

El factor inhibidor de la migración de macrófagos y su relación con la obesidad y la diabetes.

*Ines Matia-García¹, Ulises de la Cruz-Mosso², José Francisco Muñoz-Valle²
e Isela Parra-Rojas¹.*

¹Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes, Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Chilpancingo, Guerrero.

²Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Jalisco, México.

Palabras clave: obesidad, factor inhibidor de la migración de macrófagos, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2.

Resumen. En diversos estudios se ha identificado que la obesidad y principalmente el aumento de adiposidad en la región abdominal, se asocia con inflamación de grado bajo, resistencia a la insulina (RI), homeostasis alterada de la glucosa y con sus comorbilidades tales como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la hipertensión, las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es una citocina proinflamatoria involucrada en enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Sin embargo, actualmente, se sugiere que el MIF está involucrado en el proceso inflamatorio que acompaña a la obesidad, así como en el control metabólico de las complicaciones asociadas a la obesidad. Los diferentes estudios muestran de manera consistente, el aumento en los niveles séricos del MIF en personas con obesidad, diabetes tipo 2 y en los diabéticos que presentan complicaciones microvasculares (la nefropatía, la retinopatía y el síndrome de pie diabético). La relación del MIF con la regulación del metabolismo de la glucosa y la apoptosis de las células β pancreáticas, así como la asociación de algunos polimorfismos funcionales en el promotor del gen del *MIF* con la obesidad y la diabetes. Esta revisión resume conocimientos basados en estudios clínicos y epidemiológicos sobre el papel del MIF en la obesidad y la diabetes tipo 2.

Macrophage migration inhibitory factor and its relationship with obesity and diabetes.

Invest Clin 2014; 55(3): 266 - 277

Keywords: Obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, macrophage migration inhibitory factor.

Abstract. Several studies have found that obesity and increased adiposity mainly in the abdominal region, are associated with low-grade inflammation, insulin resistance (IR), impaired glucose homeostasis and comorbidities such as type 2 diabetes mellitus (T2D) and cardiovascular disease. The macrophage migration inhibitory factor (MIF), is a proinflammatory cytokine involved in autoimmune and inflammatory diseases. However, currently it is suggested that MIF is involved in the inflammatory process associated with obesity and the metabolic control of the complications associated with obesity. Different studies show consistently, increased serum levels of MIF in subjects with obesity, type 2 diabetes and diabetics with microvascular complications (nephropathy, retinopathy and diabetic foot syndrome). The relationship of the MIF to the regulation of glucose metabolism and apoptosis of pancreatic β cells, and the association of some functional polymorphisms in the promoter of the *MIF* gene with obesity and diabetes. This review summarizes, the knowledge based on clinical and epidemiological studies on the role of MIF in obesity and type 2 diabetes.

Recibido: 15-01-2014. Aceptado: 21-03-2014.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, cuya prevalencia va en aumento a nivel mundial. Este incremento se puede atribuir a la disponibilidad y al consumo de alimentos con alto contenido de grasa, en combinación con un estilo de vida sedentario (1, 2). En consecuencia, existe un sustancial aumento en las comorbilidades relacionadas con la obesidad, entre las que se incluyen, la resistencia a la insulina (RI), la homeostasis alterada de la glucosa, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la hipertensión arterial, las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares (ECV) (3-6).

Actualmente, se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino activo,

que secreta mediadores importantes de la inflamación, tales como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la resistina, la interleucina-8 (IL-8), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), la interleucina 1- β (IL-1 β) y el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). La red de citocinas favorece la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (CRP), la haptoglobina y el fibrinógeno, que en conjunto contribuyen a un estado de inflamación crónica de grado bajo característico de la obesidad; además de que algunas de estas adipocinas se encuentran implicadas en el desarrollo de la RI y el síndrome metabólico (5, 7, 8).

El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) fue una de las primeras

citocinas proinflamatorias que se describió en 1966, como un factor soluble expresado por linfocitos T en respuesta a la hipersensibilidad tipo retardada y ejerce un efecto inhibitorio sobre la migración de los macrófagos *in vitro* (9, 10). Se han realizado estudios que demuestran que el MIF es un importante regulador de la respuesta inmune innata e inflamatoria (11). El MIF se produce por diferentes tipos de células y tejidos como, células T, macrófagos, monocitos, glándula pituitaria, fibroblastos, células endoteliales y adipocitos (12-14). Estimula la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias como son el TNF- α , el interferón gamma (IFN- γ), la IL-1 β , la IL-6, la interleucina-2 (IL-2) y la IL-8 y puede a su vez contraregular el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides (15-17). Se ha determinado que los niveles del MIF se encuentran incrementados en la artritis reumatoide (AR), la sepsis severa, la obesidad y la DMT2, siendo que estas enfermedades cursan con inflamación persistente de diferentes grados (18-21), es importante realizar estudios para tratar de dilucidar el papel del MIF en su desarrollo.

FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACIÓN DE MACRÓFAGOS Y OBESIDAD

La inflamación constituye una respuesta fisiológica del organismo ante las infecciones o heridas, que tiene como fin el restablecimiento de la homeostasis. En general, se considera que dicha respuesta es beneficiosa debido a que proporciona protección controlada contra las infecciones. La obesidad se acompaña de inflamación crónica de grado bajo, y hasta el momento no se le ha atribuido un efecto positivo (3, 22). La obesidad altera la función endocrina y metabólica del tejido adiposo y lo lleva a un incremento en la liberación de ácidos grasos, hormonas y moléculas proinflamatorias, así como a una infiltración de monoci-

tos que contribuyen a las complicaciones asociadas a la obesidad. En el 2003, dos estudios independientes demostraron que la expansión del tejido adiposo se acompaña por una infiltración progresiva de monocitos en el tejido adiposo (TA). Weisberg y col. y Xu y col. reportaron que el TA en ratones obesos presenta infiltración de monocitos, lo cual se puede atribuir a la muerte de las células grasas hipertróficas y/o a una hipersecreción por parte del TA de citocinas proinflamatorias, tales como MIF, IL-6, TNF- α , IL-1 β y MCP-1 (23, 24).

Los macrófagos son una fuente primaria del MIF *in vitro* e *in vivo* (25). El MIF se secreta en respuesta a estímulos inflamatorios como lipopolisacárido (LPS), TNF- α e IFN- γ (11, 25, 26). MIF puede actuar de manera autocrina y paracrina e inhibe el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides, al promover la secreción de una variedad de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-1 β , además de que inhibe a la citocina inmunomoduladora IL-10, lo que conlleva a la sobreexpresión del MIF y al desarrollo de un microambiente inflamatorio (11, 25-28). Roger y col., demostraron que los macrófagos MIF -/- tuvieron una baja respuesta al LPS, debido a la reducción en la actividad del NF- κ B y la producción del TNF- α (29). También se ha determinado que el MIF endógeno, regula la inmunidad innata a través de la sobre regulación de la expresión del receptor tipo toll 4 (TLR4), el receptor de IL-1 (IL-1R) y el receptor para TNF (TNFR) (29, 30). Además, el MIF disminuye la apoptosis dependiente de p53 lo que conlleva a un incremento de la vida media de los macrófagos activados, y por lo tanto a una amplificación de la respuesta inflamatoria (31). Debido a su funcionalidad y prominente papel en la biología de los macrófagos, así como su propiedad quimioatrayente (32), el MIF puede promover el reclutamiento de macrófagos y células T al tejido adiposo, por lo

que se ha implicado en la inflamación asociada a la obesidad y sus complicaciones metabólicas relacionadas.

Los adipocitos humanos y murinos, también secretan el MIF (13, 33). Los niveles de ARNm del MIF en células mononucleares de sangre periférica de pacientes obesos y los niveles séricos de MIF se encuentran incrementados en obesidad (19, 34). Alvehus y col. reportaron que la expresión del MIF fue mayor en tejido adiposo visceral humano, lo que sugiere que el MIF es sobre-regulado por la grasa intra-abdominal, metabólicamente perjudicial, así mismo observaron una asociación positiva entre el porcentaje de grasa corporal y la expresión de MIF en el tejido adiposo visceral, por lo que sugirieron que el MIF puede promover la acumulación de triglicéridos. Siendo posible que la alta expresión del MIF facilite el almacenamiento de grasa corporal en el depósito metabólicamente desfavorable (35). Saksida y col., mostraron aumento en la producción local y sistémica de MIF en ratones C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa, que se correlacionó con la ganancia de peso y el desarrollo de la intolerancia a la glucosa (36). Varios estudios indican que el MIF se encuentra posicionado en la parte superior de la cascada de señalización inflamatoria y que la deficiencia del MIF beneficia casi todas las condiciones con procesos inflamatorios; pero también reduce la capacidad de las células de producir TNF- α , IL-1, IL-6, interleucina-17 (IL-17) e interleucina-23 (IL-23) (37, 38). Particularmente, la deficiencia del MIF reduce el tamaño del adipocito y la inflamación del tejido adiposo, lo cual indica un papel crucial del MIF en la inflamación y disfunción metabólica del tejido adiposo asociado a la obesidad (39).

En un estudio para evaluar el efecto del ejercicio sobre la obesidad y la enfermedad de hígado graso no alcohólico, realizado en ratones y en cultivos de adipocitos

humanos, se encontró incremento en la expresión hepática de MIF, en los ratones que fueron sometidos a ejercicio. Los cultivos de hepatocitos humanos, que fueron sometidos a tratamiento con MIF, aumentaron la fosforilación de AMP activada por la proteína cinasa y la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, además de que aumentó la oxidación de los lípidos. Estos resultados sugieren que el ejercicio incrementa la expresión de MIF en el hígado y puede prevenir la esteatosis activando la vía AMPK (40).

Niveles séricos del Factor Inhibidor de Macrófagos en obesidad

Diversos estudios epidemiológicos relacionan los niveles sanguíneos del MIF con la obesidad. Dandona y col., reportaron una correlación entre los niveles séricos de MIF y el índice de masa corporal (IMC), encontrando que los individuos con obesidad con un IMC de $37,5 \pm 4,9$ kg/m² tienen concentraciones plasmáticas del MIF significativamente incrementadas ($2,8 \pm 2,0$ ng/mL), en comparación con los individuos de peso normal con un IMC de $22,6 \pm 3,4$ kg/m² (MIF: $1,2 \pm 0,6$ ng/mL) (19). Similarmente, los niveles séricos del MIF se encontraron incrementados en adolescentes con sobrepeso en comparación con los de peso normal (MIF; mediana: 964,6 pg/mL, rango intercuartil: 590,3-2019,46 vs. 562,7 pg/mL, rango intercuartil: 430,6-813,76), y estos se correlacionaron positivamente con marcadores de inflamación y obesidad (34). Se ha demostrado que en la obesidad, la expresión del ARNm del MIF está sobre-regulada en 60% de las células mononucleares de sangre periférica y que el aumento en los niveles séricos y el ARNm del MIF en estas células se asocian con el IMC, ácidos grasos libres y la tolerancia disminuida a la glucosa (13, 18, 19, 41).

También se ha determinado el efecto de algunos medicamentos y de la reducción de peso corporal sobre los niveles sanguí-

neos del MIF. El tratamiento con la metformina, un fármaco anti-diabetes, disminuye las concentraciones plasmáticas del MIF de $2,3 \pm 1,4$ a $1,6 \pm 1,2$ ng/mL, en individuos con obesidad después de una intervención de 6 semanas. Después de retirar el tratamiento, los niveles del MIF regresaron a su valor inicial, lo cual indica un efecto dependiente de la metformina (19). Además, mediante un programa de pérdida de peso en personas con obesidad mórbida (IMC $43,0 \pm 8,6$ kg/m²) lograron reducir 14,4 kg de su peso corporal, y esto se asoció con una disminución en los niveles séricos del MIF y una mejoría de la función de las células β pancreáticas (42). En otro programa de pérdida de peso, se logró una reducción de peso de 4,4 kg, con una disminución del 67% en los niveles circulantes del MIF (43).

En un estudio realizado en indios Pima con obesidad y tolerancia normal a la glucosa, se observó que el tamaño de las células del tejido adiposo subcutáneo abdominal se asoció con las concentraciones de ARNm del MIF, en adipocitos y preadipocitos; además de que el incremento en los niveles de ARNm del MIF de ambos tipos de células se asoció con aumento en las concentraciones de insulina y glucosa plasmática, y con disminución de la acción de la insulina hepática y periférica (44).

Actualmente, existen numerosos estudios sobre genes asociados con el desarrollo de enfermedades poligénicas, como la obesidad, la diabetes, la artritis reumatoide, y la enfermedad cardiovascular, entre otras. Sin embargo, no ha sido posible identificar consistentemente a los genes o variantes de los mismos que se asocian con el riesgo o susceptibilidad para estas patologías. Aunque existen pocos estudios de asociación con el gen del *MIF*, se ha determinado la relación del polimorfismo funcional rs5844572 (-794 [CATT]_{5,8}) en la región promotora de este gen con varias enfermedades, particularmente el tetranucleótido

repetido localizado en la posición -794 se ha estudiado en población japonesa, encontrando que los alelos 6-, 7- y 8-CATT se asocian con la obesidad (45), pero aún no se conoce su relación con los niveles de la proteína.

FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACIÓN DE MACRÓFAGOS Y DIABETES

Estudios epidemiológicos sugieren una relación entre el MIF y la homeostasis de la glucosa. Algunos investigadores se han enfocado a estudiar si el MIF es un factor causal de la desregulación del metabolismo de la glucosa, al afectar la producción de la insulina en las células β pancreáticas y/o en las células blanco de la insulina.

Papel del Factor Inhibidor de Macrófagos en el metabolismo de la glucosa

En estudios realizados *in vitro*, Waeber y col., mostraron la primera evidencia del papel del MIF en el metabolismo de la glucosa, encontrando que el MIF se produce en las células β pancreáticas y se localiza con la insulina en los gránulos secretores. La producción del MIF fue dependiente de la glucosa, regulando la liberación de la insulina de manera autocrina. Además, se observó que mediante la inmunoneutralización del MIF se disminuye la secreción de insulina inducida por la glucosa, en contraste a la exposición de MIF recombinante exógeno, que potenció la liberación de la insulina de los islotes pancreáticos (46). En estos estudios se sugiere que una disminución progresiva de la secreción del MIF dentro de los islotes de Langerhans, puede contribuir a la disfunción de las células β , a la disminución en la secreción de insulina y al incremento a nivel sistémico del MIF asociado con DMT2, lo cual puede representar un mecanismo fisiopatológico compensatorio para mejorar este defecto (46). Church y col., reportaron resultados similares en per-

sonas con obesidad que se sometieron a un programa de pérdida de peso, en este estudio se encontró que el incremento del MIF se asoció con disminución de la función de las células β en personas con hiperglucemia en ayuno, lo que apoya la hipótesis de que la acción disminuida de MIF en los islotes de Langerhans, puede contribuir a la disfunción de las células β en individuos con prediabetes. Esto se fortalece con el hallazgo en personas que tenían disminución sustancial en los niveles del MIF, que también presentaron aumento de la insulina plasmática, en comparación con los individuos que tuvieron un cambio mínimo en los niveles del MIF (42).

También se ha demostrado que MIF recombinante aumenta la apoptosis de los islotes pancreáticos tras la exposición a ácido palmítico o glucosa. El MIF potencia la disminución de la función de las células de los islotes inducida por nutrientes, según lo revelado por una menor tasa de oxidación de la glucosa, el contenido de ATP, y la despolarización de la membrana mitocondrial, favoreciendo la apoptosis mitocondrial. Los investigadores proponen que el silenciamiento del MIF puede mantener la integridad del páncreas endocrino (47).

En infecciones microbianas agudas, se puede inducir la respuesta inflamatoria sistémica del huésped, que frecuentemente se asocia con el incremento del catabolismo de la glucosa. La hiperglucemia transitoria y la RI normalmente ocurren primero, pero esto puede ser seguido por un estado persistente de la producción de lactato y acidosis metabólica, la disminución del glucógeno y la hipoglucemia (48). Benigni y col., reportaron en miotubos del músculo esquelético de la rata, que la administración de un anticuerpo anti-MIF suprimió la hipoglucemia inducida por el TNF- α e incrementó la síntesis de la fructosa 2,6-bifosfato, lo cual incrementa la glucólisis en las células del músculo esquelético. Esto sugiere que

los niveles séricos de MIF pueden incrementar la disposición de glucosa en el músculo esquelético. Así, el anticuerpo anti-MIF previene estos efectos en ratones TNF- α ^{-/-} a los que se les administró endotoxina bacteriana, lo cual confirma la contribución del MIF a los cambios metabólicos inducidos por la inflamación (48).

Por otra parte, se ha demostrado *in vitro*, que la glucosa y la insulina regulan la expresión de MIF en adipocitos (7). El tratamiento de adipocitos 3T3-L1 con el TNF- α induce la secreción del MIF, sugiriendo que el TNF- α puede regular la producción de MIF en un ciclo de retroalimentación positiva durante la obesidad (49, 50). *In vivo*, los ratones MIF^{-/-} fueron hipo-respondedores a la administración del TNF- α y tuvieron normoglucemia comparado con los ratones control, lo cual indica que el MIF se requiere para la acción del TNF- α . Además, en los adipocitos tratados con el MIF recombinante, se ha demostrado que MIF regula el transporte de la glucosa mediado por la insulina y la transducción de señales del receptor de insulina. Del mismo modo, en respuesta al estrés inflamatorio, ratones MIF^{-/-} muestran una notable mejora en la captación de glucosa por el tejido adiposo comparado con la de los ratones control (51). Consistentemente, algunos estudios sugieren que el MIF afecta la homeostasis de la glucosa directa o indirectamente a través de la regulación del TNF- α . En otro estudio, encontraron que los ratones MIF^{-/-} producen menos IL-6, TNF- α e IL-1 β en comparación con los MIF^{+/+}, lo que sugiere que el MIF puede contribuir a la patogénesis de la DMT2 al inducir la producción de citocinas proinflamatorias y/o al modular la función de los adipocitos (15). Aunque en otro estudio no se observó ningún efecto, cuando los ratones deficientes del MIF (MIF^{-/-}) y sus controles (MIF WT), fueron alimentados con una dieta alta en grasa, no se encontró diferencia en la ganancia

de peso o de tejido adiposo en los dos grupos de ratones, pero ambos grupos presentaron tolerancia disminuida a la glucosa y aumento en los niveles sanguíneos de insulina en ayuno (52).

Niveles séricos del Factor Inhibidor de Macrófagos en diabetes

La DMT2 es una enfermedad heterogénea caracterizada por la hiperglucemia que resulta del desarrollo progresivo de la RI acompañada por defectos en la secreción de insulina (53). Además de la predisposición genética, el riesgo de desarrollar la DMT2 aumenta con la edad, la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y la falta de actividad física (54). En varios estudios epidemiológicos, se ha observado una relación del MIF con el desarrollo de RI y DMT2 (18, 55-57).

En personas con DMT2, se ha encontrado aumento en los niveles séricos del MIF (20.7 ± 13.3 ng/mL), en comparación con los controles no diabéticos (5.2 ± 3.0 ng/mL) (55). Se conoce que los indios Pima americanos, presentan una alta incidencia de DMT2, por lo que Vozarova y col., hicieron un estudio para conocer la influencia racial sobre los niveles sanguíneos del MIF, encontrando un aumento en los niveles del MIF en los indios Pima no diabéticos, en comparación con los caucásicos no diabéticos, determinando que este incremento se asocia con la alteración en la acción de la insulina, lo que apoya la idea de la asociación entre el MIF y la susceptibilidad para la RI y la DMT2 (18). En un estudio realizado por Herder y col., reportaron incremento significativo de los niveles del MIF, de la proteína C reactiva (CRP) y de la IL-6 en individuos con tolerancia disminuida a la glucosa y DMT2, comparado con los controles con normoglucemia. La asociación entre los niveles del MIF y la tolerancia disminuida a la glucosa y la DMT2 fue independiente de los otros marcadores inflama-

torios. A diferencia de la CRP y de la IL-6, hubo un incremento en los niveles séricos del MIF en el grupo con DMT2 con respecto al grupo con tolerancia disminuida a la glucosa, lo que sugiere que el incremento en los niveles del MIF precede al inicio de la DMT2 (56).

Además de los estudios que se han realizado sobre los niveles del MIF en la etiología de la DMT2, también se han analizado algunos polimorfismos en el gen del *MIF* con la susceptibilidad para desarrollar esta enfermedad. En el estudio MONICA/KORA, se analizaron 4 polimorfismos en el gen del *MIF* (rs755622, rs2070766, rs2070767 y rs1007888) y su relación con los niveles séricos de la proteína y el riesgo de desarrollar la DMT2. En este estudio se observó que el alelo C del polimorfismo rs1007888 se asoció con el incremento en los niveles séricos del MIF, mientras que el genotipo CC del mismo polimorfismo se correlacionó con la DMT2 en mujeres (57). Sin embargo, la asociación entre los niveles incrementados del MIF y la incidencia de la DMT2 fue significativamente más alta en las mujeres con obesidad, en comparación con las de peso normal. La relación triangular entre los genotipos, niveles séricos del MIF y la incidencia de la DMT2 en mujeres, sugiere que el MIF puede tener un papel causal en la etiología de la DMT2 y que el aumento en sus niveles circulantes puede conferir mayor susceptibilidad para la enfermedad (57). Aunado a estas variaciones genéticas, la diferencia entre género puede reflejar la influencia de las hormonas sexuales sobre el MIF a nivel transcripcional. Se ha observado que los estrógenos pueden regular la producción del MIF en monocitos y macrófagos de ratones y humanos, mediante la regulación transcripcional del factor nuclear κ B (58). Recientemente, el polimorfismo rs1007888 también se asoció con una mayor susceptibilidad para la diabetes mellitus gestacional y el síndrome metabólico post-

parto (59). Un aumento en los niveles del MIF o de su receptor de superficie celular CD74, se han encontrado en diabéticos que presentan complicaciones microvasculares, como la nefropatía (55, 60), la retinopatía (55, 61, 62) y el síndrome de pie diabético (63).

En un estudio previo, realizado en la población del Occidente de México, se analizó la asociación de los polimorfismos funcionales rs5844572 (-794CATT_{5,8}) y rs755622 (-173G/C) con la artritis reumatoide (AR) y con los niveles séricos del MIF. Se encontró aumento en los niveles del MIF en los pacientes con AR en comparación con los controles. También, se observó asociación de los alelos de alta expresión -794CATT₇ y -173C en el gen del *MIF* con el inicio temprano de la AR y con la actividad clínica de la enfermedad. Además, ambos alelos presentaron un fuerte desequilibrio de ligamento (LD= 0,87, p <0,001) en la población mexicana, lo cual indica que estos alelos son segregados en bloque de una generación a otra y podrían conferir un riesgo similar (21, 64). Lo que sugiere que la proteína y el gen del *MIF* pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la AR. Por otra parte, Vera y Meyer-Siegler, hicieron un meta-análisis sobre los estudios relacionados con el cáncer y el polimorfismo rs755622 (-173G/C) en el gen del *MIF*, y reportaron que el alelo -173C se asoció con alto riesgo para desarrollar cáncer, particularmente con tumores sólidos (OR= 1,89, IC95% 1,5-3,11, p=0,012) (65). Ambos polimorfismos funcionales en el promotor del gen del *MIF*, también se han relacionado con obesidad y diabetes (45, 57, 59).

La evidencia de los estudios epidemiológicos, básicos y clínicos muestran una relación del MIF con la obesidad, la desregulación del metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2; lo cual sugiere un papel fisiopatológico impor-

tante del MIF y su contribución en el desarrollo de la inflamación crónica en la obesidad y su papel como probable blanco terapéutico, para reducir el estado inflamatorio en la obesidad y sus comorbilidades. También, se considera importante continuar realizando estudios de asociación de los polimorfismos en el gen del *MIF*, con las enfermedades que tienen como mecanismo fisiopatológico la inflamación; ya que se ha mostrado en algunas poblaciones que los polimorfismos rs5844572 y rs755622 pueden conferir mayor susceptibilidad para la obesidad, la diabetes y la artritis reumatoide. Sin embargo, aún no es claro si el incremento en los niveles del MIF lleva a la desregulación del metabolismo de la glucosa, la resistencia a insulina y la diabetes tipo 2, o si es un efecto secundario de la misma enfermedad, por lo que son necesarios más estudios para demostrar la participación del MIF en diferentes contextos fisiopatológicos.

AGRADECIMIENTOS

IMG es becaria CONACyT para estudios de Doctorado (No. 333936). Se recibió apoyo del Programa de Fortalecimiento Académico del Posgrado de Alta Calidad (I010/455/2013 C-677/2013).

REFERENCIAS

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, Mepheron K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804-814.
2. Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol* 2013; 4: 1-14.
3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
4. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E,

- Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardio-metabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-1049.
5. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med* 2009; 8: 55-60.
 6. Kleemann R, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: critical role in obesity, insulin resistance, and associated comorbidities. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 1-7.
 7. Sakaue S, Nishihira J, Hirokawa J, Yoshimura H, Honda T, Aoki K, Tagami S, Kawakami Y. Regulation of macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression by glucose and insulin in adipocytes in vitro. *Mol Med* 1999; 5: 361-371.
 8. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-2117.
 9. David JR. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56: 72-77.
 10. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 1966; 153: 80-82.
 11. Calandra T, Rogier T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 791-800.
 12. Donn R, Ray DW. Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key neuroendocrine molecule. *J Endocrinol* 2004; 182: 1-9.
 13. Skurk T, Herder C, Kraft I, Muller-Scholze S, Hauner H, Kolb H. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1006-1011.
 14. Grieb G, Merk M, Bernhagen J, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker. *Drug News Perspect* 2010; 23: 257-264.
 15. Sanchez-Zamora Y, Terrazas LI, Vilches-Flores A, Leal E, Juárez I, Whitacre C, Kitheart A, Pruitt J, Sielecki T, Satoskar AR, Rodríguez-Sosa M. Macrophage migration inhibitory factor is a therapeutic target in treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FASEB J* 2010; 24: 2583-2590.
 16. Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, Cerami A, Bucala R. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995; 377: 68-71.
 17. Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 1267-1280.
 18. Vozarova B, Stefan N, Hanson R, Lindsay RS, Bogardus C, Tataranni PA, Metz C, Bucala R. Plasma concentrations of macrophage migration inhibitory factor are elevated in Pima Indians compared to Caucasians and are associated with insulin resistance. *Diabetologia* 2002; 45: 1739-1741.
 19. Dandona P, Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tripathy C, Hofmeyer D, Chaudhuri A. Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5043-5047.
 20. Lehmann LE, Book M, Hartmann W, Weber SU, Schewe JC, Klaschik S, Hoeft A, Stuber F. A MIF haplotype is associated with the outcome of patients with severe sepsis: a case control study. *J Transl Med* 2009; 7: 100.
 21. Llamas-covarrubias MA, Valle Y, Navarro-Hernández RE, Guzmán-Guzmán IP, Ramírez-Dueñas MG, Rangel-Villalobos H, Estrada-Chavez C, Muñoz-Valle JF. Serum levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with rheumatoid arthritis course. *Rheumatol Int* 2011; 32: 2307-2311.
 22. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-435.
 23. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage

- accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
24. **Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H.** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.
 25. **Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R.** The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1994; 179: 1895-1902.
 26. **Baugh JA, Bucala R.** Macrophage migration inhibitory factor. *Crit Care Med* 2002; 30: 27-35.
 27. **Lue H, Thiele M, Franz J, Dahl E, Speckgens S, Leng L, Fingerle-Rowson G, Bucala R, Lüscher B, Bernhagen J.** Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival by activation of the Akt pathway and role for CSN5/JAB1 in the control of autocrine MIF activity. *Oncogene* 2007; 26: 5046-5059.
 28. **Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM.** Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 622-633.
 29. **Roger T, David J, Glauser MP, Calandra T.** MIF regulates innate immune responses through modulation of Toll-like receptor 4. *Nature* 2001; 414: 920-924.
 30. **Toh ML, Aeberli D, Lacey D, Yang Y, Santos LL, Clarkson M, Sharma L, Clyne C, Morand EF.** Regulation of IL-1 and TNF receptor expression and function by endogenous macrophage migration inhibitory factor. *J Immunol* 2006; 177: 4818-4825.
 31. **Mitchell RA, Liao H, Chesney J, Fingerle-Rowson G, Baugh J, David J, Bucala R.** Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 345-350.
 32. **Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory JL, Zerneck A, Koenen RR, Dewor M, Georgiev I, Schober A, Leng L, Kooistra T, Fingerle-Rowson G, Ghezzi P, Kleemann R, McColl SR, Bucala R, Hickey MJ, Weber C.** MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med* 2007; 13: 587-596.
 33. **Hirokawa J, Sakaue S, Tagami S, Kawakami Y, Sakai M, Nishi S, Nishihira J.** Identification of macrophage migration inhibitory factor in adipose tissue and its induction by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 94-98.
 34. **Kamchybekov U, Figulla HR, Gerdes N, Jung C.** Macrophage migration inhibitory factor is elevated in obese adolescents. *Arch Physiol Biochem* 2012; 118: 204-209.
 35. **Alvehus M, Burén J, Sjöström M, Goedecke J, Olsson T.** The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile. *Obesity* 2010; 18: 879-883.
 36. **Saksida T, Stosic-Grujicic S, Timotijevic G, Sandler S, Stojanovic I.** Macrophage migration inhibitory factor deficiency protects pancreatic islets from palmitic acid-induced apoptosis. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 688-698.
 37. **Cvetkovic I, Stosic-Grujicic S.** Neutralization of macrophage migration inhibitory factor-novel approach for the treatment of immunoinflammatory disorders. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1527-1534.
 38. **Stosic-Grujicic S, Stojanovic I, Nicoletti F.** MIF in autoimmunity and novel therapeutic approaches. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 244-249.
 39. **Verschuren L, Kooistra T, Bernhagen J, Voshol PJ, Ouwens DM, van Erk M, de Vries-van der Weij J, Leng L, van Bockel JH, van Dijk KW, Fingerle-Rowson G, Bucala R, Kleemann R.** MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease. *Circ Res* 2009; 105: 99-107.
 40. **Moon HY, Song P, Choi CS, Ryu SH, Suh PG.** Involvement of exercise-induced macrophage migration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease. *J Endocrinol* 2013; 218: 339-348.

41. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 2004; 110: 1564-1571.
42. Church TS, Willis MS, Priest EL, Lamonte MJ, Earnest CP, Wilkinson WJ, Wilson DA, Giroir BP. Obesity, macrophage migration inhibitory factor, and weight loss. *Int J Obes* 2005; 29: 675-681.
43. Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN, Lang HF, Wu CS, Wan CJ, Lee IT. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity* 2008; 16: 1033-1038.
44. Koska J, Stefan N, Dubois S, Trinidad C, Considine RV, Funahashi T, Bunt JC, Ravussin E, Permana PA. mRNA concentrations of MIF in subcutaneous abdominal adipose cells are associated with adipocyte size and insulin action. *Int J Obes* 2009; 33: 842-850.
45. Sakaue S, Ishimaru S, Hizawa N, Ohtsuka Y, Tsujino I, Honda T, Suzuki J, Kawakami Y, Nishihira J, Nishimura M. Promoter polymorphism in the macrophage migration inhibitory factor gene is associated with obesity. *Int J Obes* 2006; 30: 238-242.
46. Waeber G, Calandra T, Roduit R, Haefliger JA, Bonny C, Thompson N, Thorens B, Temler E, Meinhardt A, Bacher M, Metz CN, Nicod P, Bucala R. Insulin secretion is regulated by the glucose-dependent production of islet beta cell macrophage migration inhibitory factor. *Proc Natl Acad Sci USA*; 94: 4782-4787.
47. Stojanovic I, Saksida T, Timotijevic G, Sandler S, Stosic-Grujicic S. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) enhances palmitic acid- and glucose-induced murine beta cell dysfunction and destruction in vitro. *Growth Factors* 2012; 30: 385-393.
48. Benigni F, Atsumi T, Calandra T, Metz C, Echtenacher B, Peng T, Bucala R. The proinflammatory mediator macrophage migration inhibitory factor induces glucose catabolism in muscle. *J Clin Invest* 2000; 106: 1291-1300.
49. Hirokawa J, Sakaue S, Tagami S, Kawakami Y, Sakai M, Nishi S, Nishihira J. Identification of macrophage migration inhibitory factor in adipose tissue and its induction by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 94-98.
50. Hirokawa J, Sakaue S, Furuya Y, Ishii J, Hasegawa A, Tagami S, Kawakami Y, Sakai M, Nishi S, Nishihira J. Tumor necrosis factor-alpha regulates the gene expression of macrophage migration inhibitory factor through tyrosine kinase-dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Biochem* 1998; 123: 733-739.
51. Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, Hong EG, Mitchell RA, Metz C, Niwa H, Takeuchi J, Onodera S, Umino T, Yoshioka N, Koike T, Kim JK, Bucala R. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *J Immunol* 2007; 179: 5399-5406.
52. Conine SJ, Cross JV. MIF deficiency does not alter glucose homeostasis or adipose tissue inflammatory cell infiltrates during diet-induced obesity. *Obesity* 2014; 22: 418-425.
53. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeflen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346.
54. Saksida T, Stošić-Grujičić S, Stojanović I. The role of macrophage migration inhibitory factor in obesity-associated type 2 diabetes in mice. *Arch Biol Sci* 2013; 65: 499-505.
55. Yabunaka N, Nishihira J, Mizue Y, Tsuji M, Kumagai M, Ohtsuka Y, Imamura M, Asaka M. Elevated serum content of macrophage migration inhibitory factor in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 256-258.
56. Herder C, Kolb H, Koenig W, Haastert B, Müller-Scholze S, Rathmann W, Holle R, Thorand B, Wichmann HE. Association of systemic concentrations of macrophage migration inhibitory factor with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Re-

- search in the Region of Augsburg, Survey 4 (KORA S4). *Diabetes Care* 2006; 29: 368-371.
57. Herder C, Klopp N, Baumert J, Müller M, Khuseyinova N, Meisinger C, Martin S, Illig T, Koenig W, Thorand B. Effect of macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene variants and MIF serum concentrations on the risk of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984-2002. *Diabetologia* 2008; 51: 276-284.
 58. Hardman MJ, Waite A, Zeef L, Burow M, Nakayama T, Asheroft GS. Macrophage migration inhibitory factor: a central regulator of wound healing. *Am J Pathol* 2005; 167: 1561-1574.
 59. Aslani S, Hossein-nezhad A, Maghbooli Z, Mirzaei K, Karimi F. Genetic variation in macrophage migration inhibitory factor associated with gestational diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011; 43: 557-561.
 60. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ihalmo P, Lassila M, Holthofer H, Mezzano S, Aros C, Groop PH, Saleem MA, Mathieson PW, Langham R, Kretzler M, Nair V, Lemley KV, Nelson RG, Mervaala E, Mattinzoli D, Rastaldi MP, Ruiz-Ortega M, Martin-Ventura JL, Egido J, Ortiz A. The MIF receptor CD74 in diabetic podocyte injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 353-362.
 61. Mitamura Y, Takeuchi S, Matsuda A, Tagawa Y, Mizue Y, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 636-639.
 62. Tashimo A, Mitamura Y, Nagai S, Nakamura Y, Ohtsuka K, Mizue Y, Nishihira J. Aqueous levels of macrophage migration inhibitory factor and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2004; 21: 1292-1297.
 63. Weigelt C, Rose B, Poschen U, Ziegler D, Friese G, Kempf K, Koenig W, Martin S, Herder C. Immune mediators in patients with acute diabetic foot syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 1491-1496.
 64. Llamas-Covarrubias MA, Valle Y, Bucala R, Navarro-Hernández RE, Palafox-Sánchez CA, Padilla-Gutiérrez JR, Parra-Rojas I, Bernard-Medina AG, Reyes-Castillo Z, Muñoz-Valle JF. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): genetic evidence for participation in early onset and early stage rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2013; 61: 759-765.
 65. Vera PL, Meyer-Siegler KL. Association between macrophage migration inhibitory factor promoter region polymorphism (-173 G/C) and cancer: a meta-analysis. *BMC Res Notes* 2011; 4: 395.