



REVISIÓN

Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina

Manuel Ros Pérez y Gema Medina-Gómez*

Departamento de Bioquímica, Fisiología y Genética Molecular, Universidad Rey Juan Carlos, Facultad de Ciencias de la Salud, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 14 de enero de 2011; aceptado el 11 de mayo de 2011
Disponible en Internet el 22 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Resistencia a insulina;
Tejido adiposo;
Lipotoxicidad;
Inflamación;
Estrés oxidativo

KEYWORDS

Obesity;
Insulin resistance;
Adipose tissue;
Lipototoxicity;
Inflammation;
Oxidative stress

Resumen La resistencia a insulina precede al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, y además es un denominador común en el denominado síndrome metabólico. Aunque la etiología de la resistencia a insulina no está totalmente esclarecida, parece claro que los cambios en el estilo de vida con un escaso ejercicio físico y accesibilidad constante a alimentos, especialmente en los países desarrollados y en los económicamente emergentes, junto con factores genéticos, son los que parecen haber disparado la escalada de la incidencia de enfermedades relacionadas con la resistencia a insulina como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. La obesidad se considera como un factor de riesgo para desarrollar resistencia a insulina. El aumento del tejido adiposo se ha relacionado con el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, que junto a los ácidos grasos, parecen ser los responsables del desarrollo de la resistencia a insulina. Así, la mayor o menor expansibilidad o capacidad del tejido adiposo para almacenar lípidos también parece jugar un papel importante en el desarrollo de la resistencia a insulina ya que la superación de esta capacidad, variable en cada caso, sería la causa del escape de lípidos a otros tejidos donde podrían interferir con la señal de insulina. En este artículo se repasan diversos mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de la resistencia a insulina y su relación con la expansibilidad del tejido adiposo y la obesidad.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Obesity, adipogenesis and insulin resistance

Abstract Insulin resistance precedes the development of type 2 diabetes mellitus and is also a common denominator in the so-called metabolic syndrome. Although the cause of insulin resistance has not been fully elucidated, it seems clear that lifestyle changes, including little physical exercise and constant access to food, particularly in developed and economically emergent countries, as well as genetic factors, appear to have triggered the escalating incidence of diseases related to insulin resistance, including type 2 diabetes and metabolic syndrome. Obesity is considered as a risk factor for developing insulin resistance.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gema.medina@urjc.es (G. Medina-Gómez).

Increased adipose tissue has been related to an increased production of pro-inflammatory cytokines which, together with fatty acids, appear to be responsible for the development of insulin resistance. Thus, a greater or lesser expansibility or ability of adipose tissue to store lipids also appears to play a significant role in the development of insulin resistance because overcoming of this capacity, which is variable in each case, would result in leaking of lipids to other tissues where they could interfere with insulin signaling. This article reviews various molecular mechanisms related to the development of insulin resistance and its relationship to expansibility of adipose tissue and obesity.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La resistencia a la insulina se caracteriza por una capacidad disminuida de la insulina de llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales. Suele preceder a situaciones claramente patológicas como la diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico y está asociada a circunstancias como el sobrepeso o la obesidad¹. También cabría señalar otras circunstancias como son la edad, la gestación y el ovario poliquístico donde la resistencia a insulina también juega un papel importante². Inicialmente, la resistencia a insulina genera mecanismos compensatorios, de forma que durante un período de tiempo, la hipersecreción de insulina mantiene la glucemia bajo control³. Este período que podíamos denominar prediabético resulta difícil de detectar desde el punto de vista clínico, precisamente por el mantenimiento de los valores de glucemia dentro de la normalidad. No obstante, esta situación se deteriora progresivamente al presentarse el denominado fracaso pancreático, cuando las células beta no solo no son capaces de mantener la hipersecreción de insulina, sino que empiezan a deteriorarse disminuyendo la secreción de insulina. Este es el punto en el que se suelen empezar a diagnosticar la mayoría de los casos de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. La alternativa para una detección más precoz de la resistencia pasaría por el análisis de los valores de insulinemia, bien en ayunas para calcular el índice de resistencia medido por el modelo *homeostasis model assessment* (HOMA) o bien en curvas de tolerancia a glucosa para detectar la hiperinsulinemia. La progresión de la resistencia a insulina no solo desemboca en diabetes tipo 2, sino que si no se adoptan las medidas oportunas, los pacientes terminan por depender de insulina. Aunque la etiología de la resistencia todavía no está claramente establecida, se considera que existe un componente genético poligénico sobre el que actuaría el medio. En este sentido, los cambios en el estilo de vida con un escaso ejercicio físico y una disponibilidad constante de alimentos en los países desarrollados y en los económicamente emergentes, parecen ser los responsables de la escalada de la incidencia de enfermedades relacionadas con la resistencia a insulina como la diabetes tipo 2 en los últimos años. Más del 90% de los diabéticos se clasifican como de tipo 2. Según la Organización Mundial de la Salud, el número de personas afectadas en el mundo por esta enfermedad aumentaría desde los 135 millones en 1999 a los 299 millones en 2025. Estas predicciones parecen haberse quedado

cortas y según la Federación Internacional de Diabetes las cifras evolucionarían de los 246 millones en 2007 a los 380 millones en 2025. Si a este hecho le añadimos el progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados, lo que aumenta la prevalencia de diabetes tipo 2 y de síndrome metabólico, está claro que nos encontramos ante un problema sanitario de grandes proporciones que requiere máxima atención. Las previsiones son que prácticamente el 30% de la población va a presentar resistencia a insulina y sus complicaciones a lo largo de su vida.

Por otra parte, en relación con las bases genéticas relacionadas con el desarrollo de la diabetes y obesidad cabría señalar que durante estos tres últimos años, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han tenido un éxito sin precedentes al identificar *locus* que están involucrados en enfermedades comunes tales como la obesidad y la diabetes. Por ejemplo, hasta el día de hoy, más de 35 *locus* susceptibles se han identificado para la diabetes tipo 2 y 32 para la obesidad. En el año 2006, el factor de transcripción *Transcription factor 7-like 2* (TCF7L2) fue implicado en la diabetes tipo 2⁴. Posteriormente y hasta la fecha, se han identificado nuevos *locus*, así como los genes putativos candidatos asociados a esos *locus*, de los que se ha confirmado su implicación en secreción de insulina, más que una implicación en la acción de la insulina⁵. De forma similar se ha producido en GWAS para la obesidad: 18 *locus* identificados para el índice de masa corporal⁶ y 13 *locus* para la grasa corporal en el año 2010⁷. La mayoría de estos *locus* contienen genes que apuntan hacia el papel desarrollado por las neuronas y el cerebro en la enfermedad, particularmente el hipotálamo, mientras que otros en menor número tendrían influencia en la biología del adipocito^{6,8-11}.

Estos datos genéticos y epidemiológicos aceleran el estudio de los mecanismos que regulan la sensibilidad a la insulina. La insulina no solo regula la homeostasis de la glucosa, sino que también tiene un papel importante en el metabolismo de los lípidos y proteínas, cuyo metabolismo a su vez puede verse alterado en estados de resistencia a la insulina. Es evidente que debido a esta complejidad del sistema, los estudios no sólo se han dirigido a la caracterización de vías de señalización de la insulina *in vitro* y al desarrollo de modelos *in vivo* para poder establecer cualquier correlación fisiológica, sino también al estudio de otros factores extrínsecos que afectan a las diversas moléculas en la cascada de señalización de la insulina y que podrían estar implicados en el desarrollo de resistencia a insulina¹².

Factores implicados en el desarrollo de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede desarrollarse por alguna anomalía en la cascada de señalización de insulina. En un primer intento de conocer los moduladores de la sensibilidad a insulina, las primeras aproximaciones que se han seguido han consistido en utilizar modelos animales con deleciones en los genes implicados en la cascada de señalización de insulina. La señalización normal de la insulina se produce a través de la activación de un receptor específico para la insulina, que pertenece a una subfamilia de receptores tirosina quinasa¹³. El modelo de ratón *knockout* homocigoto para el receptor de insulina muere durante la primera semana de vida debido a una marcada cetoacidosis^{14,15}. Sin embargo, el ratón *knockout* heterocigoto de receptor de insulina es viable y alrededor de un 10% llega a ser diabético¹⁶. A diferencia de la mayoría de los receptores tirosina quinasa, el receptor activado de insulina directamente fosforila en múltiples residuos tirosina el sustrato del receptor de insulina (IRS)-1-4. A pesar de que actualmente se han descrito cuatro miembros en la familia de IRS que están involucrados en la señalización de insulina, IRS-1 y 2 son los más importantes en el transporte de glucosa^{17,18}. La deleción de IRS1 (IRS1KO) presenta ratones pequeños en tamaño con resistencia a insulina en músculo, pero que es compensada con una hiperplasia de las células beta pancreáticas^{19,20}. El ratón *knockout* global de IRS2 presenta un fenotipo de resistencia a insulina severa en el hígado y diabetes a edades tempranas. Pero a diferencia del ratón IRS1KO, este modelo no presenta una hiperplasia compensatoria de las células beta debido a que el factor de transcripción pancreática duodenal homeobox (Pdx)-1, necesario para la transcripción del gen de la insulina, está regulado por IRS2²¹.

El siguiente nivel de señalización de insulina involucra la fosfoinositol-3 quinasa (PI3quinasa). La PI3 quinasa es un elemento clave en la respuesta metabólica de la insulina, que regula el transporte de glucosa, el efecto antilipolítico, la síntesis de ácidos grasos y la síntesis de glucógeno. Existen diversas isoformas de las subunidades reguladoras (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β , p55 γ) y subunidades catalíticas (p110 α , β). Como ejemplos de modelos de ratón en este nivel, la deleción completa de las subunidades reguladoras p85 provoca muerte después del nacimiento^{22,23}. Sin embargo, ratones heterocigotos con una disminución en las subunidades reguladoras p85 α , β 55 y 50 α presentan un aumento en la sensibilidad a la insulina que conduce a hipoglucemia^{24,25}.

La proteína quinasa B (PKB/Akt) pertenece a un nivel inferior en la regulación de la señalización de la insulina. Existen tres isoformas diferentes de esta enzima, pero sólo Akt2 parece ser la isoforma que media la sensibilidad a insulina en el músculo esquelético y en el hígado²⁶. La deleción de Akt2 produce resistencia a insulina en el hígado y músculo esquelético e induce diabetes. Por el contrario, la deleción de Akt1/PKB α no produce resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, aunque la deficiencia provoca retardo en el crecimiento de estos animales. Por lo tanto, estos animales indican que Akt2 es la isoforma esencial para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

El efecto final de la insulina es facilitar el transporte de glucosa que se realiza a través del transportador de glucosa 4 (Glut 4). A pesar de que el ratón *knockout* global heterocigoto para Glut 4, induce intolerancia a glucosa, resistencia a insulina e hipertensión no produce diabetes²⁷. De hecho, ni el ratón homocigoto con deleción de Glut 4 presenta diabetes a edades tempranas. Este hecho sugiere que otros mecanismos compensatorios se producen en edades tempranas, puesto que solo un 50-60% de los ratones que llegan a edad adulta desarrollan diabetes. Además de los transportadores Glut, el transporte de glucosa mediado por insulina requiere otras proteínas complejas que facilitan el paso de los Glut desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática. La alteración de estas moléculas pueden desencadenar resistencia a la insulina, como puede observarse en el ratón *knockout* de la proteína target-SNAP (*Soluble NSF Attachment Protein*) Receptor (t-SNARE) *syntaxin 4*, que presenta intolerancia a la glucosa y una disminución en la captación de glucosa por parte del músculo esquelético²⁸. En cualquier caso, aunque estos modelos animales han ayudado en el estudio de factores implicados en la patogénesis molecular de la resistencia a la insulina, son muy pocos los pacientes con síndromes monogénicos que presentan fenotipos extremos de resistencia a insulina. Si consideramos los múltiples efectos de la resistencia a la insulina en los distintos órganos y la multiplicidad de factores del medio implicados en su desarrollo, el objetivo final es actuar sobre múltiples dianas más que solo en una de ellas. Esta estrategia permitirá un éxito a la hora del diseño de posibles fármacos en la prevención y tratamiento de la resistencia a insulina.

Obesidad e inflamación en el desarrollo de resistencia a insulina

De forma alternativa, la resistencia a insulina puede producirse por otros factores que de alguna forma son capaces de interferir o modificar alguna de las moléculas implicadas en esta vía. Desde hace tiempo se sabe de la existencia de datos epidemiológicos que asociaban la resistencia a insulina con marcadores de tipo inflamatorio y que elevadas dosis de salicilatos también contribuían a disminuir la glucemia en pacientes diabéticos. No obstante, hasta hace relativamente poco no se ha descrito la relación existente entre citoquinas proinflamatorias y la resistencia a insulina²⁹ o que la vía de señalización mediada por el inhibidor de la κ B quinasa (IKK β)/factor nuclear κ B (NF- κ B) (IKK β /NF- κ B) era uno de las dianas de los salicilatos^{30,31}. En los últimos años, ha quedado demostrado que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad pueden causar hipoxia, y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés de retículo endoplasmático y la inflamación. Aunque estas respuestas se han estudiado en muchas ocasiones de forma independiente, cada vez son más los datos que las interrelacionan. En relación a la inflamación se ha descrito que la expansión del tejido adiposo no solo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio³²⁻³⁴.

Estos últimos serían los responsables de la expresión de la mayoría de las citoquinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo y de las moléculas implicadas en el reclutamiento de más macrófagos en el tejido, estableciéndose un ciclo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias. Aunque los mecanismos implicados en el reclutamiento y cambio de polarización de los macrófagos no están completamente elucidados, sí se sabe que la proteína quimioatrayente 1 (MCP1/CCL2) producida por macrófagos y tejido adiposo juega un papel importante en el proceso³⁵. Esta proteína actúa a través de su receptor *short for chemokine* (C-C motif) receptor 2 (CCR2) y ambas parecen estar incrementados en tejido adiposo de animales obesos³⁶. Por otro lado, los mecanismos moleculares que explicarían la acción inhibitoria de las citoquinas proinflamatorias sobre la acción de la insulina parecen situarse interfiriendo la vía de señalización de la insulina en pasos posteriores a la unión de insulina al receptor. Las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α) estimulan la fosforilación en serina de IRS1, producen defectos en la actividad tirosina quinasa del IR y disminuyen la actividad de IRS1 y PI3 quinasa, inhibiendo de esta forma la vía de señalización de insulina^{37,38}. Entre las serina/treonina quinasa que se activan por las vías inflamatorias cabría señalar a Jun N-terminal quinasa (JNK), IKK β /NF- κ B y la proteína quinasa C (PKC). Es más, alguna de estas quinasa, como JNK, también se pueden activar en respuesta a otras señales de alarma como el estrés oxidativo o el de retículo endoplasmático^{34,39}. Por otro lado, los ácidos grasos libres también podrían (TLR) contribuir a la inhibición de la señal de insulina activando los *Toll like receptors* que también activarían las vías de señalización como JNK o IKK β /NF- κ B y éstas a su vez interferirían con la señal de insulina como se ha señalado anteriormente. Los TLRs juegan un papel crucial en el sistema inmune innato detectando la presencia de patógenos. La familia de estos receptores es amplia, conociéndose hasta la fecha al menos 12 miembros de la misma que muestran distintas preferencia de reconocimiento de patógenos⁴⁰. De ellos, uno de los mejor caracterizados es el TLR4 que se expresa en diversos tipos de células pero fundamentalmente en células del sistema inmune innato como macrófagos y células dendríticas. Este receptor reconoce a los lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular de las bacterias gramnegativas y activa no sólo las vías como las mediadas por IKK β /NF- κ B o JNK sino también vías como las MAP quinasa que conducen a la activación de factores de transcripción como proteína activadora 1 (AP-1) que median la expresión de citoquinas proinflamatorias⁴⁰. Otro tipo de receptor implicado en este tipo de mecanismos ha sido el TLR2⁴¹. Existen datos que demuestran que determinados ácidos grasos especialmente los saturados de cadena media como palmitato o estearato pueden funcionar como agonistas de los TLRs y, por tanto, explicar así el efecto deletéreo de los ácidos grasos respecto a la acción de insulina^{33,42-44}. Aunque también se ha descrito una mayor expresión de TLRs en músculo de sujetos insulinoresistentes⁴⁵, algunos autores han cuestionado el efecto directo de los ácidos grasos libres achacando sus efectos inhibitorios sobre la señal de insulina a contaminantes como LPS y lipopéptidos presentes en la albúmina utilizada para la realización de los experimentos *in vitro*. Alternativamente, también se ha propuesto que los ácidos grasos

tuviesen un papel indirecto actuando como precursores de las ceramidas y esfingolípidos, cuyas acciones inhibitorias sobre la acción de la insulina también han sido descritas⁴⁶. Así, bien de forma directa o indirecta, el aumento de los ácidos grasos libres, consecuencia de la expansión del tejido adiposo junto con el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, serían los responsables del desarrollo de la resistencia a insulina, no sólo en el tejido adiposo sino en otros tejidos periféricos, donde estas moléculas también pueden ejercer su acción inhibitoria sobre la acción de la insulina.

Por otro lado, también cabría señalar el posible papel que tanto ácidos grasos como citoquinas proinflamatorias pudieran tener en el desarrollo de la resistencia central a insulina y a la leptina. Estos efectos podrían tener una mayor trascendencia ya que al ser ambas señales lipostáticas, su alteración podría estar en la base de la génesis de la obesidad. Hoy en día no cabe duda alguna sobre el papel de la leptina y la insulina como señales lipostáticas que hacen blanco en zonas del sistema nervioso central como el hipotálamo, regulando la homeostasis calórica a través de la ingesta y el gasto energético⁴⁷. Así pues, la alteración o resistencia central a estas señales podría estar en la base de los desencadenantes de la obesidad, que a su vez retroalimentaría este ciclo vicioso exacerbando las resistencias centrales y periféricas a medida que progresase la obesidad. Es más, el hecho de que estas señales regulen distintos aspectos del metabolismo periférico como la gluconeogénesis hepática⁴⁷ y la sensibilidad periférica a la insulina⁴⁸, refuerzan la importancia de estas señales sobre la sensibilidad periférica a insulina y su trascendencia sobre el control de la homeostasis calórica a nivel global. La resistencia central a insulina y leptina se ha descrito en diversos modelos experimentales asociados a situaciones de resistencia global a insulina como son el envejecimiento^{49,50} o la obesidad inducida por dietas ricas en grasa^{51,52}. En este último caso, la resistencia a insulina se produce asociada a un aumento de la inflamación en hipotálamo⁵³. El hecho de que la inhibición de la vía IKK β /NF- κ B⁵⁴ o la señalización mediada por receptores TLR4^{40,55} en hipotálamo revierta el efecto inhibitorio de los ácidos grasos sobre la resistencia a insulina y leptina abunda en la idea del papel de los ácidos grasos y la inflamación en el mecanismo de resistencia central insulina.

Implicación del estrés de retículo endoplasmático y estrés oxidativo en la resistencia a insulina

El estrés de retículo endoplasmático (RE)^{56,57} y el estrés oxidativo (OE)⁵⁸⁻⁶⁰ son circunstancias que también se han relacionado con la resistencia a insulina y que pueden estar implicados en algunas de las alteraciones asociadas a la diabetes y otras enfermedades. El RE es un orgánulo que participa en la síntesis y el tráfico de proteínas. Para ello, las proteínas deben plegarse adecuadamente con el concurso de las chaperonas. Cuando por diversas causas, asociadas a un esfuerzo o situación de estrés celular, el RE no es capaz de plegar adecuadamente las proteínas y exportarlas se origina el denominado estrés de RE. Esto desencadena lo que se conoce como *unfolded protein response* (UPR) que incluye diversas respuestas a nivel transcripcional como el aumento

de la síntesis de chaperonas, la inhibición de la síntesis de proteínas y la activación de la degradación de proteínas vía proteasoma, todas ellas encaminadas a reestablecer el equilibrio. Entre las señales capaces de activar el estrés de retículo (ER) se encuentran la disponibilidad de calcio, la presencia de patógenos o alteraciones en la disponibilidad de nutrientes. Es decir, el ER podría considerarse como un sensor en la detección de alteraciones de la homeostasis celular. En este sentido, el ER se ha asociado a situaciones de obesidad y resistencia a insulina⁵⁷, circunstancias en las que el incremento en la síntesis de proteínas y lípidos, así como la acumulación de estos últimos y los cambios que originan en la estructura celular activarían esta respuesta celular. Esto ocurre en diversos tejidos, incluyendo adiposo, hígado y páncreas. En este último, la hipersecreción de insulina para mantener la normogluceemia en situaciones de resistencia podría ser una de las causas que contribuyeran a la disfunción de las células β pancreáticas. El ER junto a las respuestas anteriormente mencionadas, provoca un aumento de las actividades JNK y IKK β /NF- κ B, lo que puede promover la fosforilación en serina de IRS, inhibiendo la señal de insulina. Además, esto proporciona también un nexo entre el RE y las vías de señalización de la inflamación.

El OE se manifiesta por un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), consecuencia de un desequilibrio entre los sistemas que las producen como la actividad mitocondrial o actividades como NADPH oxidasa (NOX) y los sistemas que las eliminan como superóxido dismutasa o catalasa. Las ROS, además de alterar una gran variedad de estructuras celulares debido a su reactividad química también inducen respuestas inflamatorias⁶¹ y se han relacionado con resistencia a insulina y diabetes. Entre las causas que pueden generar estrés oxidativo cabe citar la hipergluceemia o niveles altos de ácidos grasos, circunstancias asociadas a dietas hipercalóricas⁶². Además, el estrés oxidativo activa vías de señalización como JNK e IKK β /NF- κ B, p38 MAPK o PKC δ que como se ha comentado anteriormente pueden modular de forma negativa la vía de señalización de insulina⁶²⁻⁶⁴.

Otro factor relacionado con el estrés oxidativo y con el desarrollo de la resistencia a insulina es la disfunción mitocondrial. La disminución de la capacidad oxidativa de la mitocondria y particularmente de los ácidos grasos puede facilitar el acúmulo de acil CoAs y diacilglicerol, que a su vez puede activar serina/treonina quinasas que al fosforilar al receptor o al sustrato de receptor de insulina interferiría con esta señal, causa de resistencia a insulina⁵⁸. Por otro lado, la función mitocondrial también juega un papel muy importante en el mecanismo de secreción de insulina por las células β del páncreas en respuesta al aumento de los niveles de glucosa. Además de determinados defectos genéticos relacionados con la función mitocondrial y que se han asociado alteraciones de la señal de insulina como MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica e ictus) debido a una mutación del DNA mitocondrial; la disfunción mitocondrial también se ha asociado a la resistencia a insulina^{58,60,65,66}. En este sentido hay que señalar que se han descrito alteraciones en el número, tamaño y capacidad oxidativa de las mitocondrias de músculo de individuos diabéticos o con resistencia a insulina⁶⁵. Esto también se ha puesto de manifiesto durante el envejecimiento al comprobar que individuos ancianos con resistencia a insulina presentaban una disminución tanto del número como de la capacidad oxidativa de las mitocondrias

musculares cuando se comparaban con las de individuos jóvenes sin resistencia a insulina⁶⁷. La disfunción mitocondrial se ha podido relacionar con una disminución en la expresión de genes implicados en la fosforilación oxidativa regulados a través del co-activador 1α del receptor activado por proliferadores de peroxisomas-gamma (PPAR γ) (PGC-1) en músculo de individuos diabéticos^{59,68} poniéndose de manifiesto el papel de PGC1 α tanto en la biogénesis mitocondrial como en su función. De hecho, se han descrito algunas mutaciones en PGC 1 α asociadas a diabetes de tipo 2^{69,70}. PGC1 β , el homólogo de PGC1 α , principalmente se expresa en músculo y corazón, tejidos con un alto contenido en mitocondrias^{71,72}. Recientemente, se ha demostrado el papel de PGC1 β en la patogénesis de la resistencia a insulina inducida por fructosa, por lo que se ha sugerido que la inhibición de la isoforma PGC1 β podría ser una diana en el tratamiento de hipertrigliceridemia y resistencia a insulina asociada a un aumento en la lipogénesis *de novo*⁷³.

Teniendo en cuenta estos aspectos, una estrategia posible en la prevención del desarrollo de resistencia a insulina y diabetes producido por los efectos tóxicos de la sobrenutrición sería promover la capacidad oxidativa del músculo con el aumento del número de mitocondrias al aumentar la expresión de PGC1 α . De hecho, la sobreexpresión de PGC1 α en el músculo promueve el desarrollo de fibras rojas prooxidativas asociadas a un aumento en el número de mitocondrias. Por otro lado, la viabilidad de este concepto de aumentar la oxidación de ácidos grasos como estrategia preventiva de resistencia a insulina puede demostrarse en modelos animales transgénicos que sobreexpresan tanto la proteína mitocondrial desacoplante (UCP) 1⁷⁴ como UCP3⁷⁵. Las mitocondrias de estos animales están desacopladas y, por lo tanto, oxidan más ácidos grasos. Estos animales son delgados y son más sensibles a la insulina, lo que sugiere que este tipo de estrategias diseñadas para evitar un exceso de energía pueden tener efectos beneficiosos y positivos en la sensibilidad a la insulina. Un estudio reciente en el que se han utilizado animales que sobreexpresaban UCP3 en músculo y parejos en peso, ha demostrado que estos animales mejoran su sensibilidad a insulina. De esta forma se muestra como un aumento en la tasa metabólica y de oxidación de ácidos grasos afecta la sensibilidad a insulina independientemente del peso corporal.

Efecto de lipotoxicidad: paradoja de la resistencia a insulina en lipodistrofia y obesidad

Como ya se ha mencionado, los ácidos grasos libres, bien de forma directa o indirecta, pueden interferir con la señal de insulina, lo que ha llevado al concepto de lipotoxicidad como el resultado de la acumulación ectópica de lípidos y sus efectos deletéreos en distintos tejidos distintos al tejido adiposo, tejido usual de acumulación de lípidos⁷⁶⁻⁷⁸. Este concepto se suele manejar en el contexto del sobrepeso y la obesidad⁷⁹. No obstante, hay que señalar que la resistencia a insulina también se manifiesta en individuos no obesos y que por otro lado existe una población de individuos obesos que no presentan alteraciones metabólicas o signos de resistencia a insulina significativos. Esto no contradice necesariamente el concepto de lipotoxicidad en sí mismo,

sino que plantea la distinta capacidad de los individuos para mantener una acumulación no ectópica de lípidos. Es decir, mientras que un individuo pueda mantener la expansión del tejido adiposo sin acumulación ectópica del mismo se podrá mantener dentro de la normalidad metabólica sin desarrollar resistencia a insulina. Este límite puede variar de un individuo a otro y, evidentemente, a mayor adiposidad la probabilidad de alcanzar el límite es mayor, lo que explica el mayor índice de resistencia a insulina y de diabetes tipo 2 en individuos obesos. Es menos intuitivo explicar como la lipodistrofia, un fenotipo que puede ser considerado como opuesto a un estado de obesidad, también puede estar relacionada con resistencia a insulina. La lipodistrofia podría ilustrar el caso del desarrollo de resistencia a insulina debido a la imposibilidad de expansibilidad del tejido adiposo. En ambos casos, la grasa se acumula de forma ectópica en hígado, músculo, célula beta pancreática, donde aparece un efecto lipotóxico que conduce a resistencia a insulina⁷⁹.

En los últimos años se han descrito modelos animales que están siendo cruciales para poder explicar estos dos conceptos de lipotoxicidad y expansión del tejido adiposo. Por ejemplo, numerosos estudios han demostrado que la delección de TNF α y/o su receptor previene el desarrollo de resistencia a insulina y que esta asociado con una disminución de ácidos grasos y su efecto lipotóxico, con un mejoría en la señalización de insulina en el músculo esquelético y en el tejido adiposo⁸⁰. La adiponectina *adipocyte complement related protein of 30 kDa* (ACRP30) es otra hormona secretada por el tejido adiposo con efectos positivos en la señalización de la insulina y que se ha relacionado con la sensibilidad a insulina y expansión del tejido adiposo. La expresión del gen ACRP30 disminuye en la resistencia a insulina asociada a obesidad y la expresión disminuida vuelve a niveles normales al aumentar la sensibilidad a insulina, por lo que no es extraño, que el ratón *knockout* de ACRP30 desarrolle resistencia a insulina al ser alimentado con una dieta rica en grasa⁸¹. Este animal presenta niveles altos de ácidos grasos y TNF α en plasma y tiene defectos en la PI3 quinasa en la cascada de señalización de la insulina. Pero, en particular, un modelo de ratón muy interesante para poder explicar la hipótesis de expansión del tejido adiposo y lipotoxicidad es el ratón que sobreexpresa adiponectina en el tejido adiposo (el ratón AdTG). Cuando este ratón se cruzó con el ratón obeso deficiente en leptina (*ob/ob*), el ratón resultante AdTG-*ob/ob* exhibió un aumento de su masa corporal al ser comparado con el ratón obeso *ob/ob*, pero a pesar de esto, una mejor sensibilidad a la insulina que el ratón obeso.

El estudio de los mecanismos implicados en la regulación de la expansibilidad del tejido adiposo se plantea como un reto interesante y de posible repercusión clínica. Existen diferentes posibilidades para prevenir la lipotoxicidad y, por lo tanto, diferentes estrategias en la prevención de la resistencia a insulina. La primera, y la más recomendable por los expertos en obesidad, es la disminución de la ingesta (ácidos grasos e hidratos de carbono) con una dieta. En segundo lugar, como se ha mencionado anteriormente, un aumento de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de modo que no se almacenen en la célula. El ejercicio es la forma más fisiológica de oxidar ácidos grasos con lo que potencialmente prevendría la lipotoxicidad. Pero, además, también existen fármacos como los fibratos (utilizados para disminuir los triglicéridos) o la metformina que podrían ser utilizados

en esta estrategia para prevenir la lipotoxicidad y la resistencia a insulina. A pesar de ello, el ejercicio y la dieta han sido más efectivos en el tratamiento de la progresión de intolerancia a la glucosa en ayunas a diabetes⁸². Incluso el ejercicio en un período corto de tiempo también mejora la sensibilidad a insulina en pacientes sin una pérdida de peso significativa^{83,84}. Existe evidencia de que en el fenómeno lipotóxico es más importante el tipo de lípidos ectópicos que la cantidad de lípidos que se acumulan en los diversos tejidos. En este sentido, un tratamiento de la resistencia a insulina sería posible al dirigir la acumulación ectópica de estos lípidos en formas más saludables (por ejemplo, en forma de triglicéridos) y no en forma más dañinas como lo pueden ser ceramidas, diacilgliceroles o lisofosfatidilcolinas. Se ha podido demostrar que este hecho tiene un efecto beneficioso en músculo al aumentar la expresión de la enzima diglicérido aciltransferasa (DGAT)1, aumentando la síntesis de triglicéridos y disminuyendo la resistencia a insulina inducida por obesidad⁸⁵. Por el contrario, la reducción de la expresión de DGAT2 en hígado con la consiguiente disminución en acumulación de lípidos en forma de triglicéridos, provoca un aumento de toxicidad al aumentar la fibrosis hepática en un modelo de esteatosis hepática no alcohólica o NASH⁸⁶. Y por último, una última estrategia consiste en aumentar la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo mediante la adquisición de nuevos adipocitos. No se trata tanto de aumentar el tamaño de los adipocitos, sino de aumentar el número de los mismos. Parece que la resistencia a insulina del tejido adiposo se debe más al tamaño de los adipocitos que a su número, y por ejemplo la distribución de la misma cantidad de grasa entre un número mayor de células hace que disminuyan los niveles de TNF α y la resistencia insulínica. Este ha sido hasta hace poco uno de los principios del tratamiento de la diabetes tipo 2 con las tiazolidinedionas (TZDs) que, actuando sobre el receptor nuclear PPAR γ , facilitan la diferenciación de nuevos adipocitos.

Papel de PPAR γ en la expansión del tejido adiposo y la sensibilidad a insulina

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son factores de transcripción activados por derivados lipídicos que regulan aspectos del metabolismo tales como la oxidación de ácidos grasos, la adipogénesis y la sensibilidad a la insulina. La familia de PPAR se compone de tres miembros PPAR α , γ y δ ⁸⁷. PPAR γ es el receptor de los fármacos que mejoran la sensibilidad a insulina conocidos como TZDs. De forma paradójica, además de mejorar la sensibilidad a insulina, la activación de PPAR γ juega un papel crucial en la diferenciación de adipocitos. Para poder entender los mecanismos moleculares que conducen a esta paradoja, diversos grupos han generado diversos modelos animales *knockout* globales de PPAR γ . A pesar de ello, sus esfuerzos fueron fallidos al observar que estos animales no eran viables debido a una vascularización inapropiada de la placenta. Sin embargo, el estudio del ratón heterocigoto pudo descifrar que cuando estos animales eran alimentados con una dieta rica en grasa, no aumentaban de peso y lo más sorprendente, que eran más sensibles a la insulina, aparentemente por un mecanismo asociado al aumento de leptina. Otros modelos animales han proporcionado

nuevas datos para demostrar la importancia de este receptor en la sensibilidad a insulina. Dos ejemplos, el ratón hipomórfico PPAR γ ⁸⁸ y el ratón con delección de PPAR γ de forma específica en tejido adiposo⁸⁹ son lipodistróficos de forma congénita y progresiva. Estos ratones presentan un impedimento en acumular grasa y acumulan ácidos grasos en otros tejidos distintos del adiposo, por lo que estos ratones desarrollan resistencia a la insulina que se asocia a un efecto de lipotoxicidad.

Aunque PPAR γ se expresa mayoritariamente en los adipocitos, PPAR γ también se encuentra en los macrófagos (Ricote, 1998^{106,107}; Marx, 1998¹⁰⁵). Se ha demostrado que los PPAR γ y PPAR β/δ participan en diversos aspectos del programa de activación de macrófagos desde un estado M1 a un estado M2, caracterizado por ser más dependiente de ácidos grasos^{90,91}. Los estudios del ratón *knockout* de PPAR γ en macrófagos, ratón que presenta resistencia a insulina, han demostrado que los macrófagos podrían ser células diana de gran importancia en la acción antidiabética de las TZDs⁹².

PPAR γ se expresa como tres transcritos que codifican dos proteínas diferentes: PPAR γ 1 y PPAR γ 2⁹³. PPAR γ 1 se expresa en diversos tejidos incluidos hígado y músculo, mientras que PPAR γ 2 se expresa mayoritariamente en tejido adiposo blanco y marrón en condiciones normales y más específicamente en adipocitos maduros. Diversos estudios en líneas celulares de adipocitos⁹⁴ y una mayor expresión en individuos obesos no diabéticos⁹⁵ señalaban la isoforma γ 2 de PPAR γ como la isoforma más adipogénica. Se han generado dos modelos de ratón diferentes con la misma deficiencia en la isoforma específica γ 2 de PPAR γ , el ratón PPAR γ 2 *knockout*^{96,97}. En el tejido adiposo blanco del ratón PPAR γ 2 *knockout*, la expresión de genes relacionados con adipogénesis está disminuida, y a pesar de que la masa lipídica total se mantiene en uno de los modelos, hay también una disminución de triglicéridos de cadena larga. Este efecto desencadena un aumento de otras especies lipídicas como triglicéridos de cadena corta, diacilgliceroles, fosfolípidos y ceramidas que podrían explicar el desarrollo de la resistencia a la insulina. Aunque estos datos sugieren que la isoforma PPAR γ 2 se requiere para el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina, estos ratones no han tenido un fenotipo metabólico obvio hasta que no ha sido cruzados con el ratón obeso ob/ob y obtenerse el doble *knockout* (POKO)⁹⁸. El ratón POKO presenta entre un 10 -20% más de masa grasa que el ratón control salvaje, pero tiene menos de la mitad de grasa que el ratón obeso ob/ob. A pesar de ser más delgado que el ratón obeso, el ratón POKO es resistente a la insulina desde muy temprana edad y desarrolla diabetes, presentando un fallo en la proliferación de la célula beta pancreática⁹⁹.

Se ha demostrado que la expresión de PPAR γ 2 es mayor en jóvenes que en individuos más viejos¹⁰⁰. La disminución en la expresión de PPAR γ en tejido adiposo durante el envejecimiento podría facilitar la acumulación de especies lipotóxicas en otros tejidos diferentes al tejido adiposo^{101,102} y llevar a resistencia a insulina y a una disfunción mitocondrial.

Por otro lado, también se han caracterizado pacientes con mutaciones en el receptor PPAR γ ¹⁰³. Individuos heterocigotos para la mutación dominante negativa en PPAR γ (P467L) presentan una reducción importante en la masa corporal y una resistencia a la insulina grave. El modelo de ratón de

la mutación humana P467L (que corresponde a la mutación P465L de ratón) se ha cruzado también con el ratón ob/ob¹⁰⁴. Este ratón tiene disminuida su masa corporal comparándolo con el ratón obeso ob/ob y disminuida su sensibilidad a la insulina. Ambos modelos, POKO y el dominante negativo para P465L, son modelos que muestran un aumento en su masa grasa corporal con respecto al ratón delgado, pero presentan menos tejido adiposo que el ratón obeso ob/ob. Dichos modelos de ratón, con una disminuida capacidad en la expansión de su tejido adiposo y más resistentes a la insulina que los ratones ob/ob, podrían ser comparados con pacientes que presentan un sobrepeso moderado y que presentan una mayor resistencia a la insulina que pacientes con mayor grado de obesidad. Ambos modelos pueden explicar el concepto de que una limitación genética en la expansión del tejido adiposo bajo condiciones de un balance energético positivo puede conducir a una resistencia a la insulina y a otras complicaciones metabólicas.

Conclusiones y perspectivas futuras

Cada vez existen más evidencias de cómo diversos procesos como la obesidad, la inflamación o el estrés oxidativo y de RE tienen un papel más importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Esta diversidad nos hace plantearnos que quizás no se pueda hablar de la etiología de la resistencia a insulina en singular, cabiendo esperar en un futuro que se describan más causas y/o mecanismos relacionados con esta circunstancia. El conocimiento de las diversas causas que generan resistencia a insulina y sus mecanismos e interrelaciones, nos puede llevar no sólo a poder precisar en cada paciente una etiología de forma más precisa, sino a la aplicación de una terapia más selectiva. Evidentemente, aunque ha sido mucho lo logrado en el conocimiento de los mecanismos de acción de la insulina y sus alteraciones, todavía parece más lo que nos queda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Jama*. 2001;286:1195–200.
2. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3574–8.
3. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391–406.
4. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38:320–3.
5. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010;42:579–89.

6. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42:937–48.
7. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet.* 2010;42:949–60.
8. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoecur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet.* 2009;41:157–9.
9. Scherag A, Dina C, Hinney A, Vatin V, Scherag S, Vogel CI, et al. Two new loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000916.
10. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41:18–24.
11. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009;41:25–34.
12. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 2008;118:2992–3002.
13. Ogawa W, Matozaki T, Kasuga M. Role of binding proteins to IRS-1 in insulin signalling. *Mol Cell Biochem.* 1998;182:13–22.
14. Accili D, Drago J, Lee EJ, Johnson MD, Cool MH, Salvatore P, et al. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat Genet.* 1996;12:106–9.
15. Joshi RL, Lamothe B, Cordonnier N, Mesbah K, Monthieux E, Jami J, et al. Targeted disruption of the insulin receptor gene in the mouse results in neonatal lethality. *Embo J.* 1996;15:1542–7.
16. Shirakami A, Toyonaga T, Tsuruzoe K, Shirohara T, Matsumoto K, Yoshizato K, et al. Heterozygous knockout of the IRS-1 gene in mice enhances obesity-linked insulin resistance: a possible model for the development of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2002;174:309–19.
17. Kriauciunas KM, Myers Jr MG, Kahn CR. Cellular compartmentalization in insulin action: altered signaling by a lipid-modified IRS-1. *Mol Cell Biol.* 2000;20:6849–59.
18. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414:799–806.
19. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag 3rd B, Johnson RS, et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature.* 1994;372:186–90.
20. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature.* 1994;372:182–6.
21. Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, Eto K, Yamauchi T, Suzuki R, et al. Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes.* 2000;49:1880–9.
22. Terauchi Y, Matsui J, Suzuki R, Kubota N, Komeda K, Aizawa S, et al. Impact of genetic background and ablation of IRS-3 on IRS-2 knockout mice. *J Biol Chem.* 2002.
23. Ueki K, Yballe CM, Brachmann SM, Vicent D, Watt JM, Kahn CR, et al. Increased insulin sensitivity in mice lacking p85beta subunit of phosphoinositide 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:419–24.
24. Fruman DA, Mauvais-Jarvis F, Pollard DA, Yballe CM, Brazil D, Bronson RT, et al. Hypoglycaemia, liver necrosis and perinatal death in mice lacking all isoforms of phosphoinositide 3-kinase p85 alpha. *Nat Genet.* 2000;26:379–82.
25. Mauvais-Jarvis F, Kulkarni RN, Kahn CR. Knockout models are useful tools to dissect the pathophysiology and genetics of insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:1–9.
26. Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q, Feng F, Birnbaum MJ. Akt1/PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem.* 2001;276:38349–52.
27. Stenbit AE, Tsao TS, Li J, Burcelin R, Geenen DL, Factor SM, et al. GLUT4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. *Nat Med.* 1997;3:1096–101.
28. Maier VH, Melvin DR, Lister CA, Chapman H, Gould GW, Murphy GJ. v- and t-SNARE protein expression in models of insulin resistance: normalization of glycemia by rosiglitazone treatment corrects overexpression of cellubrevin, vesicle-associated membrane protein-2, and syntaxin 4 in skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes.* 2000;49:618–25.
29. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91.
30. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27 Suppl 3:S49–52.
31. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science.* 2001;293:1673–7.
32. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796–808.
33. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2007;282:35279–92.
34. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:219–46.
35. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarh D, et al. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes Res.* 2005;13:1311–20.
36. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006;116:115–24.
37. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409–15.
38. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994;43:1271–8.
39. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420:333–6.
40. Konner AC, Bruning JC. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;22:16–23.
41. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;388:621–5.
42. Schaeffler A, Gross P, Buettner R, Bollheimer C, Buechler C, Neumeier M, et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. *Immunology.* 2009;126:233–45.
43. Senn JJ. Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes. *J Biol Chem.* 2006;281:26865–75.

44. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015–25.
45. Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P, Meka CS, Eagan P, Jenkinson CP, et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*. 2008;57:2595–602.
46. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2522–5.
47. Sanchez-Lasheras C, Konner AC, Bruning JC. Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31:4–15.
48. Sandoval D, Cota D, Seeley RJ. The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:513–35.
49. Escriba F, Gavete ML, Fermín Y, Pérez C, Gallardo N, Alvarez C, et al. Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity. *J Endocrinol*. 2007;194:131–41.
50. García-San Frutos M, Fernández-Agullo T, De Solís AJ, Andrés A, Arribas C, Carrascosa JM, et al. Impaired central insulin response in aged Wistar rats: role of adiposity. *Endocrinology*. 2007;148:5238–47.
51. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005;146:4192–9.
52. Posey KA, Clegg DJ, Printz RL, Byun J, Morton GJ, Vivekanandan-Giri A, et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E1003–12.
53. Plum L, Belgardt BF, Bruning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116:1761–6.
54. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*. 2008;135:61–73.
55. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab*. 2009;9:35–51.
56. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka TA, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem*. 2005;280:847–51.
57. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004;306:457–61.
58. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005;307:384–7.
59. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet*. 2003;34:267–73.
60. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140–2.
61. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2005;280:4617–26.
62. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52:1–8.
63. Bloch-Damti A, Potashnik R, Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Rudich A, et al. Differential effects of IRS1 phosphorylated on Ser307 or Ser632 in the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Diabetologia*. 2006;49:2463–73.
64. Frank GD, Eguchi S, Motley ED. The role of reactive oxygen species in insulin signaling in the vasculature. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:1053–61.
65. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res*. 2008;102:401–14.
66. Turner N, Heilbronn LK. Is mitochondrial dysfunction a cause of insulin resistance? *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:324–30.
67. Mogensen M, Sahlin K, Fernstrom M, Glintborg D, Vind BF, Beck-Nielsen H, et al. Mitochondrial respiration is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56:1592–9.
68. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8466–71.
69. Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Gaede PH, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, et al. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44:2220–6.
70. Hara K, Tobe K, Okada T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, et al. A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:740–3.
71. Meirhaeghe A, Crowley V, Lenaghan C, Lelliott C, Green K, Stewart A, et al. Characterization of the human, mouse and rat PGC1 beta (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 beta) gene in vitro and in vivo. *Biochem J*. 2003;373:155–65.
72. Lelliott CJ, Medina-Gomez G, Petrovic N, Kis A, Feldmann HM, Bjursell M, et al. Ablation of PGC-1 β results in defective mitochondrial activity, thermogenesis, hepatic function, and cardiac performance. *PLoS Biol*. 2006;4:e369.
73. Nagai Y, Yonemitsu S, Erion DM, Iwasaki T, Stark R, Weismann D, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9:252–64.
74. Kopecky J, Rossmeisl M, Hodny Z, Syrový I, Horakova M, Kolarova P. Reduction of dietary obesity in aP2-Ucp transgenic mice: mechanism and adipose tissue morphology. *Am J Physiol*. 1996;270:E776–86.
75. Clapham JC, Arch JR, Chapman H, Haynes A, Lister C, Moore GB, et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature*. 2000;406:415–8.
76. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144:5159–65.
77. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 4:S28–32.
78. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008;6:e237.
79. Vidal-Puig A, Unger RH. Special issue on lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:207–8.
80. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:212–7.
81. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8:731–7.
82. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2

- diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
83. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, et al. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E99–107.
 84. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003;26:557–62.
 85. Liu L, Zhang Y, Chen N, Shi X, Tsang B, Yu YH. Upregulation of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2007;117:1679–89.
 86. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;45:1366–74.
 87. Sewter C, Vidal-Puig A. PPARgamma and the thiazolidinediones: molecular basis for a treatment of “Syndrome X”? *Diabetes Obes Metab.* 2002;4:239–48.
 88. Koutnikova H, Cock TA, Watanabe M, Houten SM, Champy MF, Dierich A, et al. Compensation by the muscle limits the metabolic consequences of lipodystrophy in PPAR gamma hypomorphic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:14457–62.
 89. He W, Barak Y, Hevener A, Olson P, Liao D, Le J, et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:15712–7.
 90. Odegaard JI, Ricardo-González RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPAR-gamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007;447:1116–20.
 91. Odegaard JI, Ricardo-González RR, Red Eagle A, Vats D, Morel CR, Goforth MH, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2008;7:496–507.
 92. Hevener AL, Olefsky JM, Reichart D, Nguyen MT, Bandyopadhyay G, Leung HY, et al. Macrophage PPAR gamma is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2007;117:1658–69.
 93. Werman A, Hollenberg A, Solanes G, Bjorbaek C, Vidal-Puig AJ, Flier JS. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). Differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem.* 1997;272:20230–5.
 94. Ren D, Collingwood TN, Rebar EJ, Wolffe AP, Camp HS. PPARgamma knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPARgamma2 but not PPARgamma1 reactivates adipogenesis. *Genes Dev.* 2002;16:27–32.
 95. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jiménez-Linan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1997;99:2416–22.
 96. Medina-Gómez G, Virtue S, Lelliott C, Boiani R, Campbell M, Christodoulides C, et al. The link between nutritional status and insulin sensitivity is dependent on the adipocyte-specific peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 isoform. *Diabetes.* 2005;54:1706–16.
 97. Zhang J, Fu M, Cui T, Xiong C, Xu K, Zhong W, et al. Selective disruption of PPAR{gamma}2 impairs the development of adipose tissue and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:10703–8.
 98. Medina-Gómez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet.* 2007;3:e64.
 99. Medina-Gómez G, Yetukuri L, Velagapudi V, Campbell M, Blount M, Jiménez-Linan M, et al. Adaptation and failure of pancreatic beta cells in murine models with different degrees of metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2:582–92.
 100. Schipper BM, Marra KG, Zhang W, Donnenberg AD, Rubin JP. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg.* 2008;60:538–44.
 101. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr.* 2007;2:41–5.
 102. Tchkonina T, Pirtskhalava T, Thomou T, Cartwright MJ, Wise B, Karagiannides I, et al. Increased TNFalpha and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein with aging predispose preadipocytes to resist adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1810–9.
 103. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880–3.
 104. Gray SL, Nora ED, Grosse J, Manieri M, Stoeger T, Medina-Gómez G, et al. Leptin deficiency unmasks the deleterious effects of impaired peroxisome proliferator-activated receptor gamma function (P465L PPARgamma) in mice. *Diabetes.* 2006;55:2669–77.
 105. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol.* 1998;153:17–23.
 106. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:7614–9.
 107. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature.* 1998;391:79–82.