afectados y el proceso biológico se acelera patológicamente para acomodar la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos. La incapacidad para reclutar nuevos adipocitos debido a la desregulación de la adipogénesis conduce a adipocitos hipertrofiados cuyo rendimiento metabólico, como se ha apuntado, no es el mismo. Además, con el desarrollo de la obesidad, el tejido adiposo se ve infiltrado por macrófagos, liberando una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, incluyendo la IL-6 y TNF α , con la consiguiente inducción de las respectivas vías proinflamatorias. De hecho, la primera evidencia de inflamación relacionada con la obesidad provino de un informe sobre niveles elevados de TNF α en el TA en la obesidad. (16). Desde entonces, numerosos estudios han demostrado consistentemente un aumento de la inflamación en el TA en animales y humanos obesos.

Un estudio inicial atribuyó la inflamación del tejido adiposo a los adipocitos (16). Si bien es cierto que, los adipocitos pueden inflamarse y secretar una variedad de moléculas inflamatorias (16–19). Sin embargo, desde la identificación de los macrófagos en el TA, se ha demostrado que estos y otras células inmunes son las principales células que liberan la mayoría de las moléculas inflamatorias en el TA de animales y humanos obesos. (20–26).

La resistencia a la insulina no solo se ve influenciada por la lipotoxicidad mencionada anteriormente. En condiciones saludables, la homeostasis normal del tejido adiposo se asocia con un ambiente inflamatorio tipo 2; mientras que la obesidad con resistencia a

la insulina se polariza al tipo 1. Aunque la resistencia a la insulina puede preceder y contribuir a la inflamación del tejido adiposo tipo 1, la mayoría de los estudios respaldan que la inflamación desempeña un papel causal en la pérdida de sensibilidad a la insulina. Aunque la direccionalidad causa efecto no está del todo determinada, lo que sí está claro es que la inflamación y la resistencia a la insulina pueden exacerbarse mutuamente. La inflamación del tejido adiposo puede contribuir a la resistencia a la insulina, tanto local (del tejido adiposo) como sistémica a través de las células inmunitarias y las moléculas secretadas por el tejido adiposo (citocinas y adipocinas) que señalizan en otros tejidos, como el músculo esquelético y el hígado. Precisamente son estos tejidos los que tienen un papel vital en la resistencia sistémica a la insulina y la DM2. Además, los efectos adversos de la inflamación sobre el metabolismo de los preadipocitos/adipocitos pueden acelerar la movilización de los ácidos grasos libres y otros lípidos desde el tejido adiposo hacia el músculo esquelético y el hígado, lo que resulta en un depósito ectópico que agrava la resistencia a la insulina en estos tejidos (11, 12, 13).

Finalmente, es necesario recalcar que, aunque la obesidad no solo condiciona la alteración del metabolismo de la glucosa, este trabajo se centra en analizar los trastornos derivados a la resistencia a la insulina debido a su importancia fisiológica. Esta relevancia permite que exista una exhaustiva evidencia experimental y, además, que su seguimiento esté ampliamente extendido en la práctica clínica. Dado que las células del sistema inmunitario tienen un papel fundamental en la disminución de la sensibilidad a la insulina y otras alteraciones metabólicas en la obesidad, a continuación, se detallarán Incluyendo así las diferentes poblaciones de leucocitos cuyo reclutamiento hacia el TA son más importantes. Una vez reclutadas en el TA, las células inmunitarias junto con los adipocitos pueden interactuar entre sí a través de moléculas secretadas o mediante contacto directo intercelular. Ello lleva a la activación, polarización e inflamación de las células inmunitarias y de los propios adipocitos.

4.2.3. Reclutamiento de leucocitos (células inflamatorias)

Macrófagos

Los macrófagos son los leucocitos más abundantes en el TA y ayudan a regular procesos fisiológicos, como la remodelación de tejidos y la sensibilidad a la insulina. El aumento de macrófagos es una de las características de la inflamación relacionada con la obesidad en el TA. Estudios iniciales demostraron que el porcentaje de macrófagos se correlacionaba positivamente con el tamaño de los adipocitos y la masa corporal en todos los depósitos de TA examinados, incluido el TAV y el TAS. (29). Los macrófagos residen en el TA, incluido el visceral TAV y el subcutáneo TAS en condiciones de delgadez y, con el desarrollo de la obesidad, aumentan progresivamente constituyendo la mayor población de células inmunitarias en el TA con obesidad establecida. (29,30,31). Originalmente se pensó que la acumulación de macrófagos era universalmente proinflamatoria y contribuía a la resistencia a la insulina. Sin embargo, los dos subtipos de macrófagos demuestran una activación metabólica variable y constituyen un continuo de rangos en la señalización inflamatoria (31, 32). Como tal, a

menudo se clasifican según sean más proinflamatorios o más antiinflamatorios. Se cree que los macrófagos M1 son más proinflamatorios y secretan citocinas proinflamatorias que, en última instancia, inhiben la señalización adecuada de la insulina en los adipocitos (32, 33). Por el contrario, se cree que los macrófagos M2 son más antiinflamatorios y secretan citocinas antiinflamatorias que mantienen la señalización funcional de la insulina (32,33).

En los estados de obesos, los macrófagos desempeñan funciones cruciales en la respuesta al daño. Estos patrones de polarización están influenciados por señales ambientales y señales inflamatorias (32), y se acumulan cuando las señales de peligro se propagan e incitan a más inflamación para controlar su resolución. En la obesidad, los macrófagos eliminan los adipocitos muertos y otros restos celulares, exocitan el exceso de lípidos, secretan citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y contribuyen a la remodelación del tejido adiposo. Las respuestas de los macrófagos se ven interrumpidas por algunas de las condiciones que se dan en la obesidad como la endotoxemia metabólica y la resistencia a la insulina. Otra característica supone que la acumulación de macrófagos varía en las personas obesas según la proporción de subtipos; concretamente asociándose una mayor relación M2/M1 con mejores valores en otros parámetros que reflejan la salud metabólica del paciente (diabetes, hipertensión, dislipemia...)

Así, los M1 o clásicamente activados se han implicado particularmente en la metainflamación observada en enfermedades metabólicas (35). Son responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias (como TNF α , IL-1 β e IL-6) y están asociados con el desarrollo de DM2 alterando las funciones de los tejidos locales y distantes. Con respecto a esto un estudio sugiere que la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad precede a la infiltración de macrófagos proinflamatorios (34), lo que aporta información sobre el dilema de causa y consecuencia. En este estudio se demostró, en primer lugar, que la resistencia a la insulina que fue inducida genéticamente al eliminar el complejo de rapamicina 2 (mTORC2) en ratones, coincide con una mayor expresión de la quimiocina MCP1, infiltración de monocitos y diferenciación en macrófagos M1. En segundo lugar, la resistencia a la insulina en ratones de tipo salvaje precedió a la acumulación de macrófagos durante la obesidad inducida por la dieta. En tercer lugar, el tejido adiposo de pacientes obesos resistentes a la insulina tenía una señalización mTORC2 más baja, una expresión alta de MCP1 y un contenido alto de macrófagos. Por lo tanto, la resistencia a la insulina podría ser la consecuencia de la obesidad y la causa de la infiltración de macrófagos, que a su vez amplifica el desarrollo de la diabetes.

Los islotes pancreáticos humanos también expresan y secretan esta quimiocina MCP1. Se ha descrito que la expresión de MCP1 aumenta después de la exposición a estímulos proinflamatorios como el lipopolisacárido (LPS) (36). Además, se demostró experimentalmente que la sobreexpresión de MCP1 en células beta pancreáticas murinas provoca una fuerte infiltración de macrófagos en los islotes y el desarrollo espontáneo de diabetes (37). Estos resultados sugieren un papel importante de MCP1 en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta a través de la infiltración de células inmunes. Por lo tanto, los niveles de MCP1 podrían servir para el seguimiento de estados prediabéticos o como diana terapéutica.

Células linfoides innatas

La función de las ILCs es la de proteger los tejidos de barrera contra patógenos y mantener la homeostasis inmunitaria. El desequilibrio inmunológico que supone la obesidad lleva a un aumento de la actividad y proliferación de las células NK y las ILC-1. Estas poblaciones son capaces de polarizar macrófagos al fenotipo M1 a través de la secreción de IFN- γ . Por lo tanto, parecen contribuir al fenotipo de la obesidad al promover este ambiente proinflamatorio. La importancia de las NK se ha demostrado también mediante su depleción, la cual provoca la reducción de los macrófagos del tejido adiposo, la inflamación y la resistencia a la insulina (38, 39, 40).

Este desequilibrio también se manifiesta en la reducción del número de ILC2, (de carácter antiinflamatorio) cuyas citocinas son importantes para mantener la homeostasis metabólica en el tejido adiposo y para inducir un fenotipo M2 en macrófagos. Por ejemplo, el IFN- γ suprime la actividad de las ILC2. Aunque la patogénesis y las rutas implicadas son más complejas y queda mucho por estudiar, se puede exponer un mecanismo concreto que evidencia su papel: las ILC2 forman agregados en el tejido adiposo; en personas con obesidad, el número de ILC-2 en el tejido adiposo subcutáneo blanco es menor que en individuos con peso normal; la disminución de ILC-2 se asocia con menor termogénesis y menor transición de este tejido hacia tejido adiposo marrón, que favorece la termogénesis y la utilización de glucosa contribuye a la pérdida de peso (38,39). Las ILC-2 atraen eosinófilos al tejido adiposo y estas células inducen el fenotipo M2 en los macrófagos del tejido.

En conjunto, varios estudios recientes indican la participación de las ILCs en la inflamación (del tejido adiposo), incluso sugiriéndoles como potenciales inductores de este ambiente proinflamatorio. Estas células podrían así ser un blanco terapéutico para promover la pérdida del tejido adiposo visceral cuyo aumento se correlaciona con complicaciones graves en los pacientes con obesidad.

Linfocitos T

En cuanto a la RIA, las células T también aumentan en el tejido adiposo (TA), especialmente en el TA visceral (TAV) en comparación con el subcutáneo (TAS), tanto en ratones como en humanos obesos, y están estrechamente relacionadas con la inflamación sistémica en humanos. Los incrementos en las células T pueden preceder y contribuir al aumento de los macrófagos en el TA de ratones alimentados con una dieta alta en grasas (HFD) (41). De hecho, la depleción genética de las células T CD8⁺ reduce la infiltración de macrófagos, la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina; mientras que su transferencia exacerba la inflamación del TA (44).

Además, el número de células T colaboradoras Th-1 productoras de interferón IFN- γ en el tejido adiposo visceral humano se correlaciona positivamente con el tono inflamatorio sistémico y un peor control de la glucosa, similar a lo mencionado en

relación con la infiltración de células del sistema inmunitario innato. Por el contrario, las células Th2 antiinflamatorias se correlacionan negativamente con la resistencia a la insulina.

Así, se observa una interacción compleja entre diferentes células inmunitarias, cuyo estudio requiere mayor profundización. Al final del trabajo, se mencionan los estudios del posible uso de una interleucina híbrida, la IL-233, que parece que al activar los Treg mejora las condiciones de la diabetes, concretamente en la nefropatía diabética (42-44).

Linfocitos B

En condiciones normales, tanto en TAV como en TAS de ratones y humanos, residen células B con fenotipo tipo 2. El fenotipo tipo 2 de las células B define su papel protector de la inflamación al producir IL-10 y anticuerpos IgM, también por suprimir la activación de las células T CD8+. Dado que las inmunoglobulinas son producidas por células B, su función se puede ver alterada en la metainflamación. Las IgG y las IgM están implicadas en la expresión de los fenotipos 1 y 2 respectivamente. IgA, que forma parte de los elementos que determinan una mayor permeabilidad de la barrera intestinal, por lo que contribuye a las alteraciones de la microbiota en la obesidad (47).

Se ha observado que las células B aparecen elevadas en el TAV de ratones y humanos obesos y en comparación con las de ratones delgados, las células B de ratones obesos muestran un fenotipo inflamatorio tipo 1. Las células B pueden contribuir entonces a la inflamación mediante la producción de citocinas tipo 1 como IL-6 y los anticuerpos IgG que resultan patógenos, la activación de macrófagos y células T y al modular negativamente las células T reguladoras (Treg) (58, 61).

Por último, cabe discutir su contribución en la disfunción metabólica: el agotamiento de las células B en ratones obesos disminuyó la inflamación y mejoró la tolerancia a la glucosa, lo que sugiere que la función alterada de las células B en la obesidad está relacionada con la inflamación y el metabolismo de la glucosa (47, 49).

4.2.4. Interacciones y activación de la inflamación: potenciales biomarcadores

Citocinas, adipocinas e inflamación.

Toda esta migración y activación de la respuesta inmune lleva consigo la puesta en circulación de diversas citocinas. Actualmente, se sabe que la función del tejido adiposo no se limita al almacenamiento de energía, sino que se considera un tejido altamente especializado que desempeña importantes funciones mediante la síntesis y secreción de muchas moléculas bioactivas: las adipocinas, que actúan en el tejido adiposo (autocrino y actividad paracrina) y afectando otros órganos y tejidos distantes (actividad endocrina).

En el tejido adiposo de sujetos obesos, la inflamación crónica conduce a la disfunción de adipocinas estableciéndose un desequilibrio perjudicial. En personas obesas se observa una producción adversa de adipocinas, así como citocinas, entre las que se

incluyen TNF α e IL-6. El tejido adiposo también produce un pequeño grupo de adipocinas y citocinas antiinflamatorias, que incluyen adiponectina, IL-4, IL-13 e IL-10.

TNF α

El TNF α es una citocina proinflamatoria que es especialmente secretada por los macrófagos del tejido adiposo (adicionalmente se produce en el músculo esquelético y por monocitos). Actuando de manera auto o paracrina, afecta la regulación del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y participa en la inducción de la resistencia a la insulina. La sobreexpresión de TNF α que se produce, por ejemplo, como resultado de un mayor suministro de ácidos grasos a la célula, se demostró por primera vez en el tejido adiposo de roedores obesos y diabéticos (50). Confirmados estos resultados, fue una de las primeras citocinas que se observó incrementada tanto en el tejido adiposo como en la circulación en diabéticos tipo 2 y pacientes obesos aisladamente (53, 54). Por tanto, su aumento en el tejido adiposo se correlaciona positivamente con la obesidad, los niveles de insulina y la resistencia a ésta.

Aunque estos datos clínicos demuestran la contribución del TNF α en el desarrollo de la resistencia a la insulina, su papel aún no está completamente definido. Entre las funciones de TNF α cabe señalar que inhibe la actividad de las enzimas del metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa, y disminuye la secreción de algunas adipocinas, entre ellas la adiponectina. También activa las esfingomielinasas, enzimas responsables de la formación de ceramida a partir de esfingomielina. Además, de manera similar a lo señalado con la MCP1, dentro de los islotes pancreáticos, la producción de TNF α por los macrófagos impulsa la disfunción de las células beta productoras de insulina y puede mediar directamente la resistencia a la insulina de las células beta pancreáticas (56, 57). Dado esto, el mecanismo más importante por el cual el TNF α reduce la sensibilidad a la insulina parece ser la inactivación del IRS-1, por aumento de la fosforilación de sus residuos de serina. Se ha observado que la concentración se correlaciona con el grado de inactivación de IRS-1 en el tejido adiposo de pacientes obesos (50, 51, 54). Este IRS-1 alterado se convierte en un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor de insulina que altera la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática, reduciendo así el transporte de glucosa dependiente de insulina a las células.

Resulta interesante mencionar que la infusión de TNF α en ratas es capaz de alterar la sensibilidad a la insulina en un solo día (50). Además, la deficiencia de TNF α y su receptor en ratones los protege de la resistencia a la insulina inducida por la dieta (53, 55); y su neutralización, a través de la infusión de inmunoglobulinas en ratas, mejora la sensibilidad a la insulina (55). Con todo, la inhibición del TNF α podría ser útil en el tratamiento y la prevención de la diabetes tipo 2 (53, 54, 55, 56). No obstante, otros estudios clínicos amplios y de larga duración serán necesarios para establecerlo en la práctica clínica.

IL-6

La IL-6 es una citocina producida por distintos tipos celulares. Participa en la inflamación, los mecanismos de defensa y la respuesta a lesiones mecánicas. Se estima que un tercio de la IL-6 circulante proviene del tejido adiposo; y que la síntesis y

secreción de IL-6 en el tejido visceral es casi tres veces mayor que en el tejido subcutáneo [57]. En los tejidos periféricos, la IL-6 inhibe la expresión de los receptores de insulina y reduce la adipogénesis, así como el nivel de adiponectina. Otros estudios han demostrado que la IL-6 inhibe la cascada de señalización de la insulina alterando la fosforilación de su receptor, de manera similar a TNF . (58). Además, la disminución en su expresión en el tejido adiposo y la reducción de su concentración sérica se ha asociado con la pérdida de peso.

Por otro lado, la IL-6 tiene efectos fisiológicos sobre los islotes pancreáticos. En el páncreas, el receptor de IL-6 se expresa principalmente en la porción endocrina, con niveles más altos en las células alfa. La expresión de IL-6 aumentó en los islotes pancreáticos de ratones obesos y se asoció con la expansión de las células alfa, una observación histológica conocida en los islotes de personas con diabetes tipo 2. De hecho, la eliminación de IL-6 en ratones obesos inhibió la expansión de las células alfa, acompañada de una reducción de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) (59). Además, la administración de IL-6 en ratones mejoró la secreción de insulina al aumentar la hormona incretina GLP1 (péptido similar al glucagón 1) de las células intestinales y las células alfa pancreáticas (60, 61).

IL-10

Se ha demostrado que la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10 de los macrófagos M2 protege a los ratones delgados de la resistencia a la insulina. Siguiendo esto, los ratones obesos y las personas con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, tienen una expresión más baja de IL-10 y señales proinflamatorias más altas. Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de IL-10 en el tejido muscular murino puede mejorar la sensibilidad a la insulina incluso en condiciones de dieta rica en grasas (62, 64). Estos hallazgos sugieren un papel fundamental de la IL-10 en la prevención de la inflamación en personas con anomalías metabólicas.

IL-4, IL-13

Otras citocinas antiinflamatorias importantes, pero menos estudiadas, incluyen la IL-4 y la IL-13. Comparten una estructura similar y promueven la tolerancia a la glucosa y una activación alternativa de los macrófagos. Además, aunque la literatura es aún escasa, variaciones genéticas en el promotor de IL-4 se han asociado con susceptibilidad a DM2 (63). Sorprendentemente, ambas están elevadas en la circulación sanguínea de los humanos obesos en comparación con los controles delgados, lo que también se observa en la resistencia a la insulina, correlacionando positivamente sus niveles elevados con la hiperglucemia. Otro estudio respaldó estos hallazgos al mostrar niveles elevados en humanos resistentes a la insulina, lo que se correlaciona positivamente con la hiperglucemia (64). Además, un estudio en ratones apunta hacia una actividad alterada del receptor de la IL-13 (65). Los animales obesos tienen una mayor actividad de IL13R α 2, que inactiva y agota la IL-13. Por lo tanto, las características antiinflamatorias de la IL-13 podrían desaparecer a pesar de los altos niveles circulantes.

Adiponectina

La adiponectina es una adipocina que desempeña un importante papel en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Es producida principalmente por adipocitos maduros (66). Existe una fuerte correlación positiva entre la concentración sérica de adiponectina y la sensibilidad a la insulina. En el estudio al que nos remitimos, se confirmó que la obesidad y la diabetes tipo 2 están asociadas con niveles bajos de adiponectina plasmática en diferentes grupos étnicos y demostraron que la hipoadiponectinemia está más correlacionada con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que el grado de obesidad (66). Además, la concentración de adiponectina circulante está más influenciada por el tejido adiposo subcutáneo, como lo demuestra la mayor expresión del gen de la adipocina en el tejido adiposo subcutáneo en comparación con el tejido visceral (67,68). Además, los estudios en animales han demostrado que la administración de adiponectina aumenta la fosforilación de los residuos de tirosina en el receptor de insulina en los músculos esqueléticos, lo que se asocia con la respuesta a la insulina y la absorción muscular efectiva de glucosa. También se observó que, en muestras de músculo esquelético, la administración de adiponectina a ratones aumentaba la expresión de genes que codifican proteínas asociadas al transporte y oxidación de ácidos grasos (activa la AMP quinasa) y otras involucradas en la fosforilación oxidativa. Por lo que además de mejorar el consumo de glucosa, conduce a una disminución de la concentración plasmática de ácidos grasos libres, sino que también aumenta el consumo de glucosa (69,70). Por otro lado, se ha demostrado que, en el hígado, la adiponectina reduce la expresión de la proteína CD36 responsable del transporte de ácidos grasos, lo que puede explicar el efecto beneficioso de esta sobre la concentración de triglicéridos en los hepatocitos (70). Otros investigadores han demostrado que el aumento de la sensibilidad a la insulina en el hígado se debe a la estimulación de la fosforilación de la acetil-CoA carboxilasa y la reducción de la entrada de ácidos grasos no esterificados (69,71).

En las paredes de los vasos sanguíneos, la adiponectina, en respuesta a los factores de crecimiento, inhibe la adhesión de los monocitos (al reducir la expresión de las moléculas de adhesión), así como la transformación de los macrófagos en células espumosas (al impedir la expresión de los receptores carroñeros). Además, la adiponectina aumenta la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y estimula la angiogénesis (72). Por otro lado, parece que sus niveles también se ven afectados en condiciones de lipotoxicidad: en un estudio sobre tejido adiposo, señalaba al palmitato como responsable de la baja expresión de adiponectina (73), lo que puede deberse al mayor contenido de lípidos biológicamente activos que contienen este compuesto en su estructura. Los datos de la literatura indican asimismo la existencia de una fuerte correlación negativa entre el contenido de ceramida en el tejido adiposo y la concentración plasmática de adiponectina en humanos (74) y animales (75). En animales, también se encontró una alta correlación negativa entre el contenido de DAG en el tejido adiposo subcutáneo y visceral y la concentración plasmática de adiponectina (75).

Dado que los niveles de adiponectina disminuyen en la obesidad, lo que en consecuencia contribuye a los trastornos metabólicos en el músculo esquelético y el hígado, parece que la medición de adipocinas puede convertirse en una herramienta de

diagnóstico prometedora para la prediabetes. Además, dado que la síntesis/secreción de adiponectina depende al menos en parte de la acumulación de lípidos bioactivos, la inhibición de la síntesis de estos lípidos puede ser una estrategia terapéutica en el tratamiento de trastornos metabólicos. No obstante, aunque los estudios mencionados anteriormente han demostrado que la adiponectina tiene efectos antidiabéticos, antiinflamatorios y antiateroscleróticos, se necesitan más investigaciones para explicar el mecanismo de regulación de su síntesis y liberación en el torrente sanguíneo.

4.2.5. Un concepto interesante: OBESIDAD METABÓLICAMENTE “SALUDABLE”

Según lo señalado, cabe pensar que en el proceso de retroalimentación entre la inflamación y la resistencia a la insulina (y otros trastornos metabólicos), se pueden establecer etapas dentro de la obesidad y diferentes fenotipos en el espectro de pacientes. Basado en esto, se puede hacer la distinción entre la obesidad “metabólicamente sana o preservada” y la obesidad “metabólicamente enferma”. Esto permite seguir explicando los trastornos que acontecen en la obesidad, principalmente en la expansión del tejido adiposo. Pero, además, facilita el establecimiento de categorías dentro de la obesidad, más allá de distinguir entre IMCs, promoviendo una medicina individualizada que es el objetivo final.

La obesidad se aborda comúnmente desde la prevención de eventos graves a través del análisis de marcadores de riesgo que intervienen en su fisiopatología. Por ejemplo, la dislipemia y la hipertensión aumentan la probabilidad de sufrir un evento coronario o un accidente cerebrovascular, con lo que (además de tratar los eventos agudos), la disminución de dichos factores de riesgo podría prevenirlos. (76)

Aunque el IMC suele ir íntimamente asociado a los factores de riesgo mencionados (dislipemia, hipertensión arterial o diabetes), no todos los individuos padecen las mismas comorbilidades ni en la misma medida en todo el espectro del IMC. Entender qué factores condicionan estas diferencias, en lugar de meramente tratar de corregirlas una vez instauradas, parece ser el siguiente paso lógico en materia de prevención.

Dado que los factores de riesgo prioritarios a prevenir son la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipemia, estos parámetros podrían servir como criterios de corte para diferenciar la obesidad “saludable” (MHO) de la no metabólicamente saludable (MUO). Sobre este concepto, existe una controversia significativa y sus definiciones y clasificaciones no están unificadas. Una definición reciente propone identificar a las personas obesas “metabólicamente saludables” según el diagnóstico de obesidad y los siguientes criterios: triglicéridos séricos ≤ 150 mg/dl, concentraciones de colesterol HDL > 40 mg/dl en hombres o > 50 mg/dl en mujeres, presión arterial sistólica ≤ 130 mmHg, presión arterial diastólica ≤ 85 mmHg, ningún tratamiento antihipertensivo, glucemia en ayunas ≤ 100 mg/dl y ningún tratamiento con hipoglucemiantes (77). Lo más disuasor a la hora de profundizar en este concepto, sería la labilidad entre estos fenotipos: muchas personas con MHO acaban progresando a MUO con el tiempo. Además, aunque la MHO supone un menor riesgo en comparación con MUO, estos pacientes siguen teniendo una mayor mortalidad y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con las personas delgadas y sanas. A pesar de esta controversia, comprender los mecanismos biológicos que mantengan la salud metabólica con

obesidad manifiesta, ayudaría al desarrollo de terapias para convertir a los individuos MUO en MHO, o que estos últimos conserven ese estado.

Todos estos hallazgos observados coinciden con lo antes expuesto recalcando el papel de los adipocitos en la inflamación desencadenada en la obesidad.

La función del adipocito como mediador de la activación y polarización antiinflamatoria de los macrófagos del tejido adiposo.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los adipocitos son capaces de secretar citocinas capaces de regular las células del sistema inmunológico. La secreción de citocinas Th2, como IL-4 e IL-13, induce la activación en macrófagos del receptor activado por proliferadores de peroxisomas delta (PPAR δ), un regulador del metabolismo de los ácidos grasos, que también mejora la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo. De forma similar, PPAR γ es un regulador de la lipogénesis y de la adipogénesis (proliferación y diferenciación de preadipocitos). Individuos obesos con resistencia a la insulina muestran niveles más altos de su expresión en células mononucleares de sangre periférica y en su tejido adiposo visceral comparado con obesos con resistencia a la insulina. Por lo tanto, en individuos con síndrome metabólico saludable la activación de los receptores PPAR δ incitan la polarización de los macrófagos M2, aumenta la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo y promueve una adipogénesis adecuada para gestionar la sobrecarga nutricional concurrente (78, 79).

Por otro lado, los factores secretados por los macrófagos M1 proinflamatorios poseen propiedades antiadipogénicas; mientras que los macrófagos M2 promueven la supervivencia de los preadipocitos al liberar, por ejemplo, un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (80). Lo que se observa es que las fluctuaciones en las proporciones de macrófagos del tejido adiposo corresponden a cambios en la diferenciación de preadipocitos y en la señalización adipogénica. En estados de obesidad, los macrófagos del tejido adiposo emiten señales que actúan sobre los adipocitos maduros y los preadipocitos para incitar tanto la hipertrofia y la hiperplasia del adipocito, como la diferenciación de preadipocitos. En la obesidad “metabólicamente sana”, la adipogénesis *de novo* impulsada por la captación mejorada de glucosa y la señalización antiinflamatoria, incluido el aumento de PPAR γ y adiponectina, resulta en adipocitos más pequeños y numerosos (79). A su vez, la hiperplasia resultante de estas condiciones mantiene un perfil de macrófagos del TA más antiinflamatorio. Por el contrario, los adipocitos hipertrofiados se comunican con los macrófagos M1 reclutados y secretan factores proinflamatorios, los cuales inhiben la señalización de insulina en los tejidos diana y, a su vez, reclutan más macrófagos M1 proinflamatorios. Al comparar los análisis proteómicos del DM2, se observó, en comparación con los individuos obesos normoglucémicos, que revelaban una disfunción mitocondrial y una reducción de la diferenciación de adipocitos, lo que confirmando lo apuntado, atrae más macrófagos M1. Este ciclo continúa con la secreción de TNF α e IL1 β por los M1 (84). Por el contrario, los macrófagos M2 secretan TGF- β (80) que proporciona un soporte estructural esencial y permite la remodelación necesaria. Sin embargo, hay que señalar que en casos patológicos, esta secreción resulta en un desarrollo aberrante de fibrosis. Es decir, la secreción de TGF- β es inicialmente fisiológica, pero su exceso conlleva un aumento de la deposición de

colágeno, fibrosis subsiguiente y resistencia a la insulina. Por lo que a pesar de los avances en el conocimiento de las poblaciones de macrófagos y su influencia, los subtipos no son tan categóricos y es evidente que aún queda por investigar sobre los efectos que su equilibrio tiene en la diferenciación de preadipocitos y la expansión adiposa. Esto permitirá aclarar si este papel negativo lo juegan solo los macrófagos M1 o qué supondría un exceso de la actividad de los M2 favoreciendo el desarrollo de fibrosis (metabólicamente disfuncional).

La remodelación del tejido adiposo es un proceso complejo mediante el cual el tejido adiposo se adapta a diversos estímulos, incluida la alimentación mediante HFD y la obesidad. Durante el desarrollo de la obesidad hemos dicho que los adipocitos se agrandan e hipertrofian. Al mismo tiempo se inicia la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis para adaptarse a la expansión del tejido adiposo. La remodelación disfuncional puede también contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad:

Remodelación de la matriz extracelular

La expansión saludable del tejido adiposo requiere la remodelación de la matriz extracelular (ECM). Dicha expansión del TA se basa en respuestas celulares y extracelulares adaptativas para evitar la deposición ectópica de lípidos y la lipotoxicidad. Durante la expansión de la masa grasa, la adipogénesis, se produce la remodelación de la ECM, una red de proteínas que sirven como soporte mecánico. Se trata de un proceso complejo que involucra varias proteínas claves en la remodelación del citoesqueleto, especialmente metaloproteinasas (MMP) y sus inhibidores (Inhibidores de Metaloproteinasas de Tejidos, TIMPs) y proteínas de transición epitelial-mesenquimal, incluyendo el Factor de Transcripción 1 de la Familia Twist BHLH (TWIST-1). En los tejidos, la actividad enzimática neta de las MMP está regulada por un equilibrio entre los niveles de proteínas de MMP activadas y TIMPs. Esta proporción de proteínas es altamente sensible al entorno: cuando se establecen condiciones hostiles (es decir, inflamación), la regulación falla y ocurre la disfunción del tejido adiposo. Esta disfunción se ve reflejada en pacientes con síndrome metabólico, diabetes y obesidad, presentando niveles circulantes elevados de TIMP-1 Y 2; también se ha observado que en el tejido adiposo de personas obesas se ve alterado el equilibrio entre TIMP y el mencionado TWIST-1.

Aunque el TNF α no es la única citocina responsable, los estudios *in vitro* sobre su contribución observan que TNF α desencadena un desequilibrio entre TIMP-1 y TWIST-1 a través de la vía NF- κ B, lo que provoca, a su vez, una disfunción en la actividad de MMPs (76). Aunque sigue siendo objeto de debate, resultaría interesante estudiar las tendencias de estas proteínas en el tejido adiposo obeso pudiendo ser una herramienta útil tanto para dilucidar mejor la fisiopatología como, a efectos prácticos, pensar en su monitorización.

Dentro de la remodelación de la matriz extracelular del tejido adiposo, el colágeno (81, 82) producido principalmente por adipocitos y células endoteliales, comprende la mayor parte de la masa de tejido no celular. Se cree que la deposición excesiva de colágeno por el aumento de la fibrosis disminuye la plasticidad del tejido, lo que aumenta el estrés mecánico y disminuye la sensibilidad a la insulina (83). Esto

desemboca en la disfunción del adipocito, de las interacciones célula-célula como de infiltración de células inflamatorias.

En la obesidad metabólicamente preservada, la constitución más flexible de la ECM permite un aumento del almacenamiento de lípidos. Como se mencionó previamente, la disminución del TAV y al perfil metabólico más saludable resulta en menos muerte celular y menos reclutamiento de macrófagos M1 (84, 85). De esta forma, favorecer el recambio de la ECM podría permitir un aumento de la masa grasa subcutánea y mejorar la disfunción metabólica alterando el equilibrio de los macrófagos. En esta línea, cabe señalar brevemente el papel de la regulación de genes y productos génicos. Por ejemplo, los microARN (miARN) (85) alteran la expresión génica modulando el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en la obesidad. Además, gracias a ello, los exosomas derivados de células madre del tejido adiposo controlan la polarización de los macrófagos M2 (86).

Los datos actuales indican que el tejido adiposo de individuos “metabólicamente sanos”, corresponde con un depósito y descomposición adecuados de la ECM junto con poblaciones equilibradas de macrófagos del tejido adiposo, la secreción limitada de TGFB y la secreción de miARN anti-fibróticos/pro-adipogénicos. No obstante, lo que esto sugiere es que la inflamación induce la disfunción del tejido adiposo desde las primeras etapas de la diferenciación de la adipogénesis, por lo que un abordaje temprano tendría una gran relevancia clínica.

Angiogénesis

La vascularización del tejido adiposo dicta el metabolismo del tejido y la sensibilidad a la insulina. En estados obesos, la expansión del tejido adiposo requiere neovascularización que permita una oxigenación, entrega de nutrientes y diferenciación de adipocitos. La microvasculatura adiposa juega un papel primordial en la homeostasis de la glucosa, ya que la perfusión tisular deficiente resulta en la disminución de la captación de glucosa característica de la DM2 (88). Las personas MHO acumulan típicamente tejido adiposo blanco subcutáneo, que posee capacidades angiogénicas mejoradas en comparación con el tejido adiposo visceral (89). Además, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) contribuye a la formación de nuevos vasos sanguíneos, ya que induce el crecimiento de vasos preexistentes y nuevos (82). De esta forma, se ha observado que la señalización adecuada de VEGF en el tejido adiposo de ratones alimentados con una dieta rica en grasas protegió a los animales contra la resistencia a la insulina al reducir la hipoxia y, a su vez, aumentar el perfil de macrófagos tisulares M2/M1 (90, 91). Por su parte, las personas MHO mantienen una densidad vascular periférica similar a la de las personas delgadas y metabólicamente saludables, lo que permite un aumento del flujo de nutrientes. Esto contribuye a una mejor capacidad física en comparación con las personas MUO (92, 93). A su vez, se ha demostrado que la mejora de la condición física lograda mediante el entrenamiento aeróbico de ratas alimentadas con una dieta alta en grasas aumenta el número de capilares sanguíneos del tejido adiposo y el número de macrófagos M2 tisulares (94). En conjunto, la mejor vascularización en las personas MHO parece mitigar aún más la inflamación, permitiendo una respuesta inmunitaria adecuada y mayor flexibilidad en el almacenamiento de lípidos.

4.3. Mecanismos exógenos desencadenantes y perpetuadores

4.3.1. Microbiota

Se ha tratado de explicar la acumulación y la activación de células inmunitarias (principalmente en el TA) en la obesidad. Se analizan ahora algunos de los múltiples factores, que desencadenan y mantienen estos cambios inflamatorios.

Para mantener una relación simbiótica con la microbiota intestinal, es esencial una respuesta inmunitaria controlada y adecuada. Las funciones de ambos componentes: la microbiota intestinal y el sistema inmunológico asociado a esta, se ven alterados en las enfermedades metabólicas (92). Aunque los avances técnicos están permitiendo ahondar en este campo, hay que tener en cuenta la complejidad que supone investigar la relación entre millones de microorganismos diferentes, miles de tipos de células huésped y mediadores moleculares. Teniendo en cuenta esta limitación vamos a tratar de analizar algunas de las alteraciones con más evidencia o relevancia para este trabajo.

A modo de esquema, se tratará la alteración en los componentes de la microbiota que se asocian a inflamación. Esta alteración conlleva un aumento de la permeabilidad intestinal y, a su vez, una respuesta inmune perpetuada y el trastorno metabólico. Reflejo de esto, aunque con sus limitaciones, son la traslocación bacteriana y de sus componentes, y la endotoxemia. La endotoxemia se refiere a las características clínicas o alteraciones asociadas con una reacción inflamatoria exagerada, que se debe al reconocimiento de toxinas en el torrente sanguíneo los PAMPs. Lo que tiene cabida en el contexto de alteraciones de una permeabilidad intestinal y composición de la microbiota alterada. Sin embargo, la respuesta puede no darse solo a estas bacterias, sino que por su analogía molecular, también se reconocen elementos de la dieta e incluso el mismo exceso calórico. LPS y LTB1 son biomarcadores que se han descrito para el diagnóstico de estos procesos.

Resulta difícil dilucidar el dilema causa efecto; probablemente sea bidireccional y se retroalimente. Si bien, lo relevante no es la causa sino qué elementos hacen que se mantenga en el tiempo. Aunque la fisiopatología puede ser difícil de explicar, el objetivo clínico primordial de cara al tratamiento y seguimiento de los pacientes es limitar esta inflamación crónica y el deterioro metabólico.

CAMBIOS MICROBIOTA INTESTINAL.

Las primeras observaciones sobre cambios en la microbiota intestinal de personas obesas y diabéticas se revelaron hace no más de 15 años (95). En particular, se sabe que un estilo de vida occidentalizado cambia no sólo el metabolismo inmunológico, sino también la microbiota intestinal. La conexión entre los cambios microbianos intestinales y la metainflamación en las enfermedades metabólicas se estableció aún más recientemente.

El epitelio intestinal es la primera línea de defensa contra los microorganismos intestinales. Es necesaria una pared intestinal firme con un sistema inmunológico que funcione correctamente para evitar la invasión. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) se expresan en la mayoría de las células del sistema inmunológico

innato. Los PRR reconocen componentes microbianos y, por lo tanto, son partes cruciales del sistema inmunológico. Como ya se ha tratado, estos incluyen la superfamilia de TLR unidos a membrana, ampliamente estudiada. Estos receptores se expresan principalmente en células epiteliales y células del RII. Varios TLR se han asociado con el desarrollo del síndrome metabólico. Así, TLR4 desempeña un papel en la insuficiencia de las células beta durante la obesidad inducida por la dieta en ratones, ya que los ratones knockout para TLR4 alimentados con HFD exhiben una función secretora de insulina preservada, marcadores inflamatorios más bajos y ninguna infiltración de macrófagos en los islotes pancreáticos (96). Por el contrario, la desactivación de TLR5 en las células epiteliales intestinales indujo una inflamación de bajo grado y un síndrome metabólico, que se revirtió con antibióticos, lo que implica una conexión con la microbiota intestinal (97).

A parte de lo señalado, TLR4 reconoce varios ligandos, pero predominantemente LPS, cuyos niveles se ha observado que aumentan en la circulación sanguínea de las personas con diabetes (96). Se ha descrito que el LPS ingresa a la circulación a través de quilomicrones o mediante una mayor permeabilidad intestinal (98). De esta forma se induce una respuesta inflamatoria a nivel sistémico (endotoxemia) que además deteriora el metabolismo. En ratones, la infusión crónica de LPS perturbó la tolerancia a la glucosa al inducir resistencia a la insulina hepática y obstaculizar la secreción de insulina estimulada por la glucosa (99). Este fue uno de los primeros artículos que implican un vínculo entre la función de la barrera intestinal, la resistencia a la insulina y el aumento de los niveles circulantes de LPS. En humanos, también se observaron asociaciones entre las concentraciones de LPS y varios aspectos del síndrome metabólico (95, 100); y el tratamiento con antibióticos redujo el LPS intestinal y sistémico junto con una mejor tolerancia a la glucosa. Todo ello implica a la microbiota intestinal como fuente de endotoxinas (101).

La homeostasis intestinal también depende de ciertas citocinas. Aunque varias citocinas se han asociado con la metainflamación en la obesidad y la diabetes tipo 2, solo unas pocas muestran una conexión directa con la microbiota intestinal, como IL-22 e IL-23. Sin embargo, aunque otras se han descrito en el contexto de la salud intestinal y la función inmune, aún no se han asociado directamente con la inflamación metabólica. La inactivación de la señalización de IL-22 e IL-23 en ratones deteriora la barrera intestinal y conduce a la expansión de bacterias patógenas, provocando un aumento sistémico de LPS y N-óxido de trimetilamina (un metabolito relacionado con la inflamación vascular), lo que muestra una conexión directa de esas citocinas particulares, la microbiota intestinal y comorbilidades relacionadas con la obesidad, como (por lo señalado del TMAO) la aterosclerosis (102).

Las propiedades inmunomoduladoras de la microbiota intestinal son de particular interés en el contexto de la metainflamación, como se observa en la obesidad y la DM2 (103). Un aumento de las bacterias Gram negativas proinflamatorias típicas podría ser una fuente plausible de la metainflamación observada en las enfermedades metabólicas (104, 105). Concretamente cuando nos referimos a estas alteraciones en las poblaciones microbianas, se ha informado varias veces de un enriquecimiento de bacterias proinflamatorias (p. ej., *Escherichia coli*) a expensas de bacterias antiinflamatorias (p. ej., *Fecalibacterium prausnitzii*) en la diabetes tipo 2 (106). Además, se ha demostrado que la microbiota asociada a la obesidad extrae más

energía de la dieta en comparación con los controles delgados, lo que sugiere un papel en el desarrollo de reservas excesivas de energía (107, 108).

En resumen, la microbiota es fundamental para la salud humana, desempeñando un papel clave en la digestión, la producción de metabolitos con potencial para alterar el metabolismo humano (p. ej., ácidos grasos de cadena corta) y el desarrollo del sistema inmunológico.

BARRERA INTESTINAL.

La función adecuada de la barrera intestinal es fundamental para prevenir la infiltración bacteriana desde el intestino hacia la circulación y la periferia. Aunque con limitaciones, se han observado signos de alteración de la función de la barrera intestinal que conducen a la traslocación bacteriana y sus componentes.

Mecánicamente, estos hallazgos se relacionaron con la reducción inducida por la dieta alta en grasas (HFD) en la expresión de genes de unión estrecha, que se relacionó con una mayor permeabilidad intestinal (109). Las uniones estrechas son complejos proteicos que evitan la fuga de diversos compuestos. Curiosamente, la hiperglucemia impulsa directamente la permeabilidad de la barrera intestinal a través de la reprogramación de las células epiteliales intestinales dependiente de Glut2 (110). La pérdida de la integridad intestinal aumentó la afluencia de productos bacterianos en tejidos periféricos de ratones y potencialmente de los humanos, lo que propone una interacción que explica la relación entre la inflamación y una tolerancia alterada a la glucosa.

Por otro lado, además de lo mencionado con respecto a las citocinas, las inmunoglobulinas controlan la microbiota intestinal y previenen la invasión bacteriana al unirse directamente a los microorganismos. Además, a modo de repaso, la unión de las inmunoglobulinas marca la opsonización de las bacterias para la fagocitosis y la presentación de antígenos a las células dendríticas. En particular, la IgA secretora juega un papel fundamental en la configuración de la composición de la microbiota intestinal, tanto en ratones como en humanos, y se ha demostrado que la secreción defectuosa de IgA cambia las comunidades microbianas (111). Además, los ratones obesos con deficiencia de IgA tenían una tolerancia alterada a la glucosa, un mayor contenido de macrófagos en el tejido adiposo y más endotoxinas sistémicas (92).

TRASLOCACIÓN BACTERIANA.

Varios grupos intentaron identificar bacterias "translocantes" en órganos y tejidos periféricos midiendo o secuenciando el ARN ribosómico 16s de las bacterias. En primer lugar, se encontró más ADN bacteriano en la circulación de sujetos diabéticos y ratones obesos en comparación con los controles sanos (112). En segundo lugar, se detectó ADN de bacterias gram negativas en el tejido adiposo de mujeres obesas y se correlacionó con una disminución en los niveles de adiponectina, lo que sugiere un vínculo entre la translocación bacteriana y la activación de vías inflamatorias en el tejido (adiposo) (113). Además, una mayor adherencia de las bacterias proinflamatorias al epitelio podría indicar que las bacterias están atravesándolo (112). Sin embargo, el concepto de translocación bacteriana sigue siendo muy controvertido debido a las

limitaciones técnicas para detectar pequeñas cantidades de bacterias en los tejidos periféricos.

La hipótesis de que las bacterias se trasladan físicamente a los tejidos, donde pueden provocar una respuesta inflamatoria, aunque es un concepto razonable, como se ha señalado, ofrece resultados controvertidos. Una línea de razonamiento más reciente, que relaciona la microbiota intestinal con la inflamación y las enfermedades cardiometabólicas incluye la producción de metabolitos derivados del intestino que ingresan a la circulación sistémica para inducir diversos efectos y que se han relacionado con una microbiota intestinal específica (114). Recientemente, se descubrieron metabolitos como el propionato de imidazol y se demostró que estaban involucrados en la resistencia a la insulina (115). Sin embargo, solo para unos pocos metabolitos bacterianos se ha establecido una conexión directa entre el metabolismo, el sistema inmunológico y la microbiota intestinal.

4.3. Mecanismos exógenos desencadenantes y perpetuadores

4.3.2. Endotoxidad metabólica e inflamación postprandial

El exceso calórico es el desencadenante inicial más común de la obesidad, y la dieta representa el factor ambiental principal que es modificable y variable entre poblaciones. La ingesta calórica elevada por sí misma puede afectar la polarización de los macrófagos; sin embargo, los factores dietéticos pueden influir en el aumento del subtipo M1 o M2. Como ya se introdujo la RI innata se activa cuando sus receptores PRR reconocen PAMP y DAMP (que incluyen endotoxinas, lipoproteínas, proteínas de membrana, peptidoglicanos, o fragmentos de ADN). Esta activación permite una respuesta inmunitaria efectiva a la vez que facilita y modula la activación de la RIA. Estos procesos van asociados a los mecanismos de alerta como la opsonización de partículas o de células diana, la fagocitosis y citotoxicidad. Los receptores TLR ya mencionados, los receptores eliminadores y los receptores de manosa son receptores presentes en todos los macrófagos encargados del reconocimiento de este tipo de patrones. Su unión unida a la activación del inflamosoma y la posterior liberación de citocinas e interferones conducen tanto a la polarización a macrófagos M1 ya presentes en el tejido como al reclutamiento de monocitos circulantes.

Una de las observaciones importantes realizadas en personas fue la denominada "endotoxemia metabólica", según la cual el exceso calórico se relacionaba con un aumento de biomarcadores de translocación microbiana, como la proteína 1 de unión a lipopolisacáridos (LBP1) (98). LBP1 se libera del hígado a la circulación en respuesta a los PAMP y funciona como correceptor de los TLR presentes en la membrana celular de los macrófagos, iniciando así respuestas inflamatorias en los tejidos periféricos, incluyendo el adiposo. Además del exceso calórico, se ha estudiado que algunos componentes dietéticos específicos inducen la señalización de LBP1 y PAMP mediante la modulación de las interacciones microbianas en la barrera de la mucosa intestinal. La fructosa es uno de estos factores dietéticos que ha demostrado conducir a la disfunción de la barrera intestinal (116, 117). Ya se presentó el LPS; este y los ácidos grasos que ahora se concretan, actúan sinérgicamente al activar también la señalización inflamatoria en los macrófagos (119).

La dieta tiene entonces efectos profundos sobre la exposición de macrófagos adiposos a DAMPs y PAMPs. Además de la “endotoxemia metabólica” (116), otro fenómeno observado es la “inflamación posprandial” (117). El primero, ya descrito, describe una respuesta inflamatoria sistémica mediada por el aumento de los niveles sistémicos entre otros, de LPS, y LBP1 debido al intestino permeable y la señalización anormal del TLR4 (97). Por su parte, la inflamación postprandial define el aumento de endotoxinas circulantes y otros marcadores inflamatorios después de una comida, particularmente comidas ricas en grasas. Curiosamente, tanto el LPS como los ácidos grasos saturados de cadena larga, como el palmitato, actúan sinérgicamente al activar la señalización inflamatoria en los macrófagos (118), destacando un vínculo entre una dieta occidentalizada rica en ácidos grasos saturados y la inflamación postprandial (119).

Por lo tanto, la grasa saturada es un componente dietético con capacidad de funcionar como PAMP/DAMP. Estructuralmente, una cadena más larga de enlaces carbonocarbono simples puede imitar los ácidos grasos saturados en los fosfolípidos de la mayoría de las membranas microbianas. Además, se encuentran en la estructura de las endotoxinas que componen la membrana externa de las bacterias gram negativas r La ingesta de grasas saturadas se ha relacionado con la endotoxemia, aunque el exceso calórico por sí solo es suficiente para elevar el LBP1 (122, 123). Esto dificulta discernir cual es la causa (probablemente ambas) de esta inflamación periférica. De manera similar, los ácidos grasos trans se parecen estructuralmente a los ácidos grasos saturados y parece que actúan como señales de peligro proinflamatorias y como potentes ingredientes dietéticos conocidos por inducir obesidad metabólicamente nociva (124).

Otra evidencia que demuestra las respuestas frente a PAMPs, se centra ahora en la presencia de patógenos reales en el tejido adiposo. Es una respuesta motivada por la reciente descripción de un microbioma adiposo en obesas (118, 120). Se confirmó que entre estas bacterias se incluyen organismos vivos completos de la circulación y en los depósitos de TAV y TAS (120). Según los datos que sugieren que las calorías y los ingredientes de la dieta aumentan la translocación microbiana y dan forma al microbioma, es probable que la cantidad y el tipo de microbios filtrados en el tejido adiposo dependan de la dieta (121) e influyan en la abundancia y polarización de los macrófagos adiposos.

Por otro lado, aunque las diferencias entre los depósitos no están bien descritas, existe cierta evidencia de que los factores dietéticos inducen cambios en la grasa intraabdominal. Los ejemplos incluyen el consumo de grasas trans relacionado con la acumulación de grasa visceral, y en una cohorte de pacientes obesos, la abundancia de bacterias ectópicas en el tejido adiposo omental fue ligeramente mayor que en la grasa subcutánea. Estos datos, son consistentes con lo que ya se ha descrito previamente, que indicaba que el TA intraabdominal contribuye más a la obesidad no saludable que la expansión de la grasa subcutánea (118, 120).

En resumen, una dieta rica en atributos poco saludables, como cantidades excesivas de calorías, alto contenido de fructosa o azúcares añadidos, colesterol, ácidos grasos saturados y/o trans, impulsan la activación de los macrófagos a través de vías altamente conservadas para detectar patógenos y resolver el daño tisular. Ya sea actuando directamente como PAMP (lo descrito para las grasas saturadas o los ácidos grasos trans), induciendo la disfunción de la barrera intestinal y la alteración del

microbioma (factores dietéticos como la fructosa o el exceso calórico por sí solo, que elevaban el biomarcador de traslocación microbiana LPB1). El resultado perpetúa un estado inflamatorio y un predominio fenotípico M1 en el TA en respuesta a señales que indican la necesidad de sus funciones fagocíticas y de presentación de antígenos.

Por contra, en cuanto a protección antiinflamatoria señalamos lo siguiente. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) se destacan por su capacidad directa para influir en la función de los macrófagos (126). Además, diversos componentes dietéticos, como la fibra, las isoflavonas y los polifenoles presentes en frutas, verduras y alimentos fermentados, contribuyen indirectamente a la salud del tejido adiposo y a la reducción de la detección de moléculas asociadas al daño (DAMP) y patógenos (PAMP) por parte de los macrófagos locales (127, 128). Por ejemplo, la fibra dietética puede modificar el microbioma intestinal y mejorar la función de la barrera mucosa, lo que a su vez reduce la endotoxemia (127, 128). Asimismo, las isoflavonas pueden tener efectos hipolipemiantes y actuar sobre los receptores de estrógeno, mientras que los polifenoles pueden actuar como antioxidantes, reduciendo la inflamación local y la señalización del daño tisular. Además, una dieta rica en fibra promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que se han asociado con mejoras en la homeostasis energética, la tolerancia a la glucosa y una respuesta inflamatoria adecuada (129, 130).

5. Implementación en la práctica clínica y medicina de precisión: prevención, diagnóstico, tratamiento y comorbilidades

PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO.

Nuevas perspectivas a nivel individual.

La medicina de precisión promete reformar nuestra comprensión de la salud a nivel micro incorporando características individuales como la genética, el estilo de vida y los factores de riesgo ambientales. Es un enfoque de diagnóstico personalizado que brinda atención al "individuo adecuado en el momento adecuado". Cuando se aplica a la prevención y el tratamiento de la obesidad, la medicina de precisión podría aportar conocimientos sobre la etiología de la obesidad y sus vínculos fisiopatológicos con las enfermedades crónicas mediante la recopilación de una amplia gama de datos ómicos (es decir, genómica, proteómica, metabolómica y microbiómica).

Un desafío evidente es el cálculo tradicionalmente simplista de la obesidad severa que se caracteriza como la acumulación de grasa corporal que resulta cuando la ingesta excede el gasto de energía. Sin embargo, las personas responden de manera diferente a este desequilibrio debido, tanto por predisposición genética, como por las interacciones señaladas que juegan un papel igual de importante. Actualmente, los diagnósticos de obesidad se basan en parámetros fenotípicos estandarizados del cuerpo humano: índice de masa corporal, IMC (≥ 30 kg/m²), peso corporal, circunferencia de la cintura y parámetros clínicos, como el perfil lipídico plasmático, hemoglobina glicada, insulina y niveles de glucosa en ayunas para determinar comorbilidades de la obesidad. Aunque son métodos comúnmente utilizados para evaluar la obesidad mórbida, tienen limitaciones en su capacidad para predecir el

riesgo y proporcionar información sobre cambios moleculares específicos y alteraciones bioquímicas en su desarrollo y más aún, en el intento de revertirla.

El abordaje terapéutico inicial se basa en promover mejores dietas y más actividad física.

Pero las limitaciones en el diagnóstico de la obesidad siguen limitando su tratamiento. De tal forma que la efectividad de estas medidas higiénico dietéticas se evalúa en la práctica clínica con la corrección de los parámetros que habían determinado este diagnóstico. De no ser efectivas las medidas higiénico dietéticas, el siguiente escalón persigue el control farmacológico de tales parámetros y factores de riesgo que se han identificado como parte de la etiopatogenia de las morbilidades de la obesidad; y para los cuales contamos con estrategias terapéuticas efectivas.

De esta forma, las medidas preventivas para un infarto agudo de miocardio deben ser incluir la reducción del colesterol. Dado que los estudios científicos han conseguido profundizar aún más la etiopatogenia de la obesidad y sus morbilidades, una medicina preventiva debe avanzar en la gestión precisa de la obesidad. La evidencia de estudios de asociación a nivel genómico destaca, como se enunciaba en la introducción, la importancia de los factores genéticos y epigenéticos en el desarrollo de la obesidad y cómo afectan, a su vez, al transcriptoma, metaboloma, microbiomas y proteomas.

Todo ello define la obesidad como una enfermedad crónica multifactorial que no puede abordarse simplemente promoviendo mejores dietas y más actividad física. En consecuencia. Por ello, se requiere una aproximación multi-ómica donde los diferentes tipos de diseños ómicos se agrupan en dos categorías, el enfoque genotípico y el fenotípico. Cuando se aplican a la prevención y gestión de la obesidad, cada ómica (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica) podría potencialmente ayudar a detectar biomarcadores específicos en personas con perfiles de riesgo y guiar la atención médica. (132)

Implementación a nivel poblacional.

Por otro lado, la combinación del big data y esta tecnología ómica, junto con todos los marcadores que ya se manejan de rutina en la práctica clínica, parece ser la clave de esta medicina de precisión. Se entiende que aún habrá que resolver cuestiones de privacidad y acceso de datos. No obstante, esto permitirá analizar diferentes subgrupos en función de variables contextuales como modelos de riesgo geoespacial y análisis de conglomerados, para así comprender las condiciones de salud que surgen en una población. Esto es, establecer patrones de enfermedad, patógenos, exposiciones, comportamientos y susceptibilidad. Lo esperable es entonces, que las investigaciones de la fisiopatología de la obesidad no se limiten tanto al laboratorio (una limitación que enfrenta esta revisión), si no que implementen este tipo de herramientas para sacar conclusiones más extrapolables. (132)

Estudio de la microbiota.

Las técnicas para identificar y describir microorganismos son cada vez más asequibles y están disponibles para la mayoría de los grupos de investigación. De este modo, se han descubierto varias especies de bacterias cuya presencia se ha asociado con anomalías metabólicas (103). La identificación así de cepas únicas relevantes ayudaría a acotar los estudios y descifrar interacciones y mecanismos. Sin embargo, la microbiota intestinal es un ecosistema complejo al que hay que añadir además, que el papel del viroma o del microbioma está menos explorado. En ese sentido, estudios recientes destacan la influencia del viroma fecal en la tolerancia a la glucosa durante el trasplante de microbiota fecal (103).

Con respecto al concepto de translocación bacteriana, LPB1 puede como biomarcador para su monitorización. Si bien, para que esto resulte eficaz es necesario dilucidar cómo repercute la translocación bacteriana en la obesidad. Esto puede ser contribuyendo a la endotoxemia o mediante un depósito de bacterias ectópicas en el TA, similar a los hallazgos mencionados en el TA omental con respecto al subcutáneo. Es por esto que, aunque es un concepto razonable, las bajas cantidades de bacterias en los tejidos sistémicos (TAV principalmente), hacen que la histología o las técnicas de secuenciación no sean suficientes debido al efecto estadístico conocido como ruido de fondo.

Por último, la identificación de pequeños metabolitos bacterianos es más plausible abre una línea de investigación muy prometedora. Por ello, los futuros estudios podrían profundizar en la comprensión de los efectos de los metabolitos microbianos (133), y definir la relación entre la resistencia a la insulina, la microbiota y el sistema inmunitario asociado a esta.

Contextualización de los biomarcadores en obesidad con los utilizados en otras patologías:

Finalmente, es importante relacionar las alteraciones descritas en el contexto de obesidad y con el uso de biomarcadores ya utilizados en la práctica clínica en otras patologías. Por ejemplo, la IL-6 ya se usa en los hospitales como uno de los marcadores a solicitar para evaluar el pronóstico en pacientes con meningitis. Dada la relación con la obesidad, habría que correlacionar y contrastar estos valores para individualizar según las comorbilidades de cada paciente.

Por otro lado, un enfoque interesante sería estudiar las repercusiones de la inflamación crónica como ocurre en otras enfermedades, como la anemia de trastornos crónicos. La liberación de IL-1 provoca la liberación de lactoferrina, la cual posee gran avidéz por el hierro siendo incapaz de cederlo al eritroblasto, quedando así atrapado por los macrófagos. Esto puede darse en pacientes con obesidad, y sería necesario comprobar si es realmente beneficioso el tratamiento con hierro que se suele pautar inicialmente en pacientes anémicos.

ENFOQUES TERAPÉUTICOS POTENCIALES

La comprensión de los mecanismos que subyacen a la obesidad saludable y el tejido adiposo MHO ha llevado al desarrollo de enfoques terapéuticos potenciales. La caracterización fenotípica y genotípica de los individuos MHO destaca la importancia de los eventos mediados por los macrófagos M2, el recambio adecuado de la ECM y la angiogénesis adaptativa. Aunque se han desarrollado intervenciones para abordar la obesidad y sus comorbilidades, la identificación de terapias específicas que aborden el fenotipo “metabólicamente sano” sigue siendo un desafío. Sin embargo, la evidencia señalada y su papel en la fisiopatología explicado, indican varias estrategias potenciales para mejorar la función metabólica y mitigar la inflamación. (76, 84, 92)

Modulación de la inflamación del tejido adiposo.

El control de la inflamación en el tejido adiposo sigue siendo una estrategia fundamental para mejorar la función metabólica en la obesidad. Las limitaciones, como ahora se desarrollarán, están supeditadas a lo que se enunciaba en la presentación, que viene a ser la regulación redundante y compleja del sistema inmunitario, y las interacciones de las estrategias terapéuticas con otros y variados procesos fisiológicos.

Resaltando el papel fundamental de la metainflamación en la obesidad y el desarrollo de diabetes tipo 2 y otras comorbilidades, se enunciarán ahora posibles intervenciones farmacológicas. Una aproximación sencilla a esto se observa con la administración de antiinflamatorios conocidos, pudiendo modular la función y la polarización de los macrófagos para mejorar el perfil metabólico y reducir la inflamación. Por otro lado, la promoción de la polarización de los macrófagos M2 mediante de su modulación génica, o a través la administración de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10), han demostrado efectos beneficiosos en la mejora de la resistencia a la insulina y la reducción de la inflamación en modelos animales. Sin embargo, estas intervenciones son complejas y requieren una comprensión más profunda de los mecanismos involucrados en la polarización de los macrófagos.

La terapia dirigida a las citocinas inflamatorias (las mencionadas IL-4 e IL-10 serían antiinflamatorias), como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL6), ha sido investigada en modelos de obesidad. La inhibición de TNF α mediante el uso de anticuerpos anti-TNF α mejoró la sensibilidad a la insulina y redujo la inflamación en individuos obesos con diabetes tipo 2. De nuevo, los resultados han sido inconsistentes en estudios clínicos, y la inhibición de TNF α puede tener efectos secundarios no deseados, como infecciones y enfermedades autoinmunes. La IL-6 también ha sido un objetivo de terapias antiinflamatorias, pero los resultados de los estudios clínicos son contradictorios y sugieren que la IL-6 puede tener efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, dependiendo del contexto. La modulación de la señalización de NF κ B es otra estrategia para abordar la inflamación en el tejido adiposo. Los inhibidores de la señalización de NF κ B, como la aspirina, han demostrado beneficios en la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la inflamación en modelos animales y en humanos. Sin embargo, la inhibición generalizada de NF- κ B puede tener efectos secundarios no deseados debido a su papel multifacético en muchos procesos celulares y fisiológicos. (46, 55, 63, 64)

Otro enfoque sería el del receptor nuclear de hormonas PPAR γ , que actuaba como un factor de transcripción en la diferenciación de adipocitos, induciendo y manteniendo la expresión de genes adipogénicos clave, como GLUT4 y adiponectina, necesarios para la función normal del adipocito y la sensibilidad a la insulina (38, 39, 78, 79). Aquí ya contamos con una estrategia terapéutica, dado que los antidiabéticos orales conocidos como tiazolidinedionas funcionan como agonistas de PPAR γ . Los pacientes tratados a menudo experimentan un aumento de peso en forma de expansión del TA subcutáneo. En consecuencia, la expansión del TA subcutáneo que ocurre a través de la hiperplasia del adipocito (aumento del número de células mediante la diferenciación de nuevos adipocitos) parece ser metabólicamente favorable y contribuye a la sensibilización sistémica a la insulina; y la misma señalización de PPAR γ promueve un equilibrio positivo de TA M2. Sin embargo, el uso clínico de estos agonistas se ha limitado debido a sus efectos secundarios que incluyen el aumento de peso y la retención de líquidos.

Es necesario resaltar en este punto los hallazgos sobre la inflamación y posibles estrategias terapéuticas en la nefropatía diabética; y entre ellas, los estudios de la nueva citocina híbrida IL-233 (IL-2/IL33) (134). El régimen de tratamiento actual para la nefropatía está dirigido a optimizar el control glucémico y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la mayoría de las estrategias de tratamiento exitosas también contienen elementos inmunodirigidos (135). Los datos de estudios clínicos y en animales han demostrado una correlación positiva del aumento de los mediadores inflamatorios con la patogénesis (136).

Se ha reportado una mayor expresión de proteínas quimiotácticas y moléculas de adhesión en los riñones, y una acumulación relacionada de macrófagos M1 proinflamatorios en nefropatía diabética (ND) (137). La ablación genética de moléculas asociadas a la migración de macrófagos como MCP1 atenuó la enfermedad renal diabética (137). También se demostró que la depleción de macrófagos o la inhibición de la supervivencia de los macrófagos derivados de monocitos protege la ND (138). Con respecto a la RIA, aunque no se ha establecido un papel directo de las células T en la patogénesis, se ha informado de un mayor número de células T circulantes con una mayor gravedad de la ND (139). Al profundizar en esto, se halló que los ratones deficientes en células T y B deficientes en Rag1 (proteína esencial en la reordenación de los segmentos variables de los genes de los receptores de linfocitos B y T) estaban protegidos de la enfermedad renal diabética en comparación con los ratones con suficiente Rag1 (140).

Se ha identificado que las vías de señalización de la interleucina IL-2 y la IL-33 cooperan entre sí (141, 142). Por su parte, el papel de la IL-2 en la promoción de las Tregs y la tolerancia inmunitaria está bien establecido (143). La IL-33 que inicialmente se estableció como una citoquina proinflamatoria. Sin embargo, estudios recientes han demostrado su papel en la biología Treg y la supresión de la inflamación estéril (144). Se planteó entonces la hipótesis de que, debido a la expresión de los receptores IL-2 e IL33, su cooperación promovería la homeostasis de Tregs, Th2 e ILC2 inhibiendo la inflamación. Para ello, se investigó la creación de una nueva citoquina híbrida (IL233) que contiene las actividades de IL-2 e IL-33 en una sola molécula, con potencial para suprimir múltiples vías de inflamación (145). De hecho, el uso de IL233 superó tanto a la administración aislada como a la combinación de IL-2 y la IL-33.

La intervención temprana con IL233 preserva, en ratones genéticamente susceptibles a la obesidad, la estructura y la función renal a largo plazo, mejora la sensibilidad a la glucosa (equiparándose a los controles delgados), e inhibe la adiposidad visceral y disminuye el peso (a pesar de mantenerse la misma ingesta que los tratados con placebo).

Modulación de la remodelación de la matriz extracelular.

Otro enfoque terapéutico potencial para mejorar la función metabólica en individuos MHO es la modulación de la remodelación de la matriz extracelular (ECM). La regulación de las metaloproteinasas de matriz (MMP) y sus inhibidores (TIMP) puede influir en la remodelación de la ECM y la función metabólica. La administración de inhibidores específicos de MMP, como la inhibición de MMP-9, ha demostrado beneficios en la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la inflamación en modelos animales. Sin embargo, la modulación de las MMP y TIMP es compleja, y la falta de especificidad de ciertos inhibidores puede tener efectos secundarios no deseados. (70)

La modulación de la expresión y la actividad de los miARN relacionados con la remodelación de la ECM es otra estrategia potencial. La administración de miARN específicos que regulan las MMP y TIMP puede influir en la remodelación de la ECM y mejorar la función metabólica en modelos animales. Sin embargo, la identificación y validación de miARN específicos y su entrega efectiva siguen siendo desafíos importantes (85, 86).

Potenciación de la angiogénesis.

Mejorar la angiogénesis en el tejido adiposo es otra estrategia potencial para abordar la inflamación y mejorar la función metabólica en individuos MHO. La administración de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) o la modulación de las angiopoyetinas pueden influir en la formación de nuevos vasos sanguíneos y mejorar la perfusión tisular. Varios estudios han demostrado que la administración de VEGF puede mejorar la densidad capilar y la sensibilidad a la insulina en modelos animales. Sin embargo, la administración de VEGF también puede tener efectos secundarios no deseados, como la formación de vasos sanguíneos inmaduros o la exacerbación de ciertos tipos de cáncer. (89, 90, 91)

Aunque se han identificado posibles enfoques terapéuticos, es crucial reconocer la complejidad y la interconexión de los diferentes eventos que contribuyen al fenotipo de la obesidad y determinar cuándo esta supone un deterioro en el metabolismo. Resulta lógico entonces, que su aplicación clínica requiera de una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y la identificación de marcadores específicos para la selección de pacientes. Además, la individualización de los enfoques terapéuticos es esencial, dada la previsible heterogeneidad en la respuesta a las intervenciones entre individuos.

Tratamiento dirigido a la microbiota.

La intervención terapéutica sobre la microbiota intestinal, con el objetivo de potenciar las bacterias benéficas o corregir una microbiota "disbiótica" hacia una simbiótica, están arrojando resultados prometedores. Una estrategia innovadora para mejorar la respuesta terapéutica y regular la inflamación podría ser la modificación de las bacterias preexistentes (146). Esto ha empezado a implementarse con los trasplantes fecales (FMT) los cuales han demostrado tener efectos moderados en enfermedades metabólicas con una eficacia limitada en el tiempo (147). En esta línea, de momento el uso de probióticos y antibióticos solo ha mostrado un éxito moderado o incluso nulo en algunos casos (148). La variabilidad de los microbiomas individuales y las respuestas a los tratamientos bacterianos constituyen desafíos importantes que requieren una evaluación más exhaustiva (147). Se ha observado que algunas de estas diferencias en la eficacia podrían explicarse por factores como las disparidades regionales y étnicas (150, 151). Además, se deben explorar varios refinamientos, como la transferencia de cepas específicas (preferiblemente en forma de píldoras) en lugar de heces, su combinación mejorada con prebióticos o antibióticos, y una mejor correspondencia entre donantes y receptores, adaptando así el tratamiento de precisión basado en la microbiota.

Efecto de las medidas terapéuticas sobre los biomarcadores alterados en obesidad.

Por último, sería interesante evaluar la efectividad de las medidas terapéuticas propuestas en la obesidad en la resolución de la inflamación. Apoyando esto y a modo de ejemplo, se ha observado cómo una pérdida de peso del 10% reduce las concentraciones plasmáticas de varias citocinas (152). De manera similar, los niveles elevados de ILC1s en el tejido adiposo y en la sangre de los individuos obesos disminuyen tras la cirugía bariátrica (153).

PRONÓSTICO DE LA OBESIDAD

Las comorbilidades clásicas, como las enfermedades cardiovasculares, han sido ampliamente estudiadas y su intervención a través de factores de riesgo conocidos, como la hipertensión, la dislipemia y la disglucemia, ya está en marcha. De hecho, ya se expuso al principio del trabajo que la obesidad se aborda más desde estas comorbilidades. Sin embargo, los estudios indican que las consecuencias a largo plazo de la obesidad no se limitan únicamente a estas condiciones, sino que están estrechamente relacionadas con trastornos metabólicos y la inflamación crónica de bajo grado.

Investigaciones recientes han demostrado que las estrategias de tratamiento actuales y aquellas que podrían implementarse en el futuro tienen un enfoque inmunodirigido. Es crucial examinar y evaluar si los medicamentos actuales tienen un impacto en la mitigación de la inflamación y, por ende, en la resolución de las condiciones

metabólicas. Además, a nivel pronóstico, es importante revisar las comorbilidades asociadas y otras enfermedades cuya relación con la obesidad aún no esté completamente establecida. Esto nos ayudará a comprender hasta qué punto un sistema inmunitario disfuncional y la existencia de trastornos metabólicos pueden contribuir o coincidir en la fisiopatología de la obesidad.

6. Conclusiones

En este trabajo se ha revisado la evidencia científica disponible que vincula la obesidad con la inflamación crónica. La justificación inicial era la asociación entre pacientes obesos con niveles elevados de citocinas inflamatorias en plasma. Este hallazgo suponía un punto de partida por sus posibles aplicaciones en la práctica clínica como posibles biomarcadores inflamatorios. La inflamación, particularmente la inflamación crónica, se corresponde con un sistema inmunológico desregulado, que a su vez desempeña un importante papel en el desarrollo y la progresión de la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad y la DM2 a través de múltiples vías que regulan el metabolismo. La relación entrelazada entre los trastornos metabólicos y la inflamación de bajo grado se ha denominado “metainflamación”.

El tejido adiposo funciona como un órgano endocrino que mantiene el equilibrio energético, pero sus mecanismos de compensación se ven desbordados en el contexto de la obesidad. Además, la función puede diferir según la ubicación. Se ha subrayado el papel central del tejido adiposo visceral en la interacción entre células adiposas y leucocitos, y en la liberación de mediadores inflamatorios que, sostenidos en el tiempo, tienen este efecto deletéreo sobre el metabolismo. Por otro lado, se ha abordado el papel de las dietas, el microambiente tisular y otros factores como la microbiota intestinal, como desencadenantes y sustentadores de la inflamación y el daño metabólico.

La obesidad es un problema mundial en el sector de la salud. Los métodos comúnmente utilizados para evaluar la obesidad mórbida tienen limitaciones en su capacidad para predecir el riesgo y proporcionar información sobre cambios moleculares específicos y alteraciones bioquímicas en su desarrollo y, más aún, en el intento de revertirla. Aunque se caracteriza comúnmente por la acumulación de grasa corporal que resulta cuando la ingesta excede el gasto de energía, las personas responden de manera diferente a este desequilibrio. Una explicación a la falta de progreso es que los programas de intervención se implementan tradicionalmente sin una evaluación integral de los biomarcadores diagnósticos del individuo. En un principio esta revisión buscaba abordar dichos biomarcadores: las reconocidas citocinas inflamatorias que se asocian a estados de obesidad. Sobre ello, además se ha hecho hincapié en como las vías moleculares podrían integrarse en la práctica clínica para mejorar la gestión de la obesidad desde perspectivas preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. Todo ello reconociendo las limitaciones actuales y la necesidad de una evaluación integral en los programas de intervención.

En resumen, los estudios clínicos y en animales han demostrado una correlación positiva entre el aumento de mediadores inflamatorios y la patogénesis de la disfunción metabólica que conduce a enfermedades asociadas a la obesidad. El estudio

de las vías moleculares involucradas ha permitido la identificación de biomarcadores inflamatorios susceptibles de ser integrados en la práctica clínica que, además, pueden permitir intervenciones sobre las propias vías alteradas. La metainflamación en la obesidad ofrece nuevas estrategias de prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, contribuyendo a la reducción de las complicaciones asociadas y a una mejor calidad de vida para los pacientes.

7. Bibliografía:

1. Hotamisligil, G. S. (2017). Inflamación, metaflamación y trastornos inmunometabólicos. *Nature*, 542, 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
2. Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2017). Inflamación del músculo esquelético y resistencia a la insulina en la obesidad. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 43–54. <https://doi.org/10.1172/JCI88880>
3. Lackey, D. E., & Olefsky, J. M. (2016). Regulación del metabolismo por el sistema inmunitario innato. *Nature Reviews Endocrinology*, 12, 15–28. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.189>
4. McLaughlin, T., Ackerman, S. E., Shen, L., & Engleman, E. (2017). El papel de la inmunidad innata y adaptativa en la enfermedad metabólica asociada a la obesidad. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 5–13. <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
5. Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Mecanismos inflamatorios que vinculan la obesidad y la enfermedad metabólica. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
6. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). *Inmunología Celular y Molecular* (9ª ed.). Elsevier.
7. Engin, A. (2017). La patogénesis de la inflamación del tejido adiposo asociada a la obesidad. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 221–245. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_9
8. Pineda, C. A. (2008). Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colombia médica*, 39 (1), 97–104.
9. Kojta, I., Chacińska, M., & Błachnio-Zabielska, A. (2020). Obesidad, lípidos bioactivos y inflamación del tejido adiposo en la resistencia a la insulina. *Departamento de Higiene, Epidemiología y Trastornos Metabólicos, Universidad Médica de Białystok*. <https://doi.org/10.3390/ijms21093118>
10. Chaurasia, B., Kaddai, V. A., Lancaster, G. I., Henstridge, D. C., Sriram, S., Galam, D. L., Gopalan, V., Prakash, K. N., Velan, S. S., Bulchand, S., et al. (2016). Las ceramidas de los adipocitos regulan el pardeamiento del tejido adiposo subcutáneo, la inflamación y el metabolismo. *Cell Metabolism*, 24, 820–834. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.002>
11. Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2020). Inflamación metabólica y resistencia a la insulina en la obesidad. *Circulation Research*, 126(11), 1549–1564. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
12. Hotamisligil, G. S. (2017). Inflamación, metaflamación y trastornos inmunometabólicos. *Nature*, 542, 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
13. Shimobayashi, M., Albert, V., Woelnerhanssen, B., Frei, I. C., Weissenberger, D., Meyer-Gerspach, A. C., Clement, N., Moes, S., Colombi, M., Meier, J. A., et al. (2018). La resistencia a la insulina causa inflamación en el tejido adiposo. *Journal of Clinical Investigation*, 128, 1538–1550. <https://doi.org/10.1172/JCI96139>

14. Fernández Otero, Y. (2011). Lipoatrofia marrón, obesidad y daño vascular: mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina en células cardiovasculares.
15. 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.
16. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Expresión adiposa del factor de necrosis tumoral-alfa: papel directo en la resistencia a la insulina asociada con la obesidad. *Science*, 259, 87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
17. Wu, H., Ghosh, S., Perrard, X. D., Feng, L., Garcia, G. E., Perrard, J. L., Sweeney, J. F., Peterson, L. E., Chan, L., Smith, C. W., et al. (2007). Acumulación de células T y regulación de la proteína "regulated on activation, normal T cell expressed and secreted" en el tejido adiposo en la obesidad. *Circulation*, 115, 1029–1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379>
18. Jiao, P., Chen, Q., Shah, S., Du, J., Tao, B., Tzamelis, I., Yan, W., & Xu, H. (2009). Incremento de los factores quimiotácticos de monocitos relacionados con la obesidad en adipocitos: implicación de las vías de factor nuclear-kappaB y cinasa NH2-terminal de c-Jun. *Diabetes*, 58, 104–115. <https://doi.org/10.2337/db07-1344>
19. Christiansen, T., Richelsen, B., & Bruun, J. M. (2005). La proteína quimiotáctica de monocitos-1 se produce en adipocitos aislados, asociada con adiposidad y se reduce después de la pérdida de peso en sujetos obesos mórbidos. *International Journal of Obesity*, 29, 146–150. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802839>
20. Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. (2011). Vínculos inflamatorios entre la obesidad y la enfermedad metabólica. *Journal of Clinical Investigation*, 121, 2111–2117. <https://doi.org/10.1172/JCI57132>
21. McNelis, J. C., & Olefsky, J. M. (2014). Macrófagos, inmunidad y enfermedad metabólica. *Immunity*, 41, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.010>
22. Hotamisligil, G. S. (2017). Inflamación, metaflamación y trastornos inmunometabólicos. *Nature*, 542, 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
23. Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2017). Inflamación del músculo esquelético y resistencia a la insulina en la obesidad. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 43–54. <https://doi.org/10.1172/JCI88880>
24. Lackey, D. E., & Olefsky, J. M. (2016). Regulación del metabolismo por el sistema inmunitario innato. *Nature Reviews Endocrinology*, 12, 15–28. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.189>
25. McLaughlin, T., Ackerman, S. E., Shen, L., & Engleman, E. (2017). Papel de la inmunidad innata y adaptativa en la enfermedad metabólica asociada con la obesidad. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 5–13. <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
26. Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Mecanismos inflamatorios que vinculan la obesidad y la enfermedad metabólica. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>

27. 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 México*, 143(6), 505–512.
28. Medina-Gómez, G., & Vidal-Puig, A. (2009). Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad. *Endocrinología y Nutrición*, 56(8), 404–411. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)72710-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)72710-X)
29. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). La obesidad está asociada con la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo. *Journal of Clinical Investigation*, 112, 1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
30. Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. (2011). Vínculos inflamatorios entre la obesidad y la enfermedad metabólica. *Journal of Clinical Investigation*, 121, 2111–2117. <https://doi.org/10.1172/JCI57132>
31. Olefsky, J. M., & Glass, C. K. (2010). Macrófagos, inflamación y resistencia a la insulina. *Annual Review of Physiology*, 72, 219–246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol021909-135846>
32. Lumeng, C. N., DelProposto, J. B., Westcott, D. J., & Saltiel, A. R. (2008). El cambio fenotípico de los macrófagos del tejido adiposo con la obesidad es generado por diferencias espacio-temporales en los subtipos de macrófagos. *Diabetes*, 57, 3239–3246. <https://doi.org/10.2337/db08-0872>
33. Cho, K. W., Zamarron, B. F., Muir, L. A., Singer, K., Porsche, C. E., DelProposto, J. B., Geletka, L., Meyer, K. A., O'Rourke, R. W., & Lumeng, C. N. (2016). Los dendríticos del tejido adiposo son contribuyentes independientes a la inflamación inducida por la obesidad y la resistencia a la insulina. *Journal of Immunology*, 197, 3650–3661. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600820>
34. Shimobayashi, M., Albert, V., Woelnerhanssen, B., Frei, I. C., Weissenberger, D., Meyer-Gerspach, A. C., et al. (2018). La resistencia a la insulina causa inflamación en el tejido adiposo. *Journal of Clinical Investigation*, 128, 1538–1550. <https://doi.org/10.1172/JCI96139>
35. Castoldi, A., Naffah De Souza, C., Câmara, N. O. S., & Moraes-Vieira, P. M. (2016). El cambio de los macrófagos en el desarrollo de la obesidad. *Frontiers in Immunology*, 6, 637. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00637>
36. Piemonti, L., Leone, B. E., Nano, R., Sacconi, A., Monti, P., Maffi, P., et al. (2002). Los islotes pancreáticos humanos producen y secretan MCP-1/CCL2: relevancia en el trasplante de islotes humanos. *Diabetes*, 51(1), 55. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.55>
37. Martin, A. P., Rankin, S., Pitchford, S., Charo, I. F., Furtado, G. C., & Lira, S. A. (2008). Aumento de la expresión de CCL2 en las células productoras de insulina de ratones transgénicos promueve la movilización de células mieloides de la médula ósea, marcada insulinitis y diabetes. *Diabetes*, 57, 3025–3033. <https://doi.org/10.2337/db08-0625>
38. Brestoff, J. R., Kim, B. S., Sanz, S. A., Stine, R. R., Monticelli, L. A., Sonnenberg, G. F., et al. (2015). Las células linfoides innatas del grupo 2 promueven el "beiging" del tejido adiposo blanco y limitan la obesidad. *Nature*, 519(7542), 242–246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14115>
39. Flach, M., & Diefenbach, A. (2015). Tejido adiposo: las ILC-2 aumentan el calor. *Cell Metabolism*, 21(2), 152–153. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.015>

40. Molofsky, A. B., Nussbaum, J. C., Liang, H. E., Van Dyken, S. J., Cheng, L. E., Mohapatra, A., et al. (2013). Las células linfoides innatas tipo 2 sostienen los eosinófilos del tejido adiposo visceral y los macrófagos activados de manera alternativa. *Journal of Experimental Medicine*, 210(3), 535-549. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20121964>
41. Intscher, U., Hartge, M., Hess, K., Foryst-Ludwig, A., Clemenz, M., Wabitsch, M., Fischer-Posovszky, P., Barth, T. F., Dragun, D., Skurk, T., et al. (2008). Infiltración de linfocitos T en el tejido adiposo visceral: un evento primario en la inflamación del tejido adiposo y el desarrollo de la resistencia a la insulina mediada por la obesidad. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 1304–1310. doi:10.1161/ATVBAHA.108.165100
42. Piemonti, L., Leone, B. E., Nano, R., Saccani, A., Monti, P., Maffi, P., et al. (2002). Los islotes pancreáticos humanos producen y secretan MCP-1/CCL2: relevancia en el trasplante de islotes humanos. *Diabetes*, 51(1), 55. doi: 10.2337/diabetes.51.1.55
43. Martín, A. P., Rankin, S., Pitchford, S., Charo, I. F., Furtado, G. C., & Lira, S. A. (2008). El aumento de la expresión de CCL2 en las células productoras de insulina de ratones transgénicos promueve la movilización de células mieloides de la médula ósea, la insulinitis marcada y la diabetes. *Diabetes*, 57, 3025–3033. doi: 10.2337/db08-0625
44. Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., et al. (2009). Las células T efectoras CD8+ contribuyen al reclutamiento de macrófagos y a la inflamación del tejido adiposo en la obesidad. *Nature Medicine*, 15, 914–920. doi: 10.1038/nm.1964
45. Winer, D. A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P. P., Yantha, J., Paltser, G., Tsui, H., Wu, P., Davidson, M. G., Alonso, M. N., et al. (2011). Las células B promueven la resistencia a la insulina mediante la modulación de las células T y la producción de anticuerpos IgG patogénicos. *Nature Medicine*, 17, 610–617. doi: 10.1038/nm.2353
46. DeFuria, J., Belkina, A. C., Jagannathan-Bogdan, M., Snyder-Cappione, J., Carr, J. D., Nersesova, Y. R., Markham, D., Strissel, K. J., Watkins, A. A., Zhu, M., et al. (2013). Las células B promueven la inflamación en la obesidad y la diabetes tipo 2 mediante la regulación de la función de las células T y un perfil de citocinas inflamatorias. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 5133–5138. doi: 10.1073/pnas.1215840110
47. Nishimura, S., Manabe, I., Takaki, S., Nagasaki, M., Otsu, M., Yamashita, H., Sugita, J., Yoshimura, K., Eto, K., Komuro, I., et al. (2013). Las células B reguladoras naturales adiposas controlan negativamente la inflamación del tejido adiposo. *Cell Metabolism*, 18, 759–766. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.017
48. Winer, D. A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P. P., Yantha, J., Paltser, G., et al. (2011). Las células B promueven la resistencia a la insulina mediante la modulación de las células T y la producción de anticuerpos IgG patógenos. *Nat Med*, 17, 610–617. doi: 10.1038/nm.2353
49. DeFuria, J., Belkina, A. C., Jagannathan-Bogdan, M., Snyder-Cappione, J., Carr, J. D., Nersesova, Y. R., et al. (2013). Las células B promueven la inflamación en la obesidad y la diabetes tipo 2 mediante la regulación de la

- función de las células T y un perfil de citoquinas inflamatorias. *Proc Natl Acad Sci Estados Unidos*, 110, 5133–5138. doi: 10.1073/pnas.1215840110
50. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Expresión de adipocitos del factor de necrosis tumoral alfa: Papel directo en la resistencia a la insulina vinculada a la obesidad. *Science*, 259(5091), 87–91. doi: 10.1126/science.7678183
 51. Hotamisligil, G. S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M. F., & Spiegelman, B. M. (1996). Inhibición mediada por IRS-1 de la actividad de la tirosina quinasa del receptor de insulina en la resistencia a la insulina inducida por TNF-alfa y obesidad. *Science*, 271(5249), 665–668. doi: 10.1126/science.271.5249.665
 52. Garvey, W. T., Maianu, L., Zhu, J. H., Brechtel-Hook, G., Wallace, P., & Baron, A. D. (1998). Evidencia de defectos en el tráfico y la translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 en el músculo esquelético como causa de resistencia a la insulina en humanos. *Journal of Clinical Investigation*, 101(11), 2377–2386. doi: 10.1172/JCI237
 53. Lackey, D. E., & Olefsky, J. M. (2016). Regulación del metabolismo por el sistema inmunológico innato. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(1), 15–28. doi: 10.1038/nrendo.2015.189
 54. Fontana, L., Eagon, J. C., Trujillo, M. E., Scherer, P. E., & Klein, S. (2007). La secreción de adipocinas de la grasa visceral está asociada con la inflamación sistémica en humanos obesos. *Diabetes*, 56(4), 1010–1013. <https://doi.org/10.2337/db06-1656>
 55. Senn, J. J., Klover, P. J., Nowak, I. A., Zimmers, T. A., Koniaris, L. G., Furlanetto, R. W., & Mooney, R. A. (2003). Supresor de señales de citocinas-3 (SOCS-3), un posible mediador de la resistencia a la insulina dependiente de interleucina-6 en hepatocitos. *Journal of Biological Chemistry*, 278(16), 13740–13746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210689200>
 56. Ellingsgaard, H., Ehse, J. A., Hammar, E. B., Van Lommel, L., Quintens, R., Martens, G., ... & Donath, M. Y. (2008). La interleucina-6 regula la expansión de la masa de células alfa pancreáticas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(35), 13163–13168. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801059105>
 57. Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., Habib, A. M., Baggio, L. L., Meier, D. T., ... & Donath, M. Y. (2011). La interleucina-6 mejora la secreción de insulina aumentando la secreción de péptido similar al glucagón-1 de las células L y las células alfa. *Nature Medicine*, 17(11), 1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>
 58. Timper, K., Dalmas, E., Dror, E., Rutti, S., Thienel, C., Sauter, N. S., ... & Donath, M. Y. (Año). El péptido insulino-trópico dependiente de glucosa estimula la producción de péptido similar al glucagón 1 por los islotes pancreáticos a través de la interleucina 6, producida por las células alfa
 59. Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y., & Tanti, J. F. (2005). Regulación positiva y negativa de la señalización de la insulina a través de la fosforilación de IRS-1. *Biochimie*, 87(1), 99–109. doi: 10.1016/j.biochi.2004.10.019
 60. Kwon, G., Xu, G., Marshall, C. A., & McDaniel, M. L. (1999). La resistencia a la insulina en las células beta pancreáticas inducida por el factor de necrosis tumoral alfa está mediada por el óxido nítrico y prevenido por 15-deoxi-Delta12,14-prostaglandina J2 y aminoguanidina. Un papel para la activación

- del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas y la expresión de iNOS. *Journal of Biological Chemistry*, 274(26), 18702–18708. doi: 10.1074/jbc.274.26.18702
61. Watanabe, Y., Nagai, Y., & Takatsu, K. (2013). Activación y regulación de los receptores de reconocimiento de patrones en la inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad y la resistencia a la insulina. *Nutrients*, 5(9), 3757–3778. doi: 10.3390/nu5093757
 62. Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2016). Revisión sistemática de biomarcadores del síndrome metabólico: un panel para la detección temprana, el manejo y la estratificación del riesgo en la población de West Virginia. *International Journal of Medical Sciences*, 13(1), 25–38. <https://doi.org/10.7150/ijms.13800>
 63. Ho, K. T., Shiau, M. Y., Chang, Y. H., Chen, C. M., Yang, S. C., & Huang, C. N. (2010). Asociación de polimorfismos del promotor de interleucina-4 en pacientes taiwaneses con diabetes mellitus tipo 2. *Metabolism*, 59, 1717–1722. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.04.010>
 64. Hong, E. G., Ko, H. J., Cho, Y. R., Kim, H. J., Ma, Z., Yu, T. Y., et al. (2009). La interleucina10 previene la resistencia a la insulina inducida por la dieta al atenuar la respuesta de los macrófagos y las citocinas en el músculo esquelético. *Diabetes*, 58, 2525–2535. <https://doi.org/10.2337/db08-1261>
 65. Martínez-Reyes, C. P., Gómez-Arauz, A. Y., Torres-Castro, I., Manjarrez-Reyna, A. N., Palomera, L. F., Olivos-García, A., et al. (2018). Los niveles séricos de interleucina-13 aumentan en sujetos con resistencia a la insulina pero no se correlacionan con marcadores de inflamación sistémica de bajo grado. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 7209872. <https://doi.org/10.1155/2018/7209872>
 66. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R. E., & Tataranni, P. A. (2001). Hipoadiponectinemia en la obesidad y la diabetes tipo 2: Asociación estrecha con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. *Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 1930-1935. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7463>
 67. Aldhahi, W., & Hamdy, O. (2003). Adipocinas, inflamación y el endotelio en la diabetes. *Current Diabetes Reports*, 3(4), 293-298. <https://doi.org/10.1007/s11892003-0044-9>
 68. Lihn, A. S., Bruun, J. M., He, G., Pedersen, S. B., Jensen, P. F., & Richelsen, B. (2004). Menor expresión de ARNm de adiponectina en el tejido adiposo visceral en sujetos delgados y obesos. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 219(1-2), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2004.02.002>
 69. Chandran, M., Phillips, S. A., Ciaraldi, T., & Henry, R. R. (2003). Adiponectina: ¿Más que solo otra hormona de las células grasas? *Diabetes Care*, 26(8), 2442-2450. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2442>
 70. Díez, J. J., & Iglesias, P. (2003). El papel de la nueva hormona derivada de los adipocitos, la adiponectina, en la enfermedad humana. *European Journal of Endocrinology*, 148(3), 293-300. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480293>
 71. Chen, H., Montagnani, M., Funahashi, T., Shimomura, I., & Quon, M. J. (2003). La adiponectina estimula la producción de óxido nítrico en las células endoteliales vasculares. *Journal of Biological Chemistry*, 278(48), 45021-45026. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307878200>

72. Xi, L., Qian, Z., Xu, G., Zhou, C., & Sun, S. (2007). La crocetina atenúa la insensibilidad a la insulina inducida por palmitato y la alteración de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa y adiponectina en adipocitos de rata. *British Journal of Pharmacology*, 151(4), 610-617. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707267>
73. Montague, C. T., Prins, J. B., Sanders, L., Digby, J. E., & O'Rahilly, S. (1997). Diferencias específicas por depósito y sexo en la expresión de ARNm de leptina humana: Implicaciones para el control de la distribución regional de grasa. *Diabetes*, 46(3), 342-347. <https://doi.org/10.2337/diab.46.3.342>
74. Blachnio-Zabielska, A. U., Koutsari, C., Tchkonja, T., & Jensen, M. D. (2012). Contenido de esfingolípidos en el tejido adiposo humano: Relación con la adiponectina y la resistencia a la insulina. *Obesity (Silver Spring)*, 20(11), 2341-2347. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.142>
75. Grycel, S., Markowski, A. R., Hady, H. R., Zabielski, P., Kojta, I., Imierska, M., Górski, J., & Blachnio-Zabielska, A. U. (2019). El tratamiento con metformina afecta la secreción de adipocitocinas y la composición lipídica en los tejidos adiposos de ratas con resistencia a la insulina inducida por la dieta. *Nutrition*, 63-64, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.019>
76. Ruggiero AD, Key CC, Kavanagh K. (2021). Polarización de macrófagos del tejido adiposo en obesidad saludable y no saludable. *Frontiers in Nutrition*, 8, 625331. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.625331>
77. Lavie, C. J., Laddu, D., Arena, R., Ortega, F. B., Alpert, M. A., & Kushner, R. F. (2018). Peso saludable y prevención de la obesidad: Serie de promoción de la salud JACC. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(12), 1506-1531. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1037>
78. Kang, K., Reilly, S. M., Karabacak, V., Gangl, M. R., Fitzgerald, K., Hatano, B., et al. (2008). Citocinas Th2 derivadas de adipocitos y PPAR δ mieloide regulan la polarización de macrófagos y la sensibilidad a la insulina. *Cell Metabolism*, 7(6), 485-495. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.002>
79. Sugii, S., Olson, P., Sears, D. D., Saberi, M., Atkins, A. R., Barish, G. D., et al. (2009). La activación de PPAR γ en los adipocitos es suficiente para la sensibilización sistémica a la insulina. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(52), 22504-22509. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912487106>
80. Nawaz, A., Aminuddin, A., Kado, T., Takikawa, A., Yamamoto, S., Tsuneyama, K., et al. (2017). Los macrófagos tipo M2 CD206+ regulan el metabolismo de glucosa sistémica al inhibir la proliferación de progenitores de adipocitos. *Nature Communications*, 8, 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00231-1>
81. Datta, R., Podolsky, M. J., & Atabai, K. (2018). ¿Fibrosis adiposa: ¿amigo o enemigo? *JCI Insight*, 3, e122289. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122289>
82. Ruiz-Ojeda, F. J., Méndez-Gutiérrez, A., Aguilera, C. M., & Plaza-Díaz, J. (2019). Remodelación de la matriz extracelular del tejido adiposo en la obesidad y las enfermedades metabólicas. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4888. <https://doi.org/10.3390/ijms20194888>
83. Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Remodelación del tejido adiposo y obesidad. *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2094-2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>

84. Russo, L., & Lumeng, C. N. (2018). Propiedades y funciones de los macrófagos del tejido adiposo en la obesidad. *Immunology*, 155(4), 407-417. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>
85. Khan, T., Muise, E. S., Iyengar, P., Wang, Z. V., Chandalia, M., Abate, N., et al. (2009). Disregulación metabólica y fibrosis del tejido adiposo: papel del colágeno VI. *Molecular and Cellular Biology*, 29(6), 1575-1591. <https://doi.org/10.1128/MCB.01300-08>
86. Lorenzen, J., Kumarswamy, R., Dangwal, S., & Thum, T. (2012). MicroARNs en la diabetes y complicaciones asociadas a la diabetes. *RNA Biology*, 9(6), 820-827. <https://doi.org/10.4161/rna.20162>
87. Zhao, H., Shang, Q., Pan, Z., Bai, Y., Li, Z., Zhang, H., et al. (2018). Exosomas derivados de células madre adiposas atenúan la inflamación adiposa y la obesidad mediante la polarización de macrófagos M2 y el beigeamiento en el tejido adiposo blanco. *Diabetes*, 67(2), 235-247. <https://doi.org/10.2337/db17-0356>
88. Levy, B. I., Schiffrin, E. L., Mourad, J. J., Agostini, D., Vicaut, E., Safar, M. E., et al. (2008). Perfusión tisular alterada: una patología común a la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus. *Circulation*, 118(9), 968-976. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763730>
89. Gealekman, O., Guseva, N., Hartigan, C., Apotheker, S., Gorgoglione, M., Gurav, K., et al. (2011). Diferencias específicas por depósito e insuficiente angiogénesis del tejido adiposo subcutáneo en la obesidad humana. *Circulation*, 123(2), 186-194. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970145>
90. Robciuc, M. R., Kivelä, R., Williams, I. M., de Boer, J. F., van Dijk, T. H., Elamaa, H., et al. (2016). La expansión del sistema vascular adiposo inducida por VEGFB/VEGFR1 contrarresta la obesidad y las complicaciones metabólicas relacionadas. *Cell Metabolism*, 23(4), 712-724. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.004>
91. Sung, H. K., Doh, K. O., Son, J. E., Park, J. G., Bae, Y., Choi, S., et al. (2013). El factor de crecimiento endotelial vascular adiposo regula la homeostasis metabólica a través de la angiogénesis. *Cell Metabolism*, 17(1), 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.010>
92. Ortega, F. B., Lee, D.-c., Katzmarzyk, P. T., Ruiz, J. R., Sui, X., Church, T. S., et al. (2013). El intrigante fenotipo metabólicamente saludable pero obeso: pronóstico cardiovascular y papel del estado físico. *European Heart Journal*, 34(6), 389-397. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs174>
93. Machado, M. V., Vieira, A. B., da Conceição, F. G., Nascimento, A. R., da Nóbrega, A. C. L., & Tibirica, E. (2017). La dosis de entrenamiento físico altera diferencialmente la densidad capilar muscular y cardíaca y las funciones metabólicas en una rata obesa con síndrome metabólico. *Experimental Physiology*, 102(12), 1716-1728. <https://doi.org/10.1113/EP086416>
94. K olahdouzi, S., Talebi-Garakani, E., Hamidian, G., & Safarzade, A. (2019). El entrenamiento físico previene la remodelación del tejido adiposo inducida por una dieta alta en grasas al promover la densidad capilar y la polarización de macrófagos. *Life Sciences*, 220, 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.037>

95. Suerte H, Khan S, Kim JH, Copeland JK, Revelo XS, Tsai S, et al. Las células inmunes IgA+ asociadas al intestino regulan la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad. *Comuna Nacional*. (2019) 10:3650. doi: 10.1038/s41467-019-11370-y
96. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). Un microbioma intestinal asociado a la obesidad con una mayor capacidad para la obtención de energía. *Nature*, 444(7122), 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
97. Li, J., Chen, L., Zhang, Y., Zhang, W. J., Xu, W., Qin, Y., et al. (2013). TLR4 es necesario para la disfunción de las células beta pancreáticas inducida por la obesidad. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 45(12), 1030-1038. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmt092>
98. Chassaing, B., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2014). El receptor tipo Toll 5 de las células epiteliales intestinales regula la microbiota intestinal para prevenir la inflamación de bajo grado y el síndrome metabólico en ratones. *Gastroenterology*, 147(6), 1363-1377.e1317. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.033>
99. Gomes, J. M. G., Costa, J. A., & Alfenas, R. C. G. (2017). Endotoxemia metabólica y diabetes mellitus: una revisión sistemática. *Metabolism*, 68(1), 133-144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>
100. Ghoshal, S., Witta, J., Zhong, J., De Villiers, W., & Eckhardt, E. (2009). Los quilomicrones promueven la absorción intestinal de lipopolisacáridos. *Journal of Lipid Research*, 50(1), 90-97. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800156-JLR200>
101. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., et al. (2007). La endotoxemia metabólica inicia la obesidad y la resistencia a la insulina. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
102. Lassenius, M. I., Pietiläinen, K. H., Kaartinen, K., Pussinen, P. J., Syrjänen, J., Forsblom, C., et al. (2011). La actividad de endotoxinas bacterianas en suero humano está asociada con dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad e inflamación crónica. *Diabetes Care*, 34(8), 1809-1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
103. Thaïss, C. A., Zmora, N., Levy, M., & Elinav, E. (2016). El microbioma y la inmunidad innata. *Nature*, 535(7610), 65-74. <https://doi.org/10.1038/nature18847>
104. Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., et al. (2008). Los cambios en la microbiota intestinal controlan la inflamación inducida por endotoxemia metabólica en la obesidad y diabetes inducidas por una dieta alta en grasas en ratones. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db071403>
105. Serino, M., Luche, E., Gres, S., Baylac, A., Berge, M., Cenac, C., et al. (2012). La adaptación metabólica a una dieta alta en grasas está asociada con un cambio en la microbiota intestinal. *Gut*, 61(4), 543-553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011301012>
106. Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., et al. (2010). La microbiota intestinal en adultos humanos con diabetes tipo 2 difiere de la de adultos no diabéticos. *PLoS ONE*, 5(2), e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>

107. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). Un microbioma intestinal asociado a la obesidad con una mayor capacidad para la obtención de energía. *Nature*, 444(7122), 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
108. Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., et al. (2013). La microbiota intestinal de gemelos discordantes para la obesidad modula el metabolismo en ratones. *Science*, 341(6150), 1241-1244. <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
109. Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., et al. (2008). Los cambios en la microbiota intestinal controlan la inflamación inducida por endotoxemia metabólica en la obesidad y diabetes inducidas por una dieta alta en grasas en ratones. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db071403>
110. Thaiss, C. A., Levy, M., Grosheva, I., Zheng, D., Soffer, E., Blacher, E., et al. (2018). La hiperglucemia provoca disfunción de la barrera intestinal y riesgo de infección entérica. *Science*, 359(6382), 1376-1383. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
111. Catanzaro, J. R., Strauss, J. D., Bielecka, A., Porto, A. F., Lobo, F. M., Urban, A., et al. (2019). Los humanos deficientes en IgA presentan disbiosis de la microbiota intestinal a pesar de la secreción de IgM compensatoria. *Scientific Reports*, 9, 13574. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49923-2>
112. Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermudez-Humaran, L. G., et al. (2011). Adhesión y translocación mucosal intestinal de bacterias comensales en el inicio temprano de la diabetes tipo 2: mecanismos moleculares y tratamiento con probióticos. *EMBO Molecular Medicine*, 3(10), 559–572. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100159>
113. Udayappan, S. D., Kovatcheva-Datchary, P., Bakker, G. J., Havik, S. R., Herrema, H., Cani, P. D., et al. (2017). *Ralstonia pickettii* intestinal aumenta la intolerancia a la glucosa en la obesidad. *PLoS ONE*, 12(7), e0181693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181693>
114. Cani, P. D. (2019). Microbiota y metabolitos en enfermedades metabólicas. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(2), 69-70. <https://doi.org/10.1038/s41574-0180143-9>
115. Koh, A., Molinaro, A., Ståhlman, M., Khan, M. T., Schmidt, C., Mannerås-Holm, L., et al. (2018). El imidazol propionato producido microbianamente afecta la señalización de insulina a través de mTORC1. *Cell*, 175(3), 947-961.e917. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.055>
116. Baena M, Sanguesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Sala-Vila A, Sanchez RM, et al. La fructosa, pero no la glucosa, altera la señalización de la insulina en los tres principales tejidos sensibles a la insulina. *Representante de ciencia* (2016) 6:26149. doi: 10.1038/srep26149
117. Kavanagh K, Wylie AT, Tucker KL, Hamp TJ, Gharaibeh RZ, Fodor AA, et al. La fructosa dietética induce endotoxemia y daño hepático en primates con control calórico. *Soy J Clin Nutr.* (2013) 98:349–57. doi: 10.3945/ajcn.112.057331
118. Anhe FF, Jensen BAH, Varin TV, Servant F, Van Blerk S, Richard D y otros. La diabetes tipo 2 influye en la compartimentación del tejido bacteriano en la obesidad humana. *Nat Metab.* (2020) 2:233–42. doi: 10.1038/s42255-020-0178-9

119. Jensen BA, Marette A. Translocación microbiana en la diabetes tipo 2: cuando los invasores bacterianos superan la defensa del huésped en la obesidad humana. *Intestino*. (2020) 69:1724–6. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321288
120. Massier L, Chakaroun R, Tabei S, Crane A, Didt KD, Fallmann J, et al. Las bacterias derivadas del tejido adiposo están asociadas con la inflamación en la obesidad y la diabetes tipo 2. *Intestino*. (2020) 69:1796–806. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320118
121. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Vincular los patrones dietéticos a largo plazo con los enterotipos microbianos intestinales. *Ciencia*. (2011) 334:105–8. doi: 10.1126/ciencia.1208344
122. González F, Considine RV, Abdelhadi OA, Acton AJ. La ingestión de grasas saturadas promueve la inflamación mediada por lipopolisacáridos y la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico. *J Clin Endocrinol Metab*. (2019) 104:934–46. doi: 10.1210/jc.2018-01143
123. Sanchez-Tapia M, Miller AW, Granados-Portillo O, Tovar AR, Torres N. El desarrollo de endotoxemia metabólica depende del tipo de edulcorante y de la presencia de grasas saturadas en la dieta. *Microbios intestinales*. (2020) 12:1801301. doi: 10.1080/19490976.2020.1801301
124. Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Damaso AR, de Piano A. Lipotoxicidad: efectos de los ácidos grasos saturados y trans en la dieta. *Mediadores Inflamación*. (2013) 2013:137579. doi: 10.1155/2013/137579
125. Hubler MJ, Kennedy AJ. Papel de los lípidos en el metabolismo y activación de las células inmunes. *J Nutr Biochem*. (2016) 34:1–7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.002
126. Mazmanian, S. K., Liu, C. H., Tzianabos, A. O., & Kasper, D. L. (2005). Una molécula inmunomoduladora de bacterias simbióticas dirige la maduración del sistema inmunológico del huésped. *Cell*, 122(1), 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
127. Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). El microbioma intestinal moldea las respuestas inmunes intestinales durante la salud y la enfermedad. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313–323. <https://doi.org/10.1038/nri2515>
128. Hall, J. A., Bouladoux, N., Sun, C. M., Wohlfert, E. A., Blank, R. B., Zhu, Q., et al. (2008). El ADN comensal limita la conversión de células T reguladoras y actúa como un adyuvante natural de las respuestas inmunes intestinales. *Immunity*, 29(4), 637–649. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.08.009>
129. Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., et al. (2009). El butirato mejora la sensibilidad a la insulina y aumenta el gasto energético en ratones. *Diabetes*, 58(7), 1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
130. Byrne, C. S., Chambers, E. S., Morrison, D. J., & Frost, G. (2015). Los ácidos grasos de cadena corta regulan el apetito y la homeostasis energética. *International Journal of Obesity*, 39(9), 1331–1338. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>
131. Rasmussen, T. S., Mentzel, C. M. J., Kot, W., Castro-Mejia, J. L., Zuffa, S., Swann, J. R., et al. (2020). El trasplante de viroma fecal reduce los síntomas de la diabetes tipo 2 y la obesidad en un modelo murino. *Gut*, 1–9. <https://doi.org/10.1101/792556>

132. Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A. N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T. W., Andrews, E., Ajami, N. J., Bonham, K. S., Brislawn, C. J., Casero, D., Courtney, H., Gonzalez, A., Graeber, T. G., Hall, A. B., Lake, K., Landers, C. J., Mallick, H., Plichta, D. R., ... Huttenhower, C. (2019). Multi-ómica del ecosistema microbiano intestinal en enfermedades inflamatorias del intestino. *Nature*, 569(7758), 655-662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>
133. Cani, P. D. (2019). Microbiota y metabolitos en enfermedades metabólicas. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(2), 69-70. <https://doi.org/10.1038/s41574-0180143-9>
134. Sabapathy, V., Stremska, M. E., Mohammad, S., Corey, R. L., Sharma, P. R., & Sharma, R. (2019). Una nueva citoquina inmunomoduladora regula la inflamación, la diabetes y la obesidad para proteger de la nefropatía diabética. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 572. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00572>
135. Moreno, J. A., Gomez-Guerrero, C., Mas, S., Sanz, A. B., Lorenzo, O., Ruiz-Ortega, M., et al. (2018). Apuntar a la inflamación en la nefropatía diabética: una historia de esperanza. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27(11), 917-930. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1538352>
136. Pichler, R., Afkarian, M., Dieter, B. P., & Tuttle, K. R. (2017). Inmunidad e inflamación en la enfermedad renal diabética: traducir los mecanismos a biomarcadores y objetivos de tratamiento. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 312(5), F716-F731. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00314.2016>
137. Chow, F., Ozols, E., Nikolic-Paterson, D. J., Atkins, R. C., & Tesch, G. H. (2004). Macrófagos en la nefropatía diabética tipo 2 en ratones: correlación con el estado diabético y la lesión renal progresiva. *Kidney International*, 65(1), 116-128. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00367.x>
138. Lim, A. K., Ma, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Thomas, M. C., Hurst, L. A., & Tesch, G. H. (2009). El bloqueo de anticuerpos de c-fms suprime la progresión de la inflamación y la lesión en la nefropatía diabética temprana en ratones obesos db/db. *Diabetologia*, 52(8), 1669-1679. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1399-3>
139. Moon, J. Y., Jeong, K. H., Lee, T. W., Ihm, C. G., Lim, S. J., & Lee, S. H. (2012). Reclutamiento y activación aberrantes de células T en la nefropatía diabética. *American Journal of Nephrology*, 35(2), 164-174. <https://doi.org/10.1159/000334928>
140. Lim, A. K., Ma, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Kitching, A. R., Thomas, M. C., & Tesch, G. H. (2010). Los linfocitos promueven albuminuria, pero no disfunción renal ni daño histológico en un modelo de lesión renal diabética en ratones. *Diabetologia*, 53(8), 1772-1782. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1757-1>
141. Sharma, R., & Kinsey, G. R. (2018). Las células T reguladoras en enfermedades renales agudas y crónicas. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 314, F679-F698. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00236.2017>
142. Stremska, M. E., Jose, S., Sabapathy, V., Huang, L., Bajwa, A., Kinsey, G. R., et al. (2017). IL233, una nueva citocina híbrida de IL-2 e IL-33, mejora la lesión renal. *Journal of the American Society of*

- Nephrology*, 28, 2681–2693.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016121272>
143. Bayer, A. L., Yu, A., & Malek, T. R. (2007). Función del IL-2R para células T reguladoras CD4+CD25+ Foxp3+ tímicas y periféricas. *Journal of Immunology*, 178, 4062–4071.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4062>
 144. Peine, M., Marek, R. M., & Lohning, M. (2016). IL-33 en la diferenciación de células T, función y homeostasis inmunológica. *Trends in Immunology*, 37, 321–333. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.03.007>
 145. Stremska, M. E., Jose, S., Sabapathy, V., Huang, L., Bajwa, A., Kinsey, G. R., et al. (2017). IL233, una nueva citocina híbrida de IL-2 e IL-33, mejora la lesión renal. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28, 2681–2693.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016121272>
 146. Hendrikx T, Duan Y, Wang Y, Oh JH, Alexander LM, Huang W, et al.. Bacterias modificadas para producir IL-22 en el intestino inducen la expresión de REG3G para reducir la enfermedad hepática inducida por etanol en ratones. *Gut*. (2019) 68:1504–15. 10.1136/gutjnl-2018-317232
 147. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. La mejora de la sensibilidad a la insulina después del trasplante de heces de donantes magros en el síndrome metabólico está determinada por la composición inicial de la microbiota intestinal. *Cell Metab*. 26, 611–9 e616. 10.1016/j.cmet.2017.09.008
 148. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al.. Ensayo multicéntrico de un probiótico combinado para niños con gastroenteritis. *N Engl J Med*. (2018) 379:2015–26. 10.1056/NEJMoa1802597
 149. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiares S, et al.. La resistencia personalizada a la colonización mucosa intestinal a probióticos empíricos está asociada con características únicas del huésped y de la microbiota. *Cell*. (2018) 174:1388–405.e1321. 10.1016/j.cell.2018.08.041
 150. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, et al.. Descripción de la composición de la microbiota intestinal en una población con orígenes étnicos variados pero geografía compartida. *Nat Med*. (2018) 24:1526–31. 10.1038/s41591-018-0160-1
 151. Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, Edwards DJ, Arodz TJ, Edupuganti L, et al.. Diversidad racioétnica en la dinámica de la microbiota vaginal durante el embarazo. *Nat Med*. (2019) 25:1001–11. 10.1038/s41591-019-0465-8
 152. Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, Cacciapuoti F, Giugliano F, Labriola D, et al. Efecto de la pérdida de peso en la sincronización cardíaca y las citoquinas proinflamatorias en mujeres obesas premenopáusicas. *Diabetes Care*. (2004) 27:47 10.2337/diacare.27.1.47
 153. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Adaptación diferencial de la microbiota intestinal humana a la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica: vínculos con marcadores metabólicos y de inflamación de bajo grado. *Diabetes*. (2010)

154. Bjorntorp, P. (1991). Implicaciones metabólicas de la distribución de la grasa corporal. *Diabetes Care*, 14(12), 1132-1143.
<https://doi.org/10.2337/diacare.14.12.1132>
155. Zabielski, P., Chacinska, M., Charkiewicz, K., Baranowski, M., Gorski, J., & Blachnio-Zabielska, A. U. (2017). Efecto de la metformina en el metabolismo de los lípidos bioactivos en el músculo resistente a la insulina. *Journal of Endocrinology*, 233(3), 329-340. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0217>

8. Agradecimientos:

Elegí este trabajo porque recordaba con mucho cariño la inmunología de primero de carrera y a mi profesor Jesús, que ahora ha sido mi tutor. Quiero agradecerle a él el esfuerzo que ha hecho y porque en su momento formó parte de los que consiguieron que me fascinara la medicina. Y quiero agradecer a Luis, por haberme apoyado en una idea un tanto distinta, y que espero que le haya resultado tan interesante como a mí. Habría sido imposible acabar un tema tan complejo sin su ayuda y sus aportaciones a lo largo de todo el curso. Gracias tutores por vuestra guía, consejo y, sobre todo, vuestra paciencia.

Ahora que se cierra una etapa, quiero agradecer a Cantabria todo lo que me ha dado. Creo que no terminamos de valorar las cosas cuando las tenemos, pero hoy sé que no habría vivido la carrera con la misma ilusión en otro lugar. Espero que la pasión de mis profesores y compañeros me acompañe siempre. Que los sueños que teníamos cuando empezamos, el amor por la medicina que compartimos y todo lo que esperábamos, se cumplan. Y ojalá poder devolver a mis pacientes lo que a mi me han dado y estar a la altura de cómo me han formado.

Por último, como esta carrera no ha sido fácil, gracias a mi familia por aguantar mis agobios, por haber mantenido la calma y haberme enseñado a confiar en mí misma y mi esfuerzo.