



OBESIDAD Y ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO: ¿ES LA RESISTENCIA A LA INSULINA UN PROCESO INMUNO-MEDIADO?

Olcoz Goñi J L ^(1,6), Ballesteros Pomar M D ^(2,6), Díez Rodríguez R ^(1,6), Alvarez Cañas C ⁽³⁾,
Hernando Martín M ⁽³⁾, Jorquera Plaza F ⁽¹⁾, Linares Torres P ⁽¹⁾, Núñez Alonso A ⁽⁴⁾, Calleja Antolín S ^(5,6)

¹ Servicio de Aparato Digestivo. ² Sección de Endocrinología y Nutrición. ³ Servicio de Anatomía Patológica.

⁴ Fundación de Investigación Sanitaria en León. ⁵ Sección de Inmunología Clínica.

⁶ Unidad de Obesidad de Alto Riesgo. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE)

La obesidad se caracteriza por el acumulo excesivo de grasa en el tejido adiposo y otros órganos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define sobrepeso como un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 Kg/m², obesidad si el IMC es > 30 Kg/m² y obesos severos o mórbidos cuando el IMC (Índice de Masa Corporal) es = 40 Kg/m² ⁽¹⁾. En la actualidad, la obesidad es un problema creciente. En 2008 la OMS estimó que existían 1500 millones de personas en el mundo con sobrepeso y otros 500 millones (200 millones de varones y 300 millones de mujeres) con datos de obesidad (60% mujeres). En los países occidentales y en desarrollo, vendría relacionado con cambios en el estilo de vida (mayor sedentarismo) y en los hábitos alimentarios con sustitución de dietas ricas en vegetales, frutas y pescados por otros alimentos con mayor contenido energético ⁽²⁾.

Los últimos datos publicados en España, correspondientes al estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España, en: http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/docs/2011/07/11/17/21/3a4a4254-d025-45d1-b8d4-40a42c0f852f.pdf), señalan que un 62% de la población, tiene exceso de peso: el 39% tiene sobrepeso (IMC de 25-29,9 kg/m²), y el 23%, obesidad (IMC > 30kg/m²). Si nos referimos al perímetro de la cintura (CC), la frecuencia de obesidad abdominal (CC > a 102 cm en varones y > a 88 cm en mujeres), es 32% en los hombres y 40% en las mujeres. Parece que la prevalencia de la misma aumenta con la edad, de forma que en varones de más de 50 años, se sitúan cifras del 30,8% y en mujeres de igual edad hasta el 38,3%. En cuanto a la obesidad severa, su prevalencia ha aumentado de

forma extraordinaria en los últimos años, de modo que en la actualidad se presenta hasta en un 6,1/1000 habitantes ⁽³⁾.

La obesidad se asocia –especialmente en los individuos que cursan con obesidad de predominio abdominal–, con la aparición del síndrome metabólico, cuyos criterios vienen estandarizados en el Adult Treatment Panel (ATP III) ⁽⁴⁾. Estos criterios miden: obesidad abdominal, hipertensión, hiperglucemia, triglicéridos y HDL-colesterol. La existencia de tres o más parámetros alterados es indicativa de síndrome metabólico, y se ha descrito una mayor asociación con diabetes tipo 2, dislipemia, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

La enfermedad hepática por depósito de grasa (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) se considera la afectación hepática del síndrome metabólico. Abarca un espectro que se extiende desde la presencia de esteatosis hepática, con al menos un 5% de infiltración de grasa confirmada por ecografía o mediante biopsia hepática, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis ⁽⁵⁾. Todo ello, en ausencia de consumo de alcohol u otra enfermedad hepática. Factores que han sido asociados a una mayor prevalencia de NAFLD son desde luego, condiciones metabólicas previas como diabetes mellitus tipo 2 u obesidad, y también, infección por el virus de la hepatitis C, terapia antirretroviral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), etc. La etnia también juega un papel importante, siendo más frecuente en hispano-americanos, seguidos de individuos de raza blanca no hispanos y de afro-americanos.

Posiblemente existen factores genéticos que explican estas diferencias raciales. La asociación genética más importante con la presencia de NAFLD, se ha establecido con la variante alélica I148M del gen PNPLA3, (SNP, Polimorfismo de un solo nucleótido o Single Nucleotide Polymorphism rs 738409) que codifica la adiponutrina. La presencia de este polimorfismo, se asocia, tanto al

CORRESPONDENCIA:

Dr. José Luis Olcoz Goñi
Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Asistencial Universitario de León

incremento de grasa hepática, como al desarrollo de inflamación en el hígado, de forma independiente respecto a factores como el IMC, estatus diabético y consumo de alcohol⁽⁶⁾. Su presencia de forma homocigota confiere un efecto sumativo sobre el contenido de grasa hepática, respecto a los heterocigotos y a los no portadores. De igual forma, en población adulta e infantil sin esteatosis hepática, el mismo alelo predispone a un incremento de los niveles de transaminasas o presencia de NASH⁽⁷⁾.

Otra asociación genética se ha establecido con el gen GCKR, que codifica la proteína reguladora de la glucocinasa. Esta proteína inhibe la acción de la glucocinasa en hígado y células beta pancreáticas en presencia de la fructosa 6 fosfato (FLP), siendo su efecto antagonizado por la fructosa 1 fosfato (F1P). La variante alélica P446L (SNP rs 1260326) de este gen, se ha asociado con niveles séricos elevados de triglicéridos y glucosa⁽⁸⁾, favoreciendo el acumulo de grasa hepática mediante el incremento de los niveles de malonyl-CoA.

Recientemente ha sido descrito el posible efecto sinérgico en niños obesos portadores de ambos SNPs (I148M y P446L)⁽⁹⁾.

Parece claramente demostrado que la existencia de NAFLD predispone a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluso en pacientes no diabéticos, pues no solo comparten factores de riesgo, sino que induce un incremento del estado de hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis y dislipemia aterogénica⁽¹⁰⁾. En países orientales, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, se ha relacionado con una mayor incidencia de hepatocarcinoma secundario a enfermedad hepática crónica no viral.

La existencia de obesidad, la resistencia a la insulina (RI) y el NASH, favorecen la activación de diversas vías de señalización (P53, MAPK, Jak/STAT3, PI3K/AKT) involucradas en fenómenos de proliferación celular y disminución de la apoptosis y carcinogénesis hepática⁽¹¹⁾. Otros factores étnicos y genéticos, pueden coadyuvar en el desarrollo de NASH y cáncer. Durante los últimos años, ha habido una multitud de publicaciones sobre estudios, tanto en modelos murinos, como en humanos que ponen de manifiesto la implicación de una respuesta inflamatoria subyacente al acumulo de grasa hepática.

En el desarrollo de la obesidad, el hígado recibe un mayor flujo de ácidos grasos circulantes, existiendo además un incremento de la lipogénesis de "novo" y una alteración en la excreción hepática. Todo ello lleva aparejado un aumento de grasa hepática o primer "hit", que sensibiliza al hígado a la inducción de inflamación por un segundo "hit", que a su vez promueve el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial entre otros, y posterior presencia de NASH⁽¹²⁾.

LA RESISTENCIA A LA INSULINA (RI) COMO REQUISITO PARA LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN OBESOS

La resistencia a la insulina (RI) se puede definir como una alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina, de modo que existe una inadecuada captación de la glucosa por parte de los tejidos, en especial del hígado, músculo y tejido adiposo. La RI inducida por la obesidad se manifiesta como la alteración en la disponibilidad de glucosa a nivel muscular, asociada a incremento de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis). Este proceso obliga al páncreas a producir una hiperinsulinemia compensadora.

En pacientes obesos, la RI juega un papel fundamental en la patogenia del NAFLD, sin embargo, se precisan otros desencadenantes adicionales para la formación de NASH. Recientemente se ha estudiado el cociente leptina/adiponectina (Leptin to adiponectin ratio o LAR), que aunque se correlaciona con un estado de hiperinsulinemia, tanto en NAFLD como en NASH, no discrimina entre ambos procesos⁽¹³⁾. Estudios previos que comparan biopsias hepáticas basales y repetidas a los tres años observaron que solamente un tercio de los pacientes progresaban a NASH, siendo los únicos factores discriminantes la existencia de obesidad y alto grado de IMC⁽¹⁴⁾. Otros estudios, consideran que la persistencia de la RI, es fundamental para la presencia de NASH.

En la serie de obesos mórbidos de nuestro centro, (n=89), (datos no publicados), exponemos las alteraciones histológicas encontradas según el índice de NAS⁽¹⁵⁾ (Figura 1) así como las diferencias significativas entre la

TABLA I.-

FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE NASH (N=89)

	NASH	NO NASH	P VALOR
HOMA	6,39 (3,58)	3,46 (2,96)	0,020
GPT	36,43 (16,53)	26,4 (13,12)	0,021
GGT	45,15 (19)	24,09 (19,23)	0,002
Triglicéridos	160,7 (56,19)	118,85 (58,76)	0,025

TABLA II.-

FACTORES ASOCIADOS A LA EXISTENCIA DE NASH CON FIBROSIS HEPÁTICA

	NASH con Fibrosis	NASH sin Fibrosis	P VALOR
HOMA	8,5 (3,11)	3,87 (4,21)	0,012



FIGURA 1.- Distribución de los pacientes de nuestra serie según el grado de esteatosis y score NAS.

presencia de NASH y no NASH, y la existencia o no de fibrosis (Tabla I y II). Los estudios epidemiológicos demuestran que el 33% de los pacientes con NAFLD presentan datos característicos de síndrome metabólico, usando la definición original de ATP III; y el 90%, uno ó más de los criterios definidos del mismo, pero la prevalencia de NAFLD se incrementa en los individuos con obesidad y varía según el grado de la misma⁽¹⁴⁾.

Tres órganos, tejido adiposo, músculo e hígado, participan en la producción de un estado de RI en pacientes obesos. En el tejido muscular existe un incremento de la captación de ácidos grasos y un aumento de la adiposidad intramiocelular. Además la obesidad produce una hipertrofia de adipocitos, incremento de la lipólisis y estrés del retículo endoplásmico (ER). En el hígado se produce un mayor aflujo de ácidos grasos vía portal, activación de las células de Kupffer, estrés del ER, aumento de la glucogénesis; y en todos ellos, activación de macrófagos con producción de citoquinas⁽¹⁶⁾ y estimulando la lipogénesis “de novo” hepática, comúnmente observada en los estados de RI.

El exceso de grasa puede causar RI activando diversas serinquininas. Estas enzimas, de forma única o en combinación, regulan la fosforilación de motivos serina sobre los IRS-1 e IRS-2 (Insulin Receptor Substrate), favoreciendo una modulación a la baja, e interfiriendo con la respuesta fisiológica de la insulina. Las tres serinquininas más estrechamente implicadas en la patogenia de la RI son: Jun N-terminal quinasa (JNK), el inhibidor del factor nuclear KB (IKKB) e isoformas de la proteinkinasa C (PKC)⁽¹⁷⁾.

Asimismo, en el tejido adiposo y hepático, residen macrófagos, que en los individuos obesos presentan un grado bajo de inflamación, promoviendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias, que presentan capacidad de activar las citadas serin-quininas.

Debido a la suma de estos diversos mecanismos, se produce la alteración de la sensibilidad a la acción de la insulina, induciendo un estado de RI, para cuya cuantificación se usa en la práctica clínica el índice HOMA-IR (homeostasis model assessment) y se calcula por la fórmula: concentración de insulina (mcMU/MI) x por la concentración de glucosa en ayunas (mg/DI), dividido por 405⁽¹⁴⁾.

Existen al menos dos situaciones en los que la asociación de NAFLD y síndrome metabólico no cursan con RI y son la hipobetalipoproteinemia familiar⁽¹⁸⁾ y situaciones que cursan con concentraciones séricas elevadas de hemoglobina, atribuyéndose a esta última, como uno de los posibles mecanismos patogénicos, un incremento de la viscosidad sanguínea, presentando como efecto añadido, una disminución del flujo sanguíneo, hipoxia y aumento de la fibrosis secundaria⁽¹⁹⁾. En ambos casos puede darse esteatosis hepática sin coexistir con RI.

PAPEL DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN LA GENERACIÓN DE LA RI

La mayoría de los hallazgos experimentales coinciden en focalizar el nexo obesidad, sistema inmunológico y resistencia a la insulina en los macrófagos. Estas células, juegan un papel fundamental en la respuesta inmune

innata, siendo uno de los paradigmas de las denominadas células presentadoras de antígeno (APCs), con capacidad para fagocitar antígenos y presentarlos a los linfocitos T CD4⁺ de la inmunidad adaptativa. Como hemos señalado previamente, los individuos obesos presentan un componente inflamatorio de bajo grado, debido fundamentalmente a la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos residentes en el tejido adiposo. Tras la exposición a dietas de alto contenido graso, los animales experimentales, presentan un aumento del tamaño de los adipocitos, produciéndose tanto hiperplasia como hipertrofia, contribuyendo a la expansión del tejido adiposo. De forma paralela, existe una infiltración de células del sistema inmune, de las que los macrófagos son mayoritarias, tanto numérica como funcionalmente hablando.

Se han descrito dos poblaciones fenotípicas principales de macrófagos. Los denominados M1 y los M2, estos, a su vez se dividen en varios subtipos. Los M1 son las células que clásicamente intervienen en la respuesta frente a microorganismos intracelulares, activados por el lipopolisacárido (LPS) e interferón-gamma (IFN- γ), y productores de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e interleuquina 6 (IL6), y CCL2, induciendo un estado proinflamatorio y activando a los linfocitos TH1. Los M2 intervienen frente a los microorganismos extracelulares, mediando en su respuesta las interleuquinas 4 y 13 (IL4 e IL13) y poseen una actividad antiinflamatoria mediante la interleuquina 10 principalmente⁽²⁰⁾.

El papel de estas poblaciones celulares parece claro en modelos animales murinos, donde las diferencias en el infiltrado celular presente en el tejido adiposo de individuos obesos y no obesos ha sido ampliamente estudiado. En los animales delgados, predominan los macrófagos M2, y estos además de su función antiinflamatoria, confieren un estado insulín-sensible por diversos mecanismos, entre ellos se encuentran la capacidad de inducir la síntesis y secreción de adiponectina, su acción en la vasogénesis y el mantenimiento de un adecuado aporte de oxígeno al tejido adiposo. Por el contrario, en el tejido adiposo de animales obesos, predominan los macrófagos M1, que secretan en el tejido adiposo citoquinas proinflamatorias que inducen RI, vía IKBeta Kinasa (IKB) y JUN N-terminal Kinasa (JNK) que median inhibiendo la fosforilación de serina en las proteínas del receptor de la insulina 1 (IRS), además de inducir especies reactivas de oxígeno (ROS) y el reclutamiento de linfocitos TH1⁽²⁰⁾.

Una vez observadas estas diferencias histológicas, subyacería la pregunta de a qué son debidas. El adipocito esterifica ácidos grasos (FAs) y glicerol, para acumular el exceso de energía consumida en forma de gotas de triglicéridos en su citoplasma (hipertrofia). Es situaciones de ingesta sobre excesiva, además de hipertrofia, se produce el aumento de la transformación de preadipoci-

tos en adipocitos (hiperplasia). Estos fenómenos, se producen a un ritmo más elevado que el aumento del estroma del tejido adiposo (principalmente subcutáneo) y su vascularización. Debido a esto, se generan estados de hipoxia, con la consiguiente alteración en la capacidad funcional metabólica del adipocito y el acumulo de ácidos grasos de cadena larga a niveles tóxicos, induciendo su apoptosis y necrosis. Todo ello, conduce al reclutamiento de macrófagos y su polarización a M1, síntesis de quimioquinas proinflamatorias, disminución de la síntesis de adiponectina y aumento de leptina.

Una de las funciones significativas de los adipocitos es la de la secreción hormonal, de unas moléculas denominadas comúnmente adipocinas, a través de las cuales se comunican con otros tejidos, de una forma tanto endocrina como paracrina. Entre ellas, están proteínas que actúan favoreciendo la existencia de RI como TNF-alfa, o quimioquinas como resistina, leptina y visfatina.⁽²¹⁾ Tanto el incremento de leptina como de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) juegan un papel muy importante en la expansión y remodelación del tejido adiposo debido a sus propiedades proangiogénicas; hecho que diferencia al tejido adiposo de otros tejidos. Ambas, están directamente reguladas por el factor hipoxia inducible 1 (HIF-1)⁽²²⁾.

El acumulo de ácidos grasos de cadena larga, además de su papel en la inducción de apoptosis del adipocito, y posterior reclutamiento de macrófagos, parece tener la capacidad directa de activar los receptores tipo Toll TLR2 y TLR4 de los macrófagos, activando las vías de inflamación mediadas por entre otros, el factor de transcripción nuclear NFkB. Además el exceso de ácidos grasos de cadena larga circulantes es capaz de, vía TLR4, inducir la formación de ceramidas intracitoplasmáticas que a través del inflammasoma NLRP3, induce la producción de interleuquina 1 beta (IL1B).

Una vez iniciadas, estas cascadas proinflamatorias se perpetúan, por la interrelación entre los adipocitos inflamados y los macrófagos activados del tejido adiposo, mediante la producción de diversos factores como CCL2 y osteopontina (OPN). El CCL2 favorece el reclutamiento de monocitos (CCR2), que se diferenciarán en el tejido adiposo hacia macrófagos activados, aumentando la inflamación del tejido adiposo⁽²³⁾ (**Figura 2**).

El inflammasoma es un complejo multiproteico que sirve de plataforma para la activación de caspasa-1, la maduración proteolítica y la secreción de la IL-1, dependiente de la caspasa-1. Aun cuando han sido descritos un amplio número de inflammasomas, el NLRP3 es el más estudiado. Responden a numerosos estímulos físicos y bacterianos⁽²⁴⁾. Estudios realizados en animales experimentales deficientes en NLRP3 evidencian que estos animales fueron resistentes al desarrollo de obesidad al ser sometidos a dietas con alto contenido graso y ello se correlaciona con protección de la RI inducida por la obe-

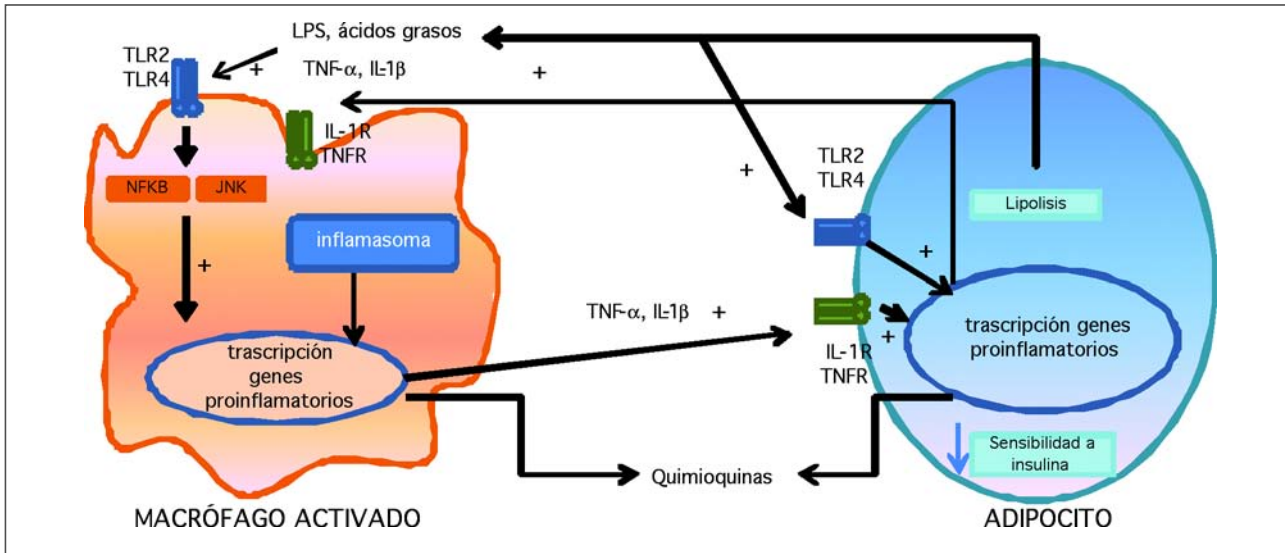


FIGURA 2.- Interacción establecida entre el adipocito y el macrófago y su implicación en el desarrollo de resistencia a insulina imbricada en el contexto de una respuesta inmune inflamatoria. TLR: receptor tipo toll; TNF: factor de necrosis tumoral; TNFR: receptor de TNF; IL-1B: interleuquina 1 beta; IL-1R: receptor de interleuquina 1 beta; JNK: JUN kinasa terminal; NFKB: factor nuclear kappa beta; LPS: lipopolisacárido.

sidad. La activación deficiente del inflammasoma se asoció a una producción reducida de MCP-1 en el tejido adiposo, proteína que media de forma significativa la infiltración de macrófagos y puede alterar la secreción de leptina y resistina. Por tanto, parece que el inflammasoma juega un papel decisivo en el desarrollo de la obesidad y la RI, convirtiéndose por tanto en una potencial diana terapéutica en estos pacientes ⁽²⁵⁾. Uno de los ligandos naturales de los TLRs son productos bacterianos, que en el caso concreto de TLR4 se activa por la unión de LPS. Por todos estos factores, probablemente la microbiota intestinal, diversas citoquinas y el inflammasoma podrían ser futuras dianas terapéuticas en el control de la RI y de la esteatosis hepática.

INFILTRACIÓN DE LINFOCITOS T EN EL TEJIDO ADIPOSITO DE OBESOS

El tejido adiposo expandido, presenta un incremento de macrófagos en el mismo, que se considera un proceso secundario a una respuesta inflamatoria coordinada, que incluye acumulación de células T, CD8+ y CD4+, así como pérdida de las células T reguladoras (Tregs). Se ha denominado como “metainflamación” el proceso que describe la respuesta inflamatoria crónica de bajo grado, relacionada con la obesidad. Recientemente se ha comprobado que las células NK y NKT también están implicadas en la “metainflamación” ⁽²⁶⁾. La pregunta, por tanto, es: ¿son los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo los únicos responsables de la aparición de RI?

Estudios en ratones en los que se logra una disminución del contenido de macrófagos en el tejido adiposo,

vía deficiencia del receptor de quimioquinas CCR2, que regula el reclutamiento de los mismos por interacción con MCP-1, se observó una mejoría de la sensibilidad a la insulina, pero no la restauración completa de la homeostasis de la glucosa. Kintscher et al. demuestran que los linfocitos T están presentes en el tejido adiposo visceral antes de la aparición de los macrófagos, favoreciendo la iniciación y perpetuación, tanto de la inflamación adiposa como del desarrollo de la RI ⁽²⁷⁾.

Un elegante estudio de Nishimura et al. observa que en ratones obesos por dietas con alto contenido de grasa, existía un gran número de linfocitos T CD8+, infiltrando el tejido adiposo epididimal, a la par, que el número de linfocitos T CD4+ helper y células T reguladoras, estaban disminuidas. La infiltración de células CD8+ precede a la acumulación de macrófagos, y la depleción experimental genética e inmunológica de las mismas, disminuye la infiltración macrófaga del tejido adiposo, y por consiguiente la inflamación del mismo, mejorando la resistencia sistémica a la insulina. De forma opuesta, la transferencia de linfocitos T CD8+ a ratones deficientes en linfocitos T CD8+, agrava la inflamación adiposa, estableciéndose un círculo vicioso de interacciones entre linfocitos T CD8+, macrófagos e inflamación del tejido adiposo, precediendo los linfocitos T CD8+ a la infiltración macrófaga ⁽²⁸⁾.

Las células NKT, que pueden funcionar como un puente entre los sistemas inmunes innato y adaptativo, han sido observadas en el tejido adiposo, donde en asociación con macrófagos, participan en el proceso inflamatorio del mismo. Así, ratones con depleción de célu-

las NKT, mejoran la intolerancia a la glucosa. Los mecanismos responsables están relacionados con un aumento de la expresión génica de las citoquinas TH1, IFN- γ y MCP-1 por las células NKT activadas⁽²⁹⁾.

Winer et al. comprobaron que en ratones obesos, los linfocitos T CD4+ del tejido adiposo visceral son los que controlan la resistencia a la insulina. La transferencia de células T CD4+ (pero no CD8+), a ratones obesos, Rag 1-Null, revierte la ganancia de peso y la RI, predominantemente a través de las células TH2. De igual forma, en ratones ob/ob (leptina deficientes) el tratamiento con anticuerpos específicos anti-CD3 reduce el predominio de células TH1, sobre células T reguladoras (Foxp3+) revirtiendo la RI. Estos datos sugieren que los linfocitos CD4+ podrían controlar las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, y lo que es más importante, su efecto patogénico podría ser revertido mediante inmunoterapia, dejando una puerta abierta a futuros tratamientos⁽³⁰⁾. Todo ello, lleva a pensar que la infiltración linfocitaria en el tejido adiposo, es parte fundamental de la RI y un evento previo a la infiltración de macrófagos.

Es posible que el incremento de linfocitos en el tejido adiposo expandido sea secundario a la presencia de antígenos que lo inducen. Se ha sugerido que podría existir un "neoantígeno de obesidad", que daría un papel central a las células CD8+, como respuesta adaptativa, o un papel supresor a las células CD4+, reguladoras o TH2, que inhibirían a las anteriores. Los linfocitos CD8+ activarían a los macrófagos favoreciendo la RI⁽³¹⁾. Dietas con alto contenido en grasa pueden promover la absorción de antígenos intestinales y su liberación en el tejido adiposo, favoreciendo la infiltración precoz de linfocitos T, o incrementando el riesgo de pérdida de tolerancia a dichos antígenos, desencadenando un estado inflamatorio crónico⁽³²⁾.

Las concentraciones de endotoxina (lipopolisacárido, LPS), proteína unidora de LPS (LBP) y la expresión de TLR2 y TLR4, están incrementados en individuos delgados sometidos a una dieta rica en grasa e hidratos de carbono, pero no, en individuos con ingesta de dietas ricas en frutas y verduras⁽³³⁾. Este aumento de la endotoxemia, procedente de la flora intestinal, participa en el desarrollo de RI a través de la activación de los monocitos mediante LPS, vía CD14/TLR4. Es decir, la microbiota intestinal participa, en modelos animales, en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, donde se objetivan niveles altos de LPS comparados con los controles. Aun más, la modulación de la flora intestinal por antibióticos como polimixina B y neomicina, mejora la intolerancia a la glucosa en ratones obesos y ratones resistentes a la insulina. Determinados cambios en la flora intestinal que inducen la producción de IL10, pueden ser beneficiosos al disminuir la respuesta inflamatoria sistémica y la posible insulinitis secundaria de las células β -pancreáticas, y de igual forma de la NAFLD⁽³⁴⁾. En

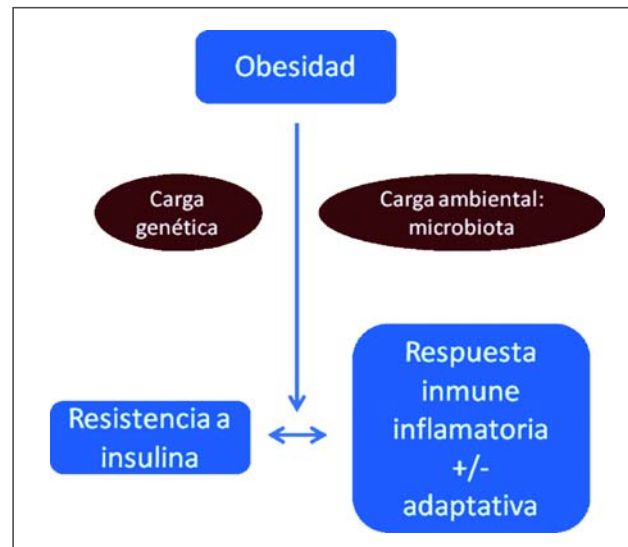


FIGURA 3.- Factores que intervienen en el desarrollo de resistencia a insulina en los pacientes con obesidad.

estudios con animales de experimentación en los que se transfirió la microbiota, se ha observado que los animales receptores pueden mejorar la RI y el NASH. Estos hallazgos ponen de manifiesto que existe un eje hígado-intestinal-metabólico y resaltan el posible papel de la microbiota en la RI.

Las dietas con alto contenido en grasa pueden afectar a la integridad epitelial. La estimulación por leptina de la producción de mucina en las células epiteliales, favorecería el crecimiento bacteriano local y la alteración de la barrera intestinal, inhibiendo la apoptosis y promoviendo la regeneración del epitelio intestinal. Estos cambios pueden afectar a las poblaciones bacterianas del intestino⁽³⁵⁾. De forma paralela, el sistema endocannabinoide, media la influencia de la microbiota sobre la permeabilidad intestinal, controlando los niveles plasmáticos de LPS en plasma y la adipogénesis.

Lo que parece demostrado es que los animales proclives a la obesidad, no sólo incrementan la expresión de TLR-4 en el íleon inflamado, sobre los animales resistentes a la obesidad, sino que además aumentan la concentración sérica de endotoxina. En animales obesos, se ha observado, no solo cambios en la microbiota, sino también en la expresión de Glucagon-Like Peptide 2 (GLP-2), un factor de crecimiento intestinal con actividad antiinflamatoria, que estabiliza la función de barrera en el intestino⁽³⁶⁾. Es decir, las dietas ricas en grasa conducen a cambios en la integridad de la barrera intestinal y alteraciones en la microbiota, que favorecen la expresión de TLR-4 y un aumento de endotoxina sérica, que pueden desencadenar la respuesta inmune-inflamatoria, condicionando con ello la existencia de RI y daño hepático secundario.

Recientemente, ha emergido la existencia de microRNAs (miRNAs), como reguladores fundamentales del metabolismo. Los miRNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificantes, de 21 a 23 nucleótidos, que regulan la expresión de diferentes genes. Descubiertos en 1993, han sido identificados varios cientos de ellos y se han convertido en una de las más abundantes moléculas reguladoras de genes de los organismos multicelulares. Estos RNAs no codificantes ejercen su función inhibiendo la translación o afectando tanto a la estabilidad como degradación del RNA mensajero (mRNA)⁽³⁷⁾. En la obesidad y el NAFLD han sido implicados varios miRNAs asociados a la respuesta aberrante de insulina. Los mir-103 y mir-107 se han hallado sobre-regulados en hígados leptina-deficiente (ob/ob) y en ratones obesos mediante dieta. Esto convierte a estas moléculas en posibles dianas para el control de la RI inducida por obesidad⁽³⁸⁾. La sobreexpresión de mir-143 también ha sido observada en la RI inducida por obesidad, observándose que ratones obesos, miR-143-145 deficientes, tenían mejor sensibilidad a la insulina que los controles. Ello es paralelo al aumento de fosforilación AKT hepática, insulina-estimulada. La proteína ORP8 está expresada de forma significativa en los macrófagos. Ella se une al 25-OH-colesterol que regula la señalización AKT, favoreciendo la degradación proteosómica de AKT y/o la inhibición de PI⁽³⁾K en macrófagos, siendo esta vía miR-143-ORP8 otra potencial diana terapéutica para el control de la RI inducida por obesidad⁽³⁹⁾.

En conclusión, la presencia de RI es un factor clave desde el punto de vista patogénico en la presencia de NAFLD y probablemente en la evolución a NASH en pacientes obesos, así como en la predisposición a diversos procesos patológicos cardiovasculares. Estos hechos la convierten en una diana terapéutica fundamental, por lo que el conocer los mecanismos que la producen adquiere una especial relevancia. Parece demostrado, que en individuos obesos existe un estado de inflamación crónica de bajo grado, cuyo origen podría residir en la infiltración del tejido adiposo, tanto por células del sistema inmune innato (macrófagos), como por células de la inmunidad adaptativa (linfocitos T). La interacción metabólica e inmunológica entre el adipocito y el macrófago influye en la generación de RI. El mejor conocimiento de todos estos procesos resulta fundamental, para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez Carreras M, Castellano Tortajada G. Obesidad y Enfermedad Hepática 2011; 10: 201-7.
- Ahima RS. Digging Deeper into Obesity. *J Clin Invest* 2011;121(6):2076-9.
- Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Increasing Trend in the Prevalence of Morbid Obesity in Spain: from 1.8 to 6.1 per Thousand in 14 Years. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(5): 424-6.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty Liver. A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
- Romeo S, Kozlitima J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic Variation in PNPLA3 confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Genet.* 2008; 40: 1461-5.
- Vernon G, Baranova A, Younossi Z M. Systematic Review: the Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in Adults. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 34:274-85.
- Berr NL, Tribble ND, Mc Culloch LJ, Roos, C, Johnson PRV, Orho-Melander, M, Gloyn AL. The P446L Variant in GCKR Associated with Fasting Plasma Glucose and triglyceride Levels Exerts its Effect Through Increased Glucokinase Activity in Liver. *Hum Molec Genet* 2009; 18: 4081-8.
- Valenti L, Alisi A and Nobili V. Unraveling the Genetics of Fatty Liver in Obese Children: Additive Effect of P446L GCKR and I148M PNPLA3 Polymorphisms. *Hepatology* 2012; 55:661-3.
- Targher G, Day C, and Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341-50.
- Hashimoto E and Tokushige K. Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Growing Evidence of an Epidemic? *Hepatology Research* 2012; 42:1-14.
- Levene A P, Goldin R D. The Epidemiology, Pathogenesis and Histopathology of Fatty Liver Disease. *Histopathology* 2012;1365-2559.2011.
- Von Schönfels W, Abrens M, Laudes M, Sipos B, Balschum K, Brosch M et al. Healthy Live in Morbidly Obese: Transition to NASH in the Context of Insulin Resistance as Prerequisite for Hepatic Steatosis Requires Additional Triggers. *EASL. Abstract 1331.* 2012
- Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF and Marchesini G. Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Pharmaceutical Design* 2010; 16: 1941-51.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos M J, Cummings O W et als: Design and Validation of a Histological Scoring System for Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
- Jerrold M. Olefsky and Christopher K. Glass. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Rev Physiol* 2010; 72: 219-46.
- Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver* 2012; 6: 149-71.
- Amaro A, Fabbrini E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G and Klein S. Dissociation Between Intrahepatic Triglyceride Content and Insulin Resistance in Familial Hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 2010; 139 (1): 149-53.
- Yilmaz Y. NAFLD in the Absence of Metabolic Syndrome: Different Epidemiology, Pathogenetic Mechanisms, Risk

- Factors for Disease Progressión? Seminars in Liver Disease* 2012;32(1):14-21.
20. Martínez FO, Helming L, Gordon S. Alternative Activation of Macrophages: an Immunological Functional Perspective. *Annual Rev Immunol* 2009; 27: 451-83.
 21. Wree A, Kahraman A, Gerken G. and Canbay A. Obesity Affects the Liver-The Link between Adipocytes and Hepatocytes. *Digestion* 2011; 83: 124-33.
 22. Kai Sun, Christine M. Kusminski and Philipp E. Scherer. Adipose Tissue Remodelling and Obesity. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 121:2094-101.
 23. Ajay Chawla, Khoa D. Nguyen and Y.P. Sharon Goh. Macrophage-Mediated Inflammation in Metabolic Disease. *Nature Reviews Immunology* 2011;11:738-49.
 24. Gross O, Thomas C.J, Guarda G. and Tschopp J. The inflammasome: an Integrated View. *Immunological Reviews* 2001; 243: 136-51.
 25. Stienstra R, A. van Diepen J, J. Tack C. et al. Inflammasome is a Central Player in the Induction of Obesity and Insulin Resistance. *Immunology* 2011;1-7.
 26. Carey N. Lumeng and Alan R. Saltiel. Inflammatory Links Between Obesity and Metabolic Disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-7.
 27. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M et al. T-lymphocyte Infiltration in Visceral Adipose Tissue. A Primary Event in Adipose Tissue Inflammation and the Development of Obesity-Mediated Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1304-10.
 28. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M et al. CD8+ Effector T cells Contribute to Macrophage Recruitment and Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Nature Medicine* 2009; 15: 914-21.
 29. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Horii S. et al. Natural Killer T Cells Are Involved in Adipose Tissues Inflammation and Glucose Intolerance in Diet-Induced Obese Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 193-9.
 30. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J et al. Normalization of Obesity-Associated Insulin Resistance Through Immunotherapy. *Nature Medicine* 2009; 15: 921-30.
 31. Popov Y, Schuppan D. CD8+ T Cells Drive Adipose Tissue Inflammation - A Novel Clue for NASH Pathogenesis? *Journal of Hepatology* 2010; 52:130-2.
 32. Wang Y, Li J., Tang L, Wang Yu, Charnigo R, de Villiers W et al. T-Lymphocyte Responses to Intestinally Absorbed Antigens Can Contribute to Adipose Tissue Inflammation and Glucose Intolerance During High Fat Feeding. *Plos ONE* 2010; 5:1-9
 33. Ghanim H, Abuaysheh S, Ling Sia C, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM et al. Increase in Plasma Endotoxin Concentrations and the Expression of Toll-Like Receptors and Suppressor of Cytokine Signaling-3 in Mononuclear Cells After a High-Fat, High-Carbohydrate Meal. *Diabetes Care* 2009; 32: 2281-7.
 34. Abu-Shanab A. and Quigley E. M.M. The Role of the Gut Microbiota in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2010; 7: 691-8.
 35. Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc Ch, Gutman R, Stombaugh J et al. Responses of Gut Microbiota to Diet Composition and Weight Loss in Lean and Obese Mice. *Obesity Journal* 2012; 20: 738-47.
 36. Herbert Tilg and Arthur Kaser. Gut Microbiome, Obesity and Metabolic Dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121: 2126-32
 37. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C. and Regazzi R. Diabetes Mellitus, a microRNA-Related Disease? *Translational Research* 2011;157:253-64.
 38. Veerle Rottiers and Anders M. Näär. MicroRNAs in Metabolism and Metabolic Disorders. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2012; 13: 239-48.
 39. Jordan S, Krüger M, Willmes D, Redemann N, Wunderlich Th, Brönneke H S et al. Obesity-Induced Overexpression of miRNA-143 Inhibits Insulin-Stimulated AKT Activation and Impairs Glucose Metabolism. *Nature Cell Biology* 2011;13: 434-45.