

INFLAMACIÓN E INSULINORRESISTENCIA EN TEJIDOS INSULINO-DEPENDIENTES.

Andreina Fernández-Ramírez¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejía-Montilla¹, Eduardo Reyna-Villasmi².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 55-62.

RESUMEN

En la vida moderna, caracterizada por dietas elevadas en carbohidratos y grasas y bajos niveles de actividad física, se ha fomentado la obesidad a nivel mundial, lo que no solo tiene repercusiones en la estética y calidad de vida, sino que también induce una inflamación crónica. Esta inflamación juega un papel crucial en la progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Afecta directamente al páncreas, perjudicando la función de las células beta, que son responsables de la producción de insulina. Asimismo, la inflamación se extiende al hígado y al tejido muscular esquelético, contribuyendo a la resistencia a la insulina, lo que dificulta la capacidad del organismo para utilizar eficazmente esta hormona vital. La activación de vías proinflamatorias y el estrés oxidativo agravan la situación al promover una producción constante de citoquinas proinflamatorias que perpetúan este estado y alteran la sensibilidad a la insulina en varios tejidos. La inflamación crónica podría ser un factor clave en la insulinoresistencia y en el surgimiento de complicaciones metabólicas. El objetivo de esta revisión fue investigar los mecanismos moleculares en la interacción entre inflamación e insulinoresistencia en tejidos dependientes de la insulina.

Palabras claves: Inflamación; insulinoresistencia; diabetes mellitus tipo 2; obesidad.

INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE IN INSULIN-DEPENDENT TISSUES.

ABSTRACT

In modern life, characterized by diets high in carbohydrates and fats and low levels of physical activity, obesity has been promoted worldwide, which not only has repercussions on aesthetics and quality of life but also induces chronic inflammation. This inflammation plays a crucial role in the progression to type 2 diabetes mellitus and its complications. It directly affects the pancreas, impairing the function of beta cells, which are responsible for insulin production. Likewise, inflammation spreads to the liver and skeletal muscle tissue, contributing to insulin resistance, which hinders the body's ability to effectively utilize this vital hormone. Activation of proinflammatory pathways and oxidative stress exacerbate the situation by promoting a constant production of proinflammatory cytokines that perpetuate this state and alter insulin sensitivity in various tissues. Chronic inflammation could be a key factor in insulin resistance and in the emergence of metabolic complications. The aim of the review was to investigate the molecular mechanisms in the interaction between inflammation and insulin resistance in insulin-dependent tissues.

Keywords: Inflammation; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; obesity.

Artículo recibido en: noviembre 2024. Aceptado para publicación en: abril 2025.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El estilo de vida moderno, caracterizado por una dieta rica en carbohidratos y grasas y un bajo nivel de actividad física, promueve la obesidad. Esta condición, a su vez, induce una inflamación subclínica de bajo grado^{1,2}. La evidencia clínica y experimental sugiere que esta inflamación crónica desempeña un papel central en la transición de la obesidad a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones, como la nefropatía diabética y la enfermedad hepática grasa no alcohólica³⁻⁵. Si bien la relación entre la inflamación y la DM2 es clara, aún persisten interrogantes sobre los mecanismos moleculares subyacentes. En particular, se desconoce si la inflamación es causa o consecuencia de la DM2, y cómo interactúan las diferentes células del sistema inmunitario en este proceso^{6,7}.

El reconocimiento del papel del sistema inmunitario en la patogénesis de la DM2 sigue un patrón común en la ciencia: tras el descubrimiento fundamental de la inflamación como factor clave en la insulino-resistencia (IR), se generó gran expectativa sobre el potencial terapéutico de los antiinflamatorios, sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos con estos fármacos fueron decepcionantes, frenando el desarrollo de estrategias antiinflamatorias para tratar la DM2⁸. Estos resultados inesperados plantearon interrogantes sobre la complejidad de la interacción entre inflamación y metabolismo, y subrayaron la necesidad de enfoques más específicos y personalizados. Resolver estas cuestiones es fundamental para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para la DM2. El objetivo de esta revisión fue investigar los mecanismos moleculares en la interacción entre inflamación e IR en tejidos insulino-dependientes.

INFLAMACIÓN Y TEJIDOS INSULINO-DEPENDIENTES.

La obesidad induce cambios significativos en la fisiología de los tejidos insulino-dependientes, como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, a través de alteraciones moleculares en

las células inmunes. En este contexto, la acumulación de tejido adiposo lleva a la polarización de macrófagos hacia un estado proinflamatorio, que libera citoquinas inflamatorias. Estas sustancias afectan la sensibilidad a la insulina en los tejidos, promoviendo la resistencia a la insulina, una condición crítica en el desarrollo de la DM2. El estado inflamatorio que se desarrolla a nivel celular y molecular forma un ciclo autoalimentado. La inflamación desempeña un papel crucial en la alteración del funcionamiento de las células inmunes de los tejidos insulino-dependientes, como el páncreas, el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (figura 1). La inflamación crónica afecta directamente la función de los tejidos insulino-dependientes, aumentando la probabilidad de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares⁶⁻⁸.

Páncreas.

El páncreas, como órgano productor de insulina, es el foco central en el estudio de la DM2. Además de la inflamación sistémica asociada a la obesidad y la DM2, se observa una inflamación local en el páncreas caracterizada por el reclutamiento de monocitos desde la circulación y la activación de los macrófagos residentes en los islotes de Langerhans^{9,10}. Los ácidos grasos libres, abundantes en condiciones de obesidad e hiperlipidemia, actúan como señales de alerta al unirse a receptores tipo Toll 4, que desencadenan una cascada de señalización que promueven la expresión de quimiocinas y la atracción de diversas células inmunitarias, incluyendo monocitos, linfocitos B CD20+, linfocitos T CD8+ y células linfoides innatas¹¹⁻¹³. Esta infiltración inmunitaria y la consiguiente producción de mediadores inflamatorios crean un microambiente hostil en los islotes, sometiendo a las células beta a un estrés crónico que contribuye a la progresión de la DM2.

El análisis de los mecanismos intracelulares de acción de la interleucina (IL)-1 β sobre las células de los islotes pancreáticos revela una predominancia de las clásicas vías de señalización proinflamatoria. Tanto la activación de los receptores tipo Toll como la acción directa de la IL-1 β convergen en la vía de factor nuclear

potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB), estimulando la producción de diversas citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa [FNTα]), perpetuando así el proceso inflamatorio por mecanismos autocrinos y paracrinos¹⁹. Además, el estrés del retículo endoplásmico, común en condiciones de hiperinsulinemia, puede activar NF-κB, amplificando aún más la respuesta inflamatoria²⁰. Paralelamente, la activación de la vía de las cinasas C-Jun N-terminal (JNK1/2), inducida por las citoquinas proinflamatorias o por el estrés del retículo endoplásmico, contribuye a la disfunción de las células β al inhibir la señalización de insulina a través de la fosforilación del sustrato de receptor de insulina-1/2 y la supresión de la vía de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), esencial para la síntesis y secreción de insulina²¹. Finalmente, el IL-1β induce la expresión de sintasa inducible de óxido nítrico, lo que eleva las concentraciones

de óxido nítrico, un potente mediador inflamatorio que altera la función mitocondrial, aumenta la producción de especies reactivas del oxígeno y contribuye a la apoptosis de las células β^{22,23}.

Hígado.

La interacción entre la IR y la inflamación adquiere especial relevancia en el contexto del hígado, órgano central en la regulación del metabolismo sistémico. Además de su función metabólica, el hígado desempeña un papel inmunológico crucial, neutralizando toxinas y patógenos²⁴. Su papel en la interconexión entre el metabolismo de carbohidratos y lípidos lo convierte en un eslabón clave en la fisiopatología de la IR y la acumulación de grasa hepática²⁵. En la obesidad y la DM2, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA) se desarrolla progresivamente, caracterizada por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos y con potencial de evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica^{26,27}.

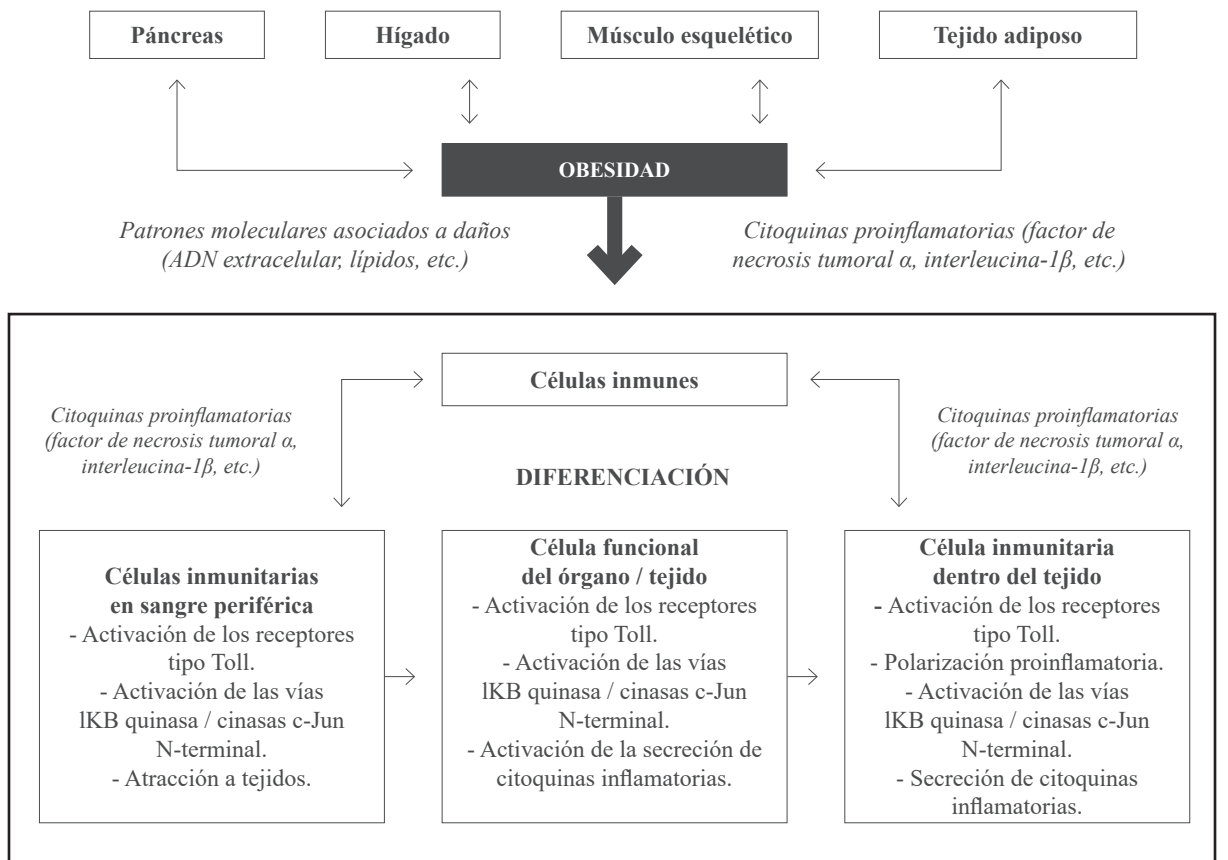


Fig. 1. Obesidad y cambios moleculares de las células inmunes en tejidos insulino-dependientes.

La inflamación crónica, junto con la IR, el estrés oxidativo y la lipotoxicidad, es un factor clave en la patogénesis de la EHNA. Las células de Kupffer, macrófagos residentes en el hígado, desempeñan un papel central en esta respuesta inflamatoria²⁸. En la obesidad, las adipocinas, los ácidos grasos libres y los patrones moleculares asociados a daño, liberados por el tejido adiposo disfuncional y los hepatocitos dañados, activan a las células de Kupffer a través de los receptores tipo Toll y otros receptores de reconocimiento de patrones, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6²⁹⁻³². Estas citoquinas, a su vez, amplifican la inflamación hepática, reclutan otras células inmunitarias y promueven la activación de las células estrelladas hepáticas, contribuyendo así a la progresión de la EHNA y la fibrosis^{33,34}. La adiponectina, una adipocina con propiedades antiinflamatorias, puede contrarrestar estos efectos al inhibir la señalización inflamatoria y unirse al IL-1 β ³⁵. Sin embargo, la disminución de la secreción de adiponectina asociada a la obesidad y la DM2 limita su acción protectora³⁶.

Los mecanismos moleculares que subyacen a la asociación entre inflamación, resistencia a la insulina hepática (IR) y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) involucran las clásicas vías de señalización inflamatoria, similares a otros tejidos insulino-dependientes. La activación de los receptores de citoquinas (TNFR1, RANK, receptor de IL-6) desencadena la cascada de señalización del complejo inhibidor del factor nuclear κ B quinasa (IKK), que, a su vez, inhibe la acción de la insulina al fosforilar el gen del receptor de insulina 1 (IRS-1)^{37,38}.

La polarización de las células de Kupffer y la presencia de patrones moleculares asociados a daño en la obesidad favorecen el reclutamiento de células inmunitarias al hígado, perpetuando un ambiente inflamatorio local. Este microambiente proinflamatorio, caracterizado por la presencia de citoquinas como IL-1 β , IL-8 y FNT α , contribuye a la IR hepática, la acumulación de grasa y la progresión de la EHNA. Los patrones moleculares asociados a daño, las citoquinas proinflamatorias

y la activación de la vía IKK son los principales actores en esta compleja red de interacciones.

Músculo esquelético.

El músculo esquelético tiene un papel crucial en el metabolismo y capacidad para regular tanto el metabolismo local como el sistémico mediante la secreción de mioquinas. En la DM2, el músculo sufre infiltración de células inflamatorias, principalmente macrófagos M1 y linfocitos Th1 que son reclutados desde la circulación^{39,40}. En respuesta a la obesidad y la hiperlipidemia, las células musculares secretan citoquinas proinflamatorias y quimiocinas (como FNT α , IL-6, IL-8 e IL-15) que atraen y activan a los macrófagos a través de receptores específicos para quimiocinas y tipo Toll^{41,42}. Esta inflamación crónica se mantiene por mecanismos auto-crinos y paracrinos, afectando negativamente la sensibilidad a la insulina.

Los mecanismos moleculares involucrados en la inflamación muscular en la DM2 incluyen la activación de las vías de señalización IKK y JNK1/2. La hiperactivación de estas vías inhibe la señalización de insulina al promover la degradación del receptor de insulina y de IRS-1^{43,44}. Adicionalmente, la inflamación estimula la acumulación de lípidos en el tejido muscular, y agrava la IR a nivel sistémico⁴⁵.

Sin embargo, además de las vías inflamatorias clásicas, el inflamasoma NLRP3, o criopirina, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de IR y DM2 en el músculo esquelético. Cuando este complejo proteico se activa, escinde la procaspasa-1, liberando las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-18⁴⁶. La expresión y activación de NLRP3 están reguladas por diversos factores, incluyendo receptores tipo Toll y estrés oxidativo^{47,48}. Este último, comúnmente observado en la obesidad y la DM2, induce la formación del inflamasoma, activa las vías de señalización IKK β y JNK1/2, amplificando la respuesta inflamatoria y contribuyendo a la IR⁴⁹.

El músculo esquelético, expuesto a la inflamación sistémica y capaz de mantener una inflamación

local, contribuye significativamente al desarrollo y mantenimiento de la IR a nivel local y sistémico.

Tejido adiposo.

El tejido adiposo tiene un papel fundamental en la homeostasis metabólica y en la sensibilidad a la insulina. Como principal órgano de almacenamiento de energía, su disfunción en la obesidad se convierte en un factor clave en el desarrollo de IR. Además de su función de almacenamiento, el tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, secretando diversas moléculas que regulan múltiples procesos fisiológicos. Por lo tanto, la inflamación y la IR en el tejido adiposo tienen un impacto significativo en la homeostasis metabólica sistémica⁵⁰.

El exceso de nutrientes en la obesidad sobrecarga las mitocondrias del tejido adiposo, generando estrés oxidativo⁵¹. Este estrés oxidativo activa vías de señalización inflamatoria claves, como las dependientes de IKK β y JNK1/2, estimulando la producción de FNT α y el reclutamiento de células inmunitarias al tejido adiposo⁵². Los procesos sintéticos inducidos por el exceso de nutrientes generan estrés en el retículo endoplásmico de los adipocitos, desencadenando una respuesta de proteínas chaperonas (ATF6, PERK, IRE1) que, a su vez, activan las vías inflamatorias IKK β y JNK1/2⁵³. Además, la hipertrofia adipocitaria provocada por la acumulación de lípidos genera hipoxia, que estabiliza el factor inducible por hipoxia 1 α . Este factor promueve la expresión de NF- κ B, intensificando la inflamación y el reclutamiento de células inmunitarias⁵⁴. No obstante, el tejido adiposo presenta mecanismos protectores, como los receptores activados por proliferadores peroxisomales, que pueden inhibir la inflamación y mejorar la captación de ácidos grasos libres⁵⁵.

Tanto las células inmunitarias residentes como las reclutadas participan en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación en el tejido adiposo. Las células linfoides innatas tipo 1 polarizan a los macrófagos residentes hacia un fenotipo proinflamatorio, promoviendo la secreción de citoquinas proinflamatorias y el

reclutamiento de otras células inmunitarias⁵⁶. Además, las ILC1 pueden influir en la polarización de los linfocitos T⁵⁷. La homeostasis en el tejido adiposo está regulada por linfocitos Th2 y Treg, mientras que los linfocitos Th1 y Th17 fomentan la inflamación y la IR en la obesidad⁵⁸. Los macrófagos desempeñan un papel central en este proceso. La infiltración masiva de células inmunitarias y la elevada concentración de citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo obeso inducen la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M1, exacerbando la inflamación, como se ha demostrado en modelos animales y en humanos con obesidad y DM2⁵⁹.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la inflamación crónica es un factor clave en el desarrollo de la IR y en el mantenimiento de un estado patológico en el tejido adiposo. La inflamación actúa como un hilo conductor que integra diversos procesos patológicos a nivel sistémico, perpetuando un ciclo vicioso en los tejidos productores de insulina y en los tejidos blanco de esta hormona. La inhibición de la inflamación se presenta como una estrategia terapéutica prometedora para interrumpir este ciclo y prevenir la progresión de la enfermedad. Es fundamental destacar que la inflamación constituye un eslabón clave que relaciona la obesidad y la DM2 con el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a estas condiciones.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kishore BK. Reverse epidemiology of obesity paradox: Fact or fiction? *Physiol Rep* 2024;12:e70107. doi: 10.14814/phy2.70107.
2. Bai A, Tao J, Tao L, Liu J. Prevalence and risk factors of diabetes among adults aged 45 years or older in China: A national cross-sectional study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;4:e00265. doi: 10.1002/edm2.265.
3. Pirola L, Ferraz JC. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and

- obesity. *World J Biol Chem* 2017;8:120-128. doi: 10.4331/wjbc.v8.i2.120.
4. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes* 2024;16:e70014. doi: 10.1111/1753-0407.70014.
 5. Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, Stanojlović O, Macut D, Mladenović D. The interconnection between hepatic insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-The transition from an adipocentric to liver-centric approach. *Curr Issues Mol Biol* 2023;45:9084-9102. doi: 10.3390/cimb45110570.
 6. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, Beguinot F. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol* 2020;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
 7. Pan Y, Hui X, Hoo RLC, Ye D, Chan CYC, Feng T, Wang Y, Lam KSL, Xu A. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *J Clin Invest*. 2019;129:834-849 doi: 10.1172/JCI123069.
 8. Donath MY. Inflammation and type 2 diabetes: from basic science to treatment. *Semin Immunopathol* 2019;41:411-412. doi: 10.1007/s00281-019-00749-0.
 9. Zhang Y, Cong R, Lv T, Liu K, Chang X, Li Y, Han X, Zhu Y. Islet-resident macrophage-derived miR-155 promotes β cell decompensation via targeting PDX1. *iScience* 2024;27:109540. doi: 10.1016/j.isci.2024.109540.
 10. Cosentino C, Regazzi R. Crosstalk between macrophages and pancreatic β -cells in islet development, homeostasis and disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:1765. doi: 10.3390/ijms22041765.
 11. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 2012;15:518-33. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.023.
 12. Wu M, Lee MYY, Bahl V, Traum D, Schug J, Kusmartseva I, Atkinson MA, Fan G; HPAP Consortium; Kaestner KH. Single-cell analysis of the human pancreas in type 2 diabetes using multi-spectral imaging mass cytometry. *Cell Rep* 2021;37:109919. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109919.
 13. Amer OE, Sabico S, Khattak MNK, Alnaami AM, Saadawy GM, Al-Daghri NM. Circulating interleukins-33 and -37 and their associations with metabolic syndrome in Arab adults. *Int J Mol Sci* 2024;25:699. doi: 10.3390/ijms25020699.
 14. Galli A, Arunagiri A, Dule N, Castagna M, Marciari P, Perego C. Cholesterol redistribution in pancreatic β -cells: A flexible path to regulate insulin secretion. *Biomolecules* 2023;13:224. doi: 10.3390/biom13020224.
 15. Marselli L, Piron A, Suleiman M, Colli ML, Yi X, Khamis A, Carrat GR, Rutter GA, Bugliani M, Giusti L, Ronci M, et al. Persistent or transient human β cell dysfunction induced by metabolic stress: Specific signatures and shared gene expression with type 2 diabetes. *Cell Rep* 2020;33:108466 doi: 10.1016/j.celrep.2020.108466.
 16. Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wueest S, Thévenet J, Thienel C, Timper K, Nordmann TM, Traub S, Schulze F, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol* 2017;18:283-292. doi: 10.1038/ni.3659.
 17. Niu F, Liu W, Ren Y, Tian Y, Shi W, Li M, Li Y, Xiong Y, Qian L. β -cell neogenesis: A rising star to rescue diabetes mellitus. *J Adv Res* 2024;62:71-89. doi: 10.1016/j.jare.2023.10.008.
 18. Yan H, He L, Lv D, Yang J, Yuan Z. The role of the dysregulated JNK signaling pathway in the pathogenesis of human diseases and its potential therapeutic strategies: A comprehensive review. *Biomolecules* 2024;14:243. doi: 10.3390/biom14020243
 19. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest* 2017;127:14-23. doi: 10.1172/JCI88877.
 20. Diane A, Allouch A, Mu-U-Min RBA, Al-Siddiqi HH. Endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cell dysfunctionality and diabetes mellitus: a promising target for generation of functional hPSC-derived β -cells in vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1386471. doi: 10.3389/fendo.2024.1386471.
 21. Martínez Báez A, Ayala G, Pedroza-Saavedra A, González-Sánchez HM, Chihu Amparan L. Phosphorylation codes in IRS-1 and IRS-2 are associated with the activation/inhibition of insulin canonical signaling pathways. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46:634-649. doi: 10.3390/cimb46010041.
 22. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, Mihailović M, Grdović N, Tolić A, Rajić J, Đorđević M, Vidaković M. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1006376. doi: 10.3389/fendo.2022.1006376.
 23. Stancill JS, Kasmani MY, Khatun A, Cui W, Corbett JA. Single-cell RNA sequencing of mouse islets exposed to proinflammatory cytokines. *Life Sci Alliance* 2021;4:e202000949. doi: 10.26508/lsa.202000949.
 24. Belka M, Gostyńska-Stawna A, Stawny M, Krajka-Kuźniak V. Activation of Nrf2 and FXR via natural compounds in liver inflammatory disease. *Int J Mol Sci* 2024;25:11213. doi: 10.3390/ijms252011213.
 25. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98:2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
 26. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA* 2020;323:1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
 27. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, Fu J. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: Recent updates. *Int J Biol Sci* 2019;15:265-276. doi: 10.7150/ijbs.30121.
 28. Zhao J, Zhang X, Li Y, Yu J, Chen Z, Niu Y, Ran S, Wang S, Ye W, Luo Z, et al. Interorgan communication with the liver: novel mechanisms and therapeutic targets. *Front Immunol* 2023;14:1314123. doi: 10.3389/fimmu.2023.1314123. eCollection 2023.
 29. Khanmohammadi S, Kuchay MS. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. *Pharmacol Res* 2022;185:106507. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106507.
 30. Li W, Yang GL, Zhu Q, Zhong XH, Nie YC, Li XH, Wang

- Y. TLR4 promotes liver inflammation by activating the JNK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:7655-7662. doi: 10.26355/eurrev_201909_18889.
31. Li H, Xia N. The multifaceted roles of B lymphocytes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Front Immunol* 2024;15:1447391. doi: 10.3389/fimmu.2024.1447391.
32. Osman HA, Abuhamdah SMA, Hassan MH, Hashim AA, Ahmed AE, Elsayed SS, El-Sawy SA, Gaber MA, Abdelhady M. NLRP3 inflammasome pathway involved in the pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease. *Sci Rep* 2024;14:19648. doi: 10.1038/s41598-024-69764-y.
33. Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and Obesity: The importance of metabolites. *Front Immunol* 2021;12:746151. doi: 10.3389/fimmu.2021.746151.
34. Yang B, Lu L, Xiong T, Fan W, Wang J, Barbier-Torres L, Chhimwal J, Sinha S, Tsuchiya T, Navila N, et al. The role of forkhead box M1-methionine adenosyltransferase 2A/2B axis in liver inflammation and fibrosis. *Nat Commun* 2024;15:8388. doi: 10.1038/s41467-024-52527-8.
35. Han J, Lee C, Hur J, Jung Y. Current therapeutic options and potential of mesenchymal stem cell therapy for alcoholic liver disease. *Cells* 2022;12:22. doi: 10.3390/cells12010022.
36. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, Kindel T, Kastenmeier A, Higgins R, Rengel LR, Schoyer K, James R, Obi B, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PLoS One* 2018;13:e0198889. doi: 10.1371/journal.pone.0198889.
37. Monti F, Perazza F, Leoni L, Stefanini B, Ferri S, Tovoli F, Zavatta G, Piscaglia F, Petroni ML, Ravaioli F. RANK-RANKL-OPG axis in MASLD: Current evidence linking bone and liver diseases and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2024;25:9193. doi: 10.3390/ijms25179193.
38. Yang YM, Seki E. TNF α in liver fibrosis. *Curr Pathobiol Rep* 2015;3:253-261. doi: 10.1007/s40139-015-0093-z.
39. Calcaterra V, Magenes VC, Bianchi A, Rossi V, Gatti A, Marin L, Vandoni M, Zuccotti G. How can promoting skeletal muscle health and exercise in children and adolescents prevent insulin resistance and type 2 diabetes? *Life (Basel)* 2024;14:1198. doi: 10.3390/life14091198.
40. Chen X, Müller A, Pishnamaz M, Hildebrand F, Bollheimer LC, Nourbakhsh M. Differential fatty acid response of resident macrophages in human skeletal muscle fiber and intermuscular adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2024;25:10722. doi: 10.3390/ijms251910722.
41. Garneau L, Mulvihill EE, Smith SR, Sparks LM, Aguer C. Myokine secretion following an aerobic exercise intervention in individuals with type 2 diabetes with or without exercise resistance. *Int J Mol Sci* 2024;25:4889. doi: 10.3390/ijms25094889.
42. Frisard MI, McMillan RP, Marchand J, Wahlberg KA, Wu Y, Voelker KA, Heilbronn L, Haynie K, Muoio B, Li L, Hulver MW. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E988-98. doi: 10.1152/ajpendo.00307.2009.
43. 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. doi: 10.1172/JCI28898.
44. Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Nieto-Vazquez I, Lorenzo M. c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor- α induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3583-93. doi: 10.1210/jc.2009-0558.
45. Shatila H, Ghazal N, Bukshaisha G, Al-Zeyara S, Khoury CFE, Bassil M. Risk and determinants of sarcopenia in people with diabetes: a case-control study from Qatar Biobank cohort. *BMC Endocr Disord* 2024;24:205. doi: 10.1186/s12902-024-01722-1.
46. Zhang S, Yang X, E L, Zhang X, Chen H, Jiang X. The mediating effect of central obesity on the association between dietary quality, dietary inflammation level and low-grade inflammation-related serum inflammatory markers in adults. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:3781. doi: 10.3390/ijerph20053781.
47. Song N, Li T. Regulation of NLRP3 inflammasome by phosphorylation. *Front Immunol* 2018;9:2305. doi: 10.3389/fimmu.2018.02305.
48. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010;10:210-5. doi: 10.1038/nri2725.
49. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;51:993-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005.
50. Mehl F, Sánchez-Archidona AR, Meitl I, Gerl M, Cruciani-Guglielmacci C, Wigger L, Le Stunff H, Meneyrol K, Lallement J, et al. A multiorgan map of metabolic, signaling, and inflammatory pathways that coordinately control fasting glycemia in mice. *iScience* 2024;27:111134. doi: 10.1016/j.isci.2024.111134.
51. Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem* 2021;40:1-9. doi: 10.5937/jomb0-24652.
52. Dłudla PV, Nkambule BB, Jack B, Mkandla Z, Mutize T, Silvestri S, Orlando P, Tiano L, Louw J, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. *Nutrients* 2018;11:23. doi: 10.3390/nu11010023.
53. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue. *Int J Endocrinol* 2017;2017:5076732. doi: 10.1155/2017/5076732.
54. Zhang C, Luo X, Zhang D, Deng B, Tong J, Zhang M, Chen L, Duan H, Niu W. Hypoxic adipocytes induce macrophages to release inflammatory cytokines that render skeletal muscle cells insulin resistant. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;521:625-631. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.162.
55. Sun C, Mao S, Chen S, Zhang W, Liu C. PPARs-orchestrated metabolic homeostasis in the adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2021;22:8974. doi: 10.3390/ijms22168974.

56. Wang H, Du Y, Huang S, Sun X, Ye Y, Sun H, Chu X, Shan X, Yuan Y, Shen L, Bi Y. Single-cell analysis reveals a subpopulation of adipose progenitor cells that impairs glucose homeostasis. *Nat Commun* 2024;15:4827. doi: 10.1038/s41467-024-48914-w.
57. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Res* 2020;30:475-491. doi: 10.1038/s41422-020-0323-8.
58. Gao F, Litchfield B, Wu H. Adipose tissue lymphocytes and obesity. *J Cardiovasc Aging* 2024;4:5. doi: 10.20517/jca.2023.38.
59. Hu Y, Chakarov S. Eosinophils in obesity and obesity-associated disorders. *Discov Immunol* 2023;2:kyad022. doi: 10.1093/discim/kyad022.