



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**”Efectos de la obesidad sobre  
la respuesta inflamatoria”**

**TESINA**

Que para obtener el título de:

**BIÓLOGA**

Presenta

**YANETH YEREDI FUENTES SOLÍS**

**Dr. Marco Aurelio Rodríguez Monroy**

Director de Tesis



**Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla 2011.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesina representa un parteaguas entre una etapa muy enriquecedora y el cierre muy postergado de un círculo. En toda la experiencia universitaria y la conclusión del trabajo de tesina, ha habido personas que merecen las gracias porque sin su valiosa aportación no hubiera sido posible este trabajo y también hay quienes las merecen por haber plasmado su huella en mi camino.

Al Dr. Marco A. Rodríguez Monroy, por todas sus presiones gracias a las cuales no hubiera sido posible culminar este trabajo; porque a pesar de todo, fue tolerante, me brindó su apoyo, su guía, orientación y sobre todo por mostrarme su alto sentido de la responsabilidad y compromiso.

Al Dr. Sergio Cházaro Olvera por brindarnos la oportunidad de titularnos al tener la gran visión de crear esta opción de titulación.

A la Lic. María del Carmen Pérez Peña Z. (Marycarmen) por ser nuestro “ángel de la guarda” durante este seminario, pero sobre todo por su gran calidad humana y su gran disponibilidad para apoyarnos siempre.

A mi esposo Ángel, mis hijos Yael y Yeredi, por su apoyo, comprensión y amor que me permite sentir poder lograr lo que me proponga. Gracias por ser parte de mi vida.

A mis padres Ruth y José Concepción, les agradezco su guía, su apoyo, su confianza sin condiciones ni medida. Soy afortunada por contar siempre con su amor, comprensión y ejemplo.

A mis hermanas Liseth y Heydi Ruth, con mucho cariño, que son fuente de inspiración, admiración, confianza y contención.

A mi abuelita Vito, allá donde estés, por tu ejemplo, cariño y paz.

A mi sobrino Marco Antonio Fernández Sales, por confianza y apoyo en la obtención de la información bibliográfica.

A mis amig@s y compañer@s de trabajo en la Secundaria Adolfo López Mateos por alentarme y apoyarme durante todo este proceso.

A mis Profesores y Profesoras, que compartieron conmigo su tiempo, sus conocimientos y su amor por la Biología. Aquell@s que participaron en mi desarrollo profesional durante mi carrera, sin su ayuda y conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora. Ángel Durán y Norma Laura, gracias.

Finalmente a todos los que me acompañaron y me alentaron, pudiera llenar esta página de nombres de personas que de una u otra forma han estado ahí, no hubiera sido lo mismo sin ustedes. ¡Gracias de corazón!

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
La obesidad y la respuesta inmune innata.....	6
Inflamación.....	10
Inflamación y obesidad.....	12
¿Cómo se inicia la respuesta inflamatoria en la obesidad?.....	15
Conclusiones.....	17
Citas bibliográficas.....	19

## RESUMEN

La obesidad como enfermedad crónica, es un tema que ha cobrado gran importancia en la última década, hasta convertirse en una epidemia global. El aumento de su prevalencia aparece junto al aumento de enfermedades crónicas asociadas, por lo que se ha visto un vínculo con el sistema inmune. El sistema inmune es el encargado de defender al organismo en la exposición a agentes externos. Éste se ve afectado por el exceso de grasa y la sobreexposición a agentes inflamatorios producidos principalmente por el tejido adiposo, que se encuentra aumentado en la obesidad, ejerciendo efectos negativos en la inmunocompetencia. Algunas moléculas (adipocinas) sintetizadas en el tejido adiposo intervienen en la inflamación y sus niveles se modifican en la obesidad. Por consiguiente, la obesidad podría favorecer o alterar la evolución de procesos inflamatorios.

En los últimos años se ha observado que los pacientes obesos presentan un estado inflamatorio crónico de bajo grado como una consecuencia del incremento en la masa del tejido adiposo, que lleva a un aumento en la producción de mediadores proinflamatorios que son conjuntamente estimulados por señales de origen exógeno y/o endógeno. El tejido adiposo contiene fibroblastos, preadipocitos, adipocitos y macrófagos; estos últimos contribuyen de manera importante al proceso inflamatorio sistémico con la producción de mediadores proinflamatorios. Así, existe una asociación íntima, altamente coordinada, entre las vías inflamatorias y las metabólicas; destaca la coincidencia en las funciones de los macrófagos y los adipocitos en la obesidad.

Dilucidar los vínculos que existen entre obesidad e inflamación es de importancia capital dentro del campo de la biología molecular; esto implica el reconocimiento de las adipocinas, moléculas sintetizadas por los adipocitos, para dar lugar al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos relacionados con la inmunidad y el metabolismo, y de esta manera abrir la posibilidad de frenar la evolución de los procesos inflamatorios que culminan en enfermedades degenerativas.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) "La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud". Utilizan el índice de masa corporal (IMC) para identificar el sobrepeso y obesidad. Desde el punto de vista clínico, significa tener un exceso de tejido adiposo en el cuerpo; es considerada una enfermedad crónica, que se desarrolla con el transcurso del tiempo, debido a que se consumen más calorías que aquellas que se consumen, es decir, existe un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía gastada, lo cual produce una acumulación excesiva de energía que se almacena en los adipocitos, los cuales aumentan en tamaño y/o número<sup>1</sup>. El término crónico se le aplica debido a que forma parte del grupo de enfermedades que no se puede curar con el arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad<sup>2</sup>.

Hay muchas causas implicadas en la aparición del problema (etiología multifactorial), entre ellos el medio ambiente, los antecedentes familiares y hereditarios, el metabolismo (la forma en que el cuerpo transforma los alimentos y el oxígeno en energía), las conductas o los malos hábitos de vida (mala alimentación y falta de ejercicio físico)<sup>2</sup>.

También pueden influir los factores socioeconómicos. Estos factores influyen fuertemente en la obesidad, sobre todo entre las mujeres. Las mujeres que pertenecen a grupos de un nivel socioeconómico más alto tienen más tiempo y recursos para hacer dietas y ejercicios que les permiten adaptarse a estas exigencias sociales. El incremento súbito de la tasa de obesidad se vincula a cambios en el entorno social, incluida la disponibilidad y promoción de alimentos altos en calorías y bajos en valor nutritivo, y a las menores oportunidades de participar en actividades físicas en el trabajo, en los desplazamientos al trabajo, en la escuela o durante el tiempo de ocio.

Y por último están los factores psicológicos, que durante un tiempo fueron considerados como una importante causa de la obesidad, se consideran actualmente como una reacción a los fuertes prejuicios y la discriminación contra las personas obesas. Uno de los tipos de trastorno emocional, la imagen negativa del cuerpo, es un problema grave. Ello conduce a una inseguridad extrema y malestar en ciertas situaciones sociales.

La obesidad es uno de los problemas de salud más graves y de más rápido crecimiento a nivel mundial, lo que ha llevado a algunos expertos a hablar de una "epidemia de obesidad". Este escenario nos ha llevado como sociedad a ser el país con

el primer lugar en obesidad en niños a nivel mundial lo cual genera alarmas en los sistemas de salud que en el presente y el futuro deberán responder a una demanda mayor para recuperar la salud de la población y para atender los requerimientos que esto representará en atención médica<sup>3</sup>, ya que aparte del problema que por sí representa la obesidad, los efectos más negativos se producen porque actúa como un agente que exagera y agrava a corto plazo y de forma muy evidente patologías graves, como son: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia (hipertrigliceridemia, aumento del colesterol LDL, y disminución del colesterol HDL), complicaciones cardiovasculares (enfermedad coronaria, cardiopatía isquémica y e insuficiencia cardíaca), alteraciones osteoarticulares (coxofemoral, femorotibial, tobillo y columna), accidentes cerebrovasculares, síndrome de apnea del sueño, hiperuricemia y gota, enfermedades digestivas (esteatosis hepática, hernia de hiato y coledocitis), insuficiencia respiratoria, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas<sup>2</sup>.

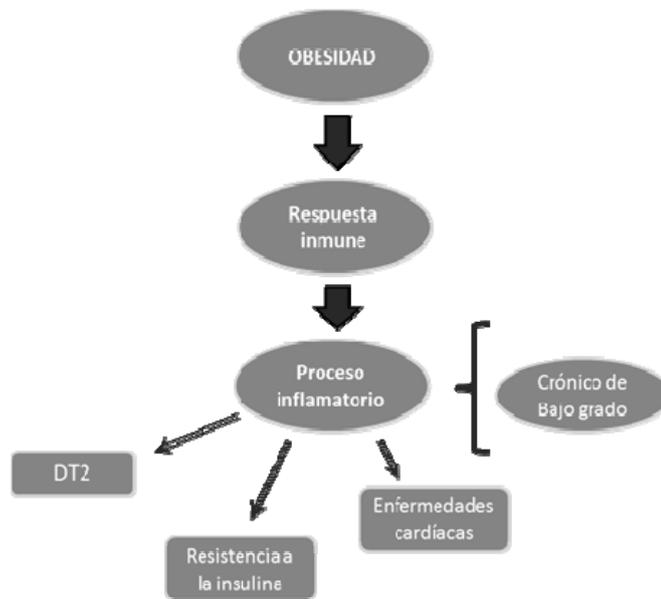
Además de estas complicaciones, los individuos obesos presentan una mayor susceptibilidad a padecer algunos tipos de cáncer e infecciones, tienen mayor riesgo de bacteriemia y un mayor tiempo de cicatrización de las heridas tras una intervención quirúrgica<sup>4</sup>.

Por otra parte, existe una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y tasa de mortalidad, y ésta es siempre menor en la mujer que en el varón para un mismo IMC. Así, la mortalidad es muy baja cuando el IMC está entre 20 y 25, que sería el IMC óptimo; es baja cuando se sitúa entre 25 y 30, es decir, en una situación de ligero sobrepeso; se hace moderada por encima de 30-50, y es alta o muy alta cuando estamos ante una situación de obesidad mórbida<sup>5</sup>.

Es notable que la obesidad afecta de gran manera al sistema inmune, pudiendo ser incluso uno de los actores principales de la coexistencia con las patologías arriba mencionadas. Se ha observado una importante correlación en la inmunidad de la persona, tanto en el desarrollo de estas enfermedades, de sus complicaciones e incluso la muerte. Esto se refleja en un notable aumento de la prevalencia de la obesidad junto a un incremento paralelo de las enfermedades crónicas asociadas y un comienzo clínico a edades más tempranas<sup>2</sup>.

Todo lo anterior es un indicador de que la obesidad ejerce efectos negativos sobre los componentes del sistema inmune y su funcionalidad. Existen evidencias que apoyan la asociación entre el metabolismo y la inmunidad; el mantener un peso saludable conduce a un equilibrio inmunitario, con la desnutrición se favorece la inmunosupresión<sup>6</sup>. Con la aparición de la obesidad se presentan alteraciones en la respuesta inmunitaria ya que se genera un proceso inflamatorio que suele ser crónico y de bajo grado de intensidad, el cual también está presente con otras enfermedades

degenerativas asociadas, tales como diabetes tipo 2 (DT2), hipertensión, dislipidemias, enfermedades cardíacas, etc. (Fig. 1). Esta condición crónica de inflamación se ha relacionado también con la generación de resistencia a la insulina<sup>1</sup>.



**Figura 1.** La obesidad se acentúa en enfermedades crónico-degenerativas.

## LA OBESIDAD Y LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Sabemos que la supervivencia de los organismos multicelulares depende de su aptitud para luchar contra las infecciones, reparar el daño y de la capacidad para almacenar energía para las épocas en donde exista una baja disponibilidad de nutrientes o se requiera de gastos energéticos altos. Los sistemas metabólico e inmune en consecuencia son requerimientos básicos en el reino Animalia, sus vías son cercanas e interdependientes<sup>9</sup>.

El metabolismo es el proceso de transformación química ordenada que tiene lugar en las células, a través de reacciones de alta especificidad, controladas por enzimas. El metabolismo caracteriza al ser vivo, ya que mediante este proceso, el organismo convierte materiales de su entorno en energía y en su propia estructura, lo que implica una relación directa con los hábitos alimentarios de cada individuo.

El hecho de que el organismo está compuesto por varios sistemas y que cada uno de éstos ejerce un papel específico, da pautas para comprender la complejidad de

este. No obstante los sistemas, aparte de sus funciones específicas, ejercen otras complementando, potenciando o inhibiendo las funciones de otros sistemas.

Para mantener la homeostasis, se destacan el Sistema Endócrino (SE) y el Sistema Inmune (SI), ya que poseen, junto con el Sistema Nervioso Central (SNC), funciones de integración, regulación y coordinación en el organismo humano. Sin embargo, para que los procesos se den en forma adecuada y cuenten con todos los elementos necesarios para poder funcionar correctamente, el aporte exógeno (alimentario), tanto en cantidad como calidad, es fundamental, ya que los distintos nutrientes suministran energía, contribuyendo a la estructura y funcionamiento celular, participando en la regulación de los procesos vitales del cuerpo<sup>2</sup>.

El SE es un conjunto de órganos y tejidos del organismo que liberan un tipo de sustancias químicas llamadas hormonas, que se encargan de la comunicación y regulación celular. Los órganos endocrinos también se denominan glándulas sin conducto, debido a que sus secreciones se liberan directamente en el torrente sanguíneo, mientras que las glándulas exocrinas liberan sus secreciones sobre la superficie interna o externa de los tejidos cutáneos, la mucosa del estómago o el revestimiento de los conductos pancreáticos. Las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas regulan el crecimiento, desarrollo y las funciones de muchos tejidos, y coordinan los procesos metabólicos del organismo<sup>10</sup>.

El concepto de SE se extiende al haber constatado cerca de los años 90 la actividad del tejido adiposo. El Tejido Adiposo (TA) fue considerado durante mucho tiempo como regulador térmico y protector mecánico de distintos órganos, se le consideraba inerte, es decir sin autonomía anatómica ni actividad metabólica importante. En la actualidad, no hay duda de considerarlo un verdadero órgano, incluso el órgano endocrino más grande en humanos, provisto prácticamente de todos los sistemas enzimáticos de las grandes vías metabólicas<sup>11</sup>.

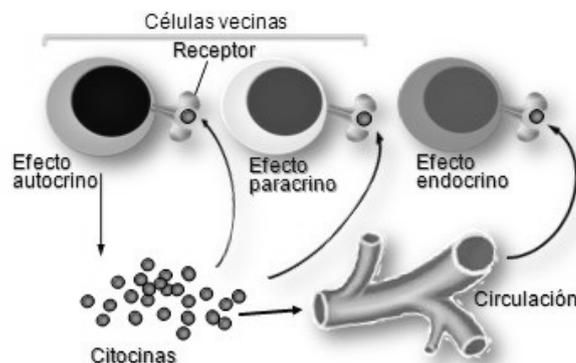


Fig. 2 Ejemplificación de las señales y efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos.

El TA participa activamente en la regulación de la energía, a través de una red compleja de señales endocrinas, paracrinas y autocrinas (fig.2); la cual permite que

éste ejerza influencia en la actividad metabólica en otros sitios, como en músculo esquelético, hígado y cerebro.

Hay dos tipos de TA, el blanco y el pardo, que más allá de su coloración, se diferencian por su morfología, distribución, genes y función<sup>12</sup>.

El tejido adiposo pardo, llamado también tejido adiposo oscuro, es multilocular, puesto que sus células presentan en su interior múltiples gotas lipídicas. Este tejido se observa en organismos que tienen una particular necesidad de generar calor, como son los animales que hibernan. En los humanos, prácticamente se observa sólo en neonatos, en dónde cumple un rol fundamental en la regulación de la temperatura corporal (Fig. 3).

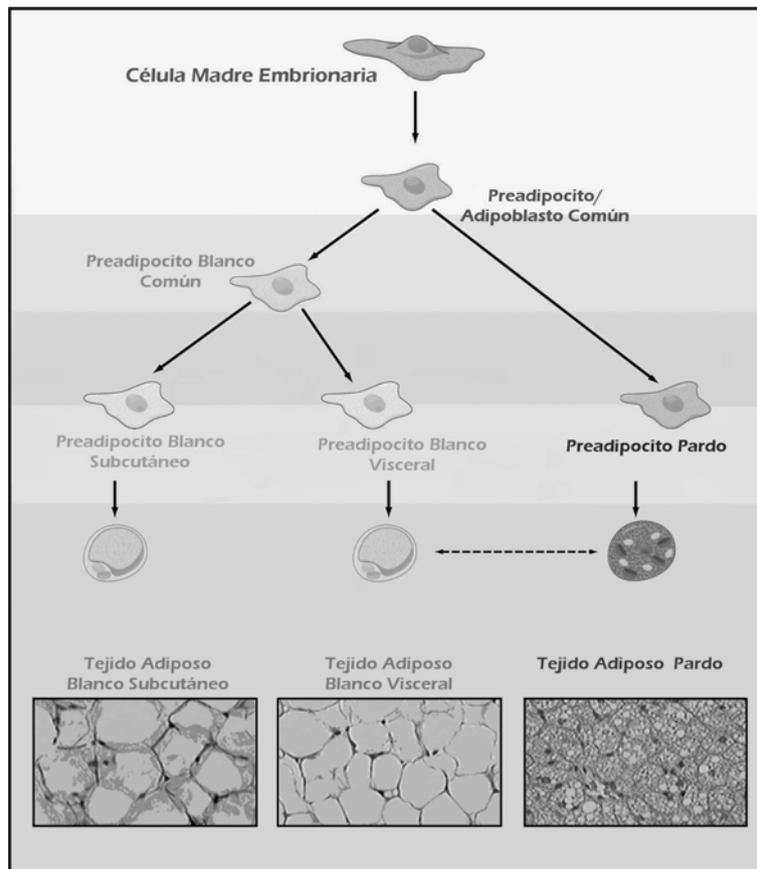


Fig. 3 Diferencias etiológicas e histológicas del tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo (TAP)<sup>13</sup>.

El tejido adiposo blanco (TAB), también denominado tejido adiposo amarillo. Se le considera unilocular, ya que sus células poseen una sola vacuola lipídica en su

interior. En su mayoría, este tipo de tejido está conformado por adipocitos (células del TA), preadipocitos, que son adipocitos sin carga lipídica y una serie de componentes celulares de su matriz estromal. Entre estos últimos se encuentran células endoteliales, fibroblastos, leucocitos y con gran relevancia, macrófagos<sup>14</sup>. Asimismo, posee una gran vascularización, con numerosos capilares entre sus células, permitiendo la recepción y liberación de numerosos compuestos y la comunicación con otros órganos.

Se consideran cuatro aspectos importantes de este tejido: como reserva energética a largo plazo, lipogénesis (formación de triglicéridos en adipocitos), lipólisis (liberación de ácidos grasos libres) y como órgano endocrino. Lo que reafirma que el TAB es mucho más que un reservorio de lípidos y energía. Inicialmente se identificó la relación del TAB con las hormonas sexuales<sup>15</sup>, lo que abrió paso a la investigación exhaustiva de este tejido. Actualmente se han identificado alrededor de 120 sustancias emanadas por el TAB, número que puede ascender. Entre estas sustancias se encuentran aquellas que cumplen con el criterio de hormonas<sup>15</sup>.

El flujo de todas estas sustancias mencionadas caracteriza el dinamismo del TAB. Al ser altamente activo, la provisión y depleción de estos sustratos en la sangre está regulada minuciosamente de acuerdo al estado nutricional. En condiciones normales, asegura la circulación sistémica de los péptidos que produce, pero tiene un potencial de crecimiento casi ilimitado a cualquier edad, lo que en condiciones adversas, incluyendo causas genéticas, se altera, produciendo efectos desfavorables en la homeostasis del organismo y desencadenando una serie de enfermedades, como la obesidad<sup>16</sup>.

El Sistema Inmune (SI) es el encargado de defender al organismo humano en la exposición a bacterias, virus, hongos y parásitos, así como a moléculas extrañas, proteínas diversas que se encuentran en la piel, boca, vías respiratorias, intestino, membranas oculares e incluso vías urinarias y genitales, y así reparar el daño, evitar amenazas y restaurar la homeostasis.

Para combatir infecciones, el organismo depende de su capacidad innata para reparar el daño y almacenar energía hasta que se requiera. La inmunidad innata, está presente desde el nacimiento y provee al organismo de la primera línea de defensa, sin ser necesario un contacto previo con el agente extraño y se caracteriza por su rápida acción pero baja especificidad<sup>10</sup>.

Además de ser la primera línea de defensa contra las infecciones por microorganismos, daños físicos o químicos; este sistema, consta básicamente de mecanismos como las barreras anatómicas (mucosa intestinal, respiratoria y sus secreciones), el sistema de complemento (proteínas), y un grupo especializado de células, como las células dendríticas y los macrófagos, estos tienen como propósito principal reconocer ligandos endógenos y exógenos (patrones moleculares altamente conservados de agentes patógenos). Este reconocimiento se lleva a cabo a través de

receptores codificados en la línea germinal. Los más estudiados son los de tipo *Toll* (TLR's), que incluyen una familia de más de diez proteínas transmembranales<sup>1</sup>.

La familia de TLR's es una familia de receptores que juegan un papel importante en el reconocimiento específico de componentes microbianos de patógenos (bacterias, virus, hongos y protozoarios) por el sistema inmune (Fig.4). Los TLR's reconocen patrones moleculares patógenos asociados, que representan las características moleculares conservadas de una clase microbiana. Una de las características centrales de este sistema de reconocimiento microbiano es que los TLR's activan vías de señalización que son críticos para la inducción de la respuesta inmune al desafío microbiano dado. Los TLR's enlazan el reconocimiento microbiano a la activación de células presentadoras de antígeno, las células especializadas que participan en la activación de los linfocitos T y el inicio de la inmunidad adquirida. Aunque algunas de estas vías son compartidas por todos los TLR's, es evidente que hay diferencias considerables en las vías de señalización, y por lo tanto los patrones de expresión génica, estimulado por los distintos miembros de la familia TLR's. Todos TLR's activan una vía de señalización común que culmina con la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB). Los eventos proximales de esta vía de señalización dependen, en parte, de una serie de interacciones hemofílicas entre los módulos de los dominios de señalización<sup>17</sup>.

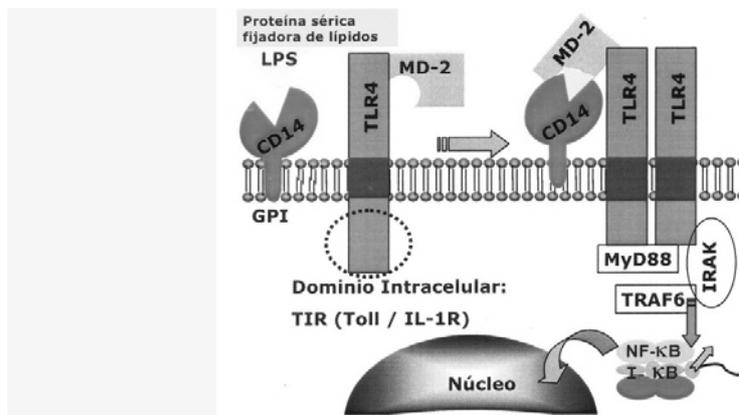


Fig. 4 Ubicación de TRL's. en la membrana.

## INFLAMACIÓN

La inflamación es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre sólo en tejidos vascularizados y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado (Fig. 5). La inflamación se denomina en medicina con el sufijo -itis (faringitis, laringitis, colitis...)<sup>18</sup>.

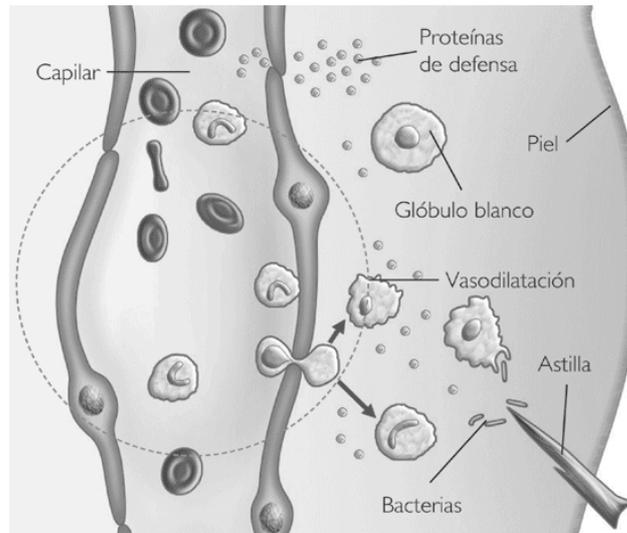


Fig. 5 Mecanismos de inflamación.

La inflamación puede definirse como una reacción defensiva local integrada por alteración, exudación y proliferación. Se le ha llamado «el síndrome local de adaptación». La reacción es desencadenada por estímulos nocivos de muy diversa naturaleza: físicos, químicos y microorganismos como bacterias, hongos y parásitos. El calor y el rubor se explican por la hiperemia (irrigación) activa que se produce en la inflamación; la tumoración, por el exudado, que está formado por plasma y elementos hemáticos figurados: leucocitos (células polinucleares), monocitos, eritrocitos y fibrina; el dolor, por la irritación de las terminaciones nerviosas producida por la alteración y el descenso del pH que acompaña al exudado. Desde el punto de vista del nivel de organización, el proceso inflamatorio se da en el histi6n (Fig. 6)<sup>19</sup>.

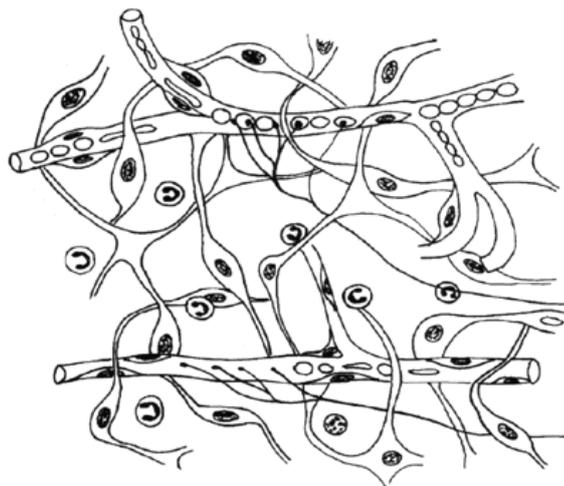


Fig. 6 Representación esquemática del histi6n simple: tejido conectivo vascular con terminaciones nerviosas (modificado de Letterer, 1959).

## INFLAMACIÓN Y OBESIDAD

Actualmente el tejido adiposo puede ser considerado como un órgano inmune, ya que constituye el sitio primario de inflamación en la obesidad y secreta una gran cantidad de factores participantes en la respuesta inmune. El tejido adiposo contiene, además de adipocitos, fibroblastos, preadipocitos y macrófagos; estos últimos contribuyen de manera importante al proceso inflamatorio sistémico, también han sido implicados en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación inducida por la obesidad en el TA y con la producción y secreción de muchas moléculas proinflamatorias<sup>1,9</sup>.

Como se mencionó con anterioridad, la inflamación es una respuesta innata del organismo a la infección, en la que dicha respuesta aguda normalmente termina en la recuperación de esta infección, regresando a la normalidad en pocos días. Aquí, células distribuidas en todo el cuerpo, como macrófagos, adipocitos y células endoteliales, detectan ciertas amenazas del ambiente y liberan una serie de citocinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- $\alpha$ ), receptor de interleucina (IL-6)], que a su vez estimulan la producción en el hígado y en el mismo TA, de las llamadas proteínas o reactantes de fase aguda. Estos son la proteína C reactiva (PCR), los factores de complemento C3 y C4, la proteína amiloidea A, la ceruloplasmina y fibrinógeno; son conocidas también como “marcadores de la inflamación”. Si la respuesta inflamatoria no está debidamente delimitada, o no es proporcional al estímulo, el proceso se vuelve crónico, pudiendo desencadenar enfermedades dentro de esta condición. Sin embargo, hay un hecho que vincula también el SI con el TA, que es la coexistencia de macrófagos y adipocitos en éste último, observado en patologías como la obesidad. A partir de esto, la producción de mediadores que tienen lugar en este tejido, partiendo de estas células, van a actuar directa o indirectamente sobre la inmunidad<sup>11</sup>.

Existe un alto nivel de coordinación entre las vías metabólica e inflamatoria y destacan en este sentido los macrófagos y los adipocitos en la obesidad. La expresión de genes es muy similar entre ambos tipos celulares. Los macrófagos expresan muchos de los productos génicos del adipocito, tales como PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas) y la adipocito/macrófago FABP-aP2 (proteína de unión a ácidos grasos que une con gran afinidad múltiples ligandos hidrofóbicos, incluyendo ácidos grasos, eicosanoides y retinoides; se piensa que las FABP facilitan la captación de los ácidos grasos y su posterior transporte intracelular a las organelas subcelulares), mientras que los adipocitos pueden expresar muchas proteínas de macrófago, como TNF $\alpha$ , IL6 (receptor de interleucina-6) y MMP (matriz metaloproteinasas). La capacidad funcional de estas dos células también se sobrepone; los macrófagos pueden tomar las reservas de lípidos y llegar a ser células espumosas en la aterosclerosis. Los preadipocitos pueden bajo algunas condiciones mostrar propiedades fagocíticas y antimicrobianas y es posible que puedan diferenciarse a macrófagos bajo el estímulo y ambiente apropiados; esto sugiere un papel potencial de los preadipocitos en la inmunidad. Más aún, en el tejido adiposo en humanos obesos coexisten macrófagos y adipocitos. El hallazgo de que una característica de la obesidad

es la acumulación de macrófagos en grasa visceral, agrega otra dimensión al conocimiento del desarrollo de la inflamación en tejido adiposo en la obesidad<sup>9</sup>.

Los macrófagos del tejido adiposo probablemente contribuyen a la producción de mediadores de inflamación, de manera aislada o con la cooperación de adipocitos<sup>19</sup>.

En términos de respuesta inmune, la interacción entre macrófagos y adipocitos tiene sentido, dado que ambos tipos de células participan en la respuesta inmune innata: macrófagos en el papel de células inmunes destruyen patógenos y liberan citocinas, quimiocinas inflamatorias y adipocitos, liberando lípidos que pueden modular el estado inflamatorio<sup>9</sup>.

La respuesta inflamatoria comienza con el reconocimiento de las señales, que pueden ser de origen infeccioso o inflamatorio, lo que ocasiona la activación celular y la síntesis de proteínas, modificando la respuesta efectora de las células inmunitarias. En la respuesta inmune debida a infecciones, estos mediadores provocan el reclutamiento de células adyacentes a través de un proceso paracrino. Cuando la liberación de mediadores excede las fronteras locales, se diseminan y distribuyen a través de la sangre, produciendo una activación celular generalizada de tipo endocrino que corresponde con el cuadro clínico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS es un mecanismo de defensa del huésped que forma parte del proceso de reparación tisular. Para que esta defensa se inicie de manera eficaz, es necesaria la participación de citocinas con función fundamentalmente proinflamatoria como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (receptor de interleucina 1 beta), interleucina-12 (IL-12), interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y, posiblemente, IL-6. La respuesta proinflamatoria inicial está controlada por moléculas inmunorreguladoras, como los inhibidores específicos y los receptores solubles de las citocinas. Las principales citocinas antiinflamatorias son los antagonistas del receptor de la IL-1 (IL-1RA), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y las interleucinas. Los receptores específicos para IL-1, TNF- $\alpha$  e interleucina-18 (IL-18) se comportan como inhibidores de sus respectivas citocinas proinflamatorias. En condiciones fisiológicas, todas estas moléculas sirven como inmunomoduladoras y, por lo tanto, limitan el efecto potencialmente dañino de la reacción inflamatoria<sup>1</sup>.

Sin embargo, en la obesidad, la respuesta antiinflamatoria puede ser insuficiente para contrarrestar la actividad inflamatoria, ya que en esta patología el estado de inflamación es crónico, aunque de bajo grado. Así, mientras que en una primera fase predominan los mediadores de efecto proinflamatorio, en fases posteriores predominan mediadores antiinflamatorios. Es decir, la acción de las citocinas depende del momento de su liberación, del lugar en el que actúan, de la presencia de otros elementos competitivos o sinérgicos, de la densidad de sus receptores y de la capacidad de respuesta de ese tejido a cada citocina<sup>11</sup>. Los adipocitos estimulados por señales de origen infeccioso o inflamatorio secretan reactantes de fase aguda y mediadores de inflamación. Entre los factores de inflamación expresados en los adipocitos se incluyen TNF- $\alpha$ , IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP1), IL-1 $\beta$ , IL-8, factor inhibidor de leucemia (LIF), factor de crecimiento del hepatocito (HGF), apolipoproteína A3 (SAA3), factor inhibitorio de la

migración de macrófagos (MIMF), moduladores inflamatorios potentes como leptina, adiponectina y resistina, así como la proteína C reactiva (CRP)<sup>19</sup>.

La asociación entre obesidad e inflamación se confirma con el hecho de que la pérdida de peso en mujeres obesas tras un año de dieta, ejercicio y cirugía de liposucción, está asociada con una reducción en los niveles circulantes de IL-6 y TNF- $\alpha$ . Una situación similar se ha observado después de un *bypass* gástrico en pacientes con obesidad mórbida, ya que la reducción de peso observada en estos pacientes se asocia con una disminución en los niveles de CRP e IL-6. Asimismo, en estos pacientes se observa una mejora en la sensibilidad a la insulina<sup>9</sup>.

## **¿CÓMO SE INICIA LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA OBESIDAD ?**

Con el incremento del sobrepeso y la obesidad, nuevos problemas y complicaciones de la intersección del metabolismo e inmunidad han emergido, incluyendo la obesidad asociada a enfermedades inflamatorias, diabetes, hígado graso y aterosclerosis. También se les ha asociado con un estado de inflamación crónica de bajo grado, particularmente en la grasa visceral.

Hay evidencia que indica la interacción cercana entre metabolismo y sistema inmune; entre muchas razones para mantener un peso saludable se tiene al paradigma de que el desequilibrio metabólico conduce a desequilibrio inmune, con desnutrición e inmunosupresión en un lado del espectro, y obesidad e inflamación en el otro<sup>9</sup>.

Parece posible que la respuesta inflamatoria se inicie en los adipocitos, que es el primer tipo celular involucrado en la obesidad, y posteriormente haya un reclutamiento de macrófagos, con lo que se agrava el estado inflamatorio. Un mecanismo, muy importante, se refiere a la activación de las vías inflamatorias debidas a estrés en el retículo endoplásmico (ER). La obesidad genera condiciones que incrementan la demanda en el retículo endoplásmico y sobrecargan su capacidad funcional. En el caso del TA esto es particularmente importante, ya que experimenta cambios severos en su arquitectura, incrementando la síntesis de proteínas y de lípidos, perturbando los nutrientes intracelulares y el flujo de energía. En cultivos y en animales intactos, el retículo endoplásmico conduce a la activación de la cinasa de c-junNH2-terminal (JNK) y del inhibidor de la cinasa del NF- $\kappa$ B o IKK, y estos, a su vez, activan al NF- $\kappa$ B. Este último, un factor de transcripción inducible, participa en la respuesta inmune y en la respuesta inflamatoria, activando un gran número de citosinas proinflamatorias y suprimiendo otras, como adiponectina y también los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT-4). Esto ha sugerido que el proceso inflamatorio está estrechamente asociado a la obesidad y contribuye a la resistencia a la insulina<sup>1</sup>.

Como segundo mecanismo, el estrés oxidativo puede ser relevante al inicio de la inflamación en la obesidad. El incremento en la captura de glucosa por las células

endoteliales del TA en condiciones de hiperglucemia causa un exceso de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, lo cual condiciona daño oxidativo y activa señales de inflamación dentro de la célula endotelial. El daño endotelial en el TA causa quimiotaxis de macrófagos y exagera aún más la inflamación local. La hiperglucemia también estimula la generación de especies reactivas de oxígeno en los adipocitos, con lo cual se incrementa la producción de citosinas proinflamatorias<sup>1,9</sup>.

Un tercer mecanismo se asocia con el hecho de que, en la mayoría de los individuos obesos, el principal defecto en la acción de la insulina se localiza a nivel de postreceptor. La acción de la insulina en el postreceptor se ve alterada por el aumento de TNF- $\alpha$  y los ácidos grasos libres (FFA), que inhiben la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) en los residuos de serina. A su vez, la falta de activación de serina del IRS-1 reduce la fosforilación de tirosina del IRS-1 en respuesta a la insulina, suprimiendo de esta manera la señalización molecular intracitosólica apropiada de esta hormona, causando resistencia a sus acciones.

Se han investigado varios mediadores responsables de estas modificaciones, lo que ha enriquecido el conocimiento sobre las señales críticas intracelulares que determinan la resistencia a la insulina. Varias cinasas de serina/treonina que son activadas por estímulos inflamatorios o de sobrecarga (estrés), contribuyen a la inhibición de la señalización de la insulina. Éstas incluyen a las cinasas JNK e IKK y a la proteína cinasa C- $\theta$  (PKC- $\theta$ ). La activación de estas cinasas inflamatorias en la obesidad y su participación en las acciones de la insulina ilustran la estrecha relación entre las vías metabólica e inmune. En particular, las cinasas JNK e IKK controlan las vías de respuesta inflamatoria más relevantes, son activadas por una amplia variedad de señales de estrés y regulan la respuesta inmune innata. Tanto la JNK como el IKK son esenciales, y se requiere de su constante activación y expresión genética para que el TNF- $\alpha$  induzca resistencia a la insulina. La supresión de una u otra incrementa la sensibilidad a las acciones de la insulina. Las tres enzimas (JNK, IKK y PKC- $\theta$ ) son capaces de incrementar la fosforilación de serina-IRS-1 y alterar perfiles deletéreos de expresión genética inflamatoria (Fig.7)

Un mecanismo que puede involucrar a los dos anteriores es el siguiente: al aumentar la ingesta de energía, la síntesis de lípidos se hace más grande y, por consiguiente, se da una mayor acumulación de grasa en los adipocitos y aumenta el número de estas células; esto trae como consecuencia la falta de oxígeno en los adipocitos más lejanos a la zona de vascularización, lo que conduce a un estrés en el retículo endoplásmico por falta de oxígeno, llamado estrés hipóxico. Este estrés genera radicales libres y daño oxidativo, el cual culminará con muerte celular por necrosis. El proceso trae consigo mecanismos de alerta de daño, entre los que destaca la secreción de citocinas proinflamatorias por los adipocitos vecinos y por los macrófagos reclutados en respuesta a la señal de alerta, estableciendo con ello el perfil inflamatorio típico de la obesidad. Sin embargo, no se conoce con certeza cuál es la causa que determina que el TA produzca citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda.

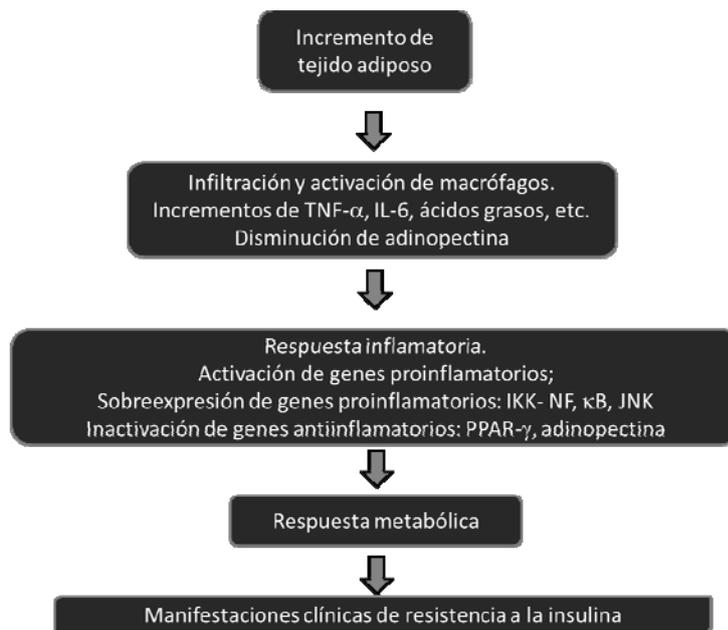


Fig. 7 Respuestas que se presentan en la obesidad asociada con un estado inflamatorio crónico de bajo grado.

Una posible explicación es que el origen de este proceso sea intrínseco al propio TA, siendo la hipoxia el factor desencadenante<sup>14</sup>. La hipoxia se produciría con el crecimiento excesivo del TA durante el desarrollo de la obesidad. En estas condiciones, se inicia un proceso inflamatorio inducido por agrupaciones de adipocitos hipóxicos que permitirían estimular la angiogénesis y aumentar el flujo sanguíneo. Esta propuesta se basa en estudios en los que se ha observado que el TA es sensible a los inhibidores de la angiogénesis<sup>1</sup>, o en los que muestran que el TA es capaz de producir factores estimuladores de la angiogénesis, como el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), el PAI-1 y la leptina. En todo este proceso, el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1), un factor de transcripción estimulado por la hipoxia que se produce en los adipocitos y cuya producción está incrementada en ratones obesos, parece jugar un papel central<sup>1</sup>.

## CONCLUSIONES

- Nuestro organismo es una sumatoria de células vivas, y necesitan de energía para poder ejercer sus funciones, así también las células de nuestro sistema de defensa, éstas tienen una determinada capacidad, son inmunocompetentes y si alteramos ese umbral, su capacidad de generar la correcta respuesta inmunitaria se verá afectada.
- Muchas hormonas, citocinas, proteínas señalizadoras, factores de transcripción y lípidos bioactivos pueden funcionar en ambos roles, inmune y metabólico.
- El sistema endocrino, el sistema nervioso y el sistema inmune interactúan para mantener la homeostasis en el organismo. Con el cambio en el estilo de vida y de la exposición ambiental (dieta rica en grasa, sedentarismo), este equilibrio se ha ido perjudicando. En este caso, el agente causante de esta ruptura es el exceso de masa grasa.
- El tejido adiposo ya no se considera más una entidad inerte. En la obesidad donde se encuentra aumentado, este incremento va de la mano con la exagerada producción de adipocinas, muchas de ellas con propiedades inflamatorias, que a su vez producen una exacerbación de la respuesta inmune, siendo posiblemente la causa de las co-morbilidades de la obesidad. Por su parte, el sistema inmune también es dinámico y se ve influenciado por factores externos, entre estos la dieta.
- En el tejido graso, adipocitos y macrófagos, se sintetizan un alto número de moléculas que actúan prioritariamente en el control energético, pero que también desempeñan otras funciones, entre ellas en la inflamación. En la obesidad aumenta la producción de estas moléculas y con ello su repercusión en procesos inflamatorios intercurrentes.
- En los sujetos obesos en quienes coexisten cantidades en exceso tanto de adipocitos como de macrófagos, se presenta un incremento en los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6, etc., los cuales favorecen de manera importante al mantenimiento de la inflamación crónica de bajo grado característica de la obesidad.
- Todavía se están descubriendo nuevas adipocinas y nuevas funciones, y gran parte de los conocimientos proceden de experimentación animal; sin embargo, cada vez hay más datos clínicos sugiriendo una influencia negativa de la obesidad sobre la evolución de diferentes enfermedades inflamatorias en humanos. Los avances en el conocimiento de la participación del adipocito no sólo en la respuesta inmune, sino en un número considerable de funciones reguladoras de la homeostasis del organismo, ayudan al mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en una amplia gama de enfermedades asociadas o no con la obesidad.

Finalmente, además de diabetes y enfermedad cardiovascular, la inflamación es un factor importante que une obesidad a hígado graso, cáncer y posiblemente otras entidades nosológicas. Entender los mecanismos que conducen a obesidad e

inflamación tendrá importantes implicaciones para diseñar novedosas terapias para reducir la morbilidad y mortalidad de la obesidad a través de prevenir su asociación con enfermedades crónicas inflamatorias.

El racimo de entidades conocidas como síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ha comenzado a ser un problema de salud pública mundial. El dramático incremento de la incidencia de la obesidad en la mayor parte del mundo ha contribuido a la aparición de este conjunto de enfermedades, particularmente resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, entender el mecanismo molecular subyacente en cada uno de estos desórdenes de manera individual y su relación entre ellos es un auténtico reto.

Aunque quedan muchos estudios por realizarse, la influencia e interdependencia entre el tejido adiposo y el sistema inmune son claras y esto abre paso a nuevas consideraciones terapéuticas para el tratamiento de la misma obesidad y de sus comorbilidades.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Blancas FG, Almanza PJC, López RRI, Alarcón AFJ, García MR, Cruz M:** *La obesidad como un proceso inflamatorio.* Bol Med Hosp Infant Mex. 2010, 67: 88-98.
2. **Muñoz M, R. A. Mazure RA y Culebras JM.** *Obesidad y sistema inmune.* Nutr. Hosp. [online]. 2004, vol.19, n.6 [citado 2011-09-01], pp. 319-324.
3. **SEP y SSA.** *Manual para el maestro del Programa Escuela y Salud. Desarrollando competencias para una nueva cultura de la salud.* 2008. México. pp. 23-36.
4. **Lamas O, Martí A, Martínez JA:** *Obesidad e inmunocompetencia.* En: Marcos A (ed) Actualización en nutrición, inmunidad e infección. Madrid: Panamericana, 2003: 125-32.
5. **Farriol M, Nogues R, Benarroch G.** *Etiopatogenia de la obesidad: actualidad y futuro* (Editorial). Nutr Hosp 2001; 16:113-4.
6. **Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al.** *Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host.* J Lipid Res 2004; 45:1169.-1196.
7. **Ahima RS, Flier JS:** *Adipose tissue as an endocrine organ.* Trends Endocrinol Metab 2002, 11:327-32.
8. **Marcos A, Nova E, Montero A.** *Changes in the immune system are conditioned by nutrition.* Eur J Clin Nutr. 2003, 57 (Supl. 1): S66-9.
9. **Miranda G. L y Reza A. A.** *Obesidad, inflamación y diabetes:* GacMédMéx 2008 Vol.144 No.1, pp.39-96.
10. **Arbo-Sosa A, Santos J I.** *Las hormonas, el sistema inmune y la respuesta a la infección en los últimos 100 años.* Bol Med Hosp Infant Mex. 2005; 62(5): 310-312. [En Línea] Disponible en: <http://scielo.unam.mx/pdf/bmim/v62n5/v62n5a3.pdf> Consultado el 07/09/2011
11. **Tilg H, Moschen AR.** *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.* Nature reviews. Immunology. 2006; 6 (10): 772-783 [En Línea] Disponible en: <http://www.nature.com/nri/journal/v6/n10/full/nri1937.html>. Consultado el 07/09/2011
12. **Moreno MJ, Martinez JA.** *El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano excretor.* Anales Sis San Navarra. 2002; 25(1): 29-39. [En Línea] Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup1/pdf/25s103.pdf>. Consultado el 14/09/2011.
13. **Gesta S, Tseng Y and Kahn CR:** *Developmental origin of fat: Tracking obesity to its source.* Cell. 2007 vol:131 iss:2 pg:242 -256.
14. **Recasens M, Ricart W, Fernández RM.** *Obesidad e inflamación.* Rev Med Univ Navarra.2004;48(2):49-54. [EnLínea] Disponible en: [www.unav.es/revistamedicina/48\\_2/ricart.pdf](http://www.unav.es/revistamedicina/48_2/ricart.pdf). Consultado el 12/09/2011

15. **Siiteri PK.** *Adipose tissue as a source of hormones.* Am J Clin Nutr. 1987; 45(1): 277-282. *Nature* 1998, 395:763-770.
16. **Blanco QA.** *Obesidad y respuesta inflamatoria.* Bol Pediatr 2007; 47: 237-249.
17. **Barton GM and Medzhitov R.** *Toll-Like Receptor Signaling Pathways.* 2003: Science; Vol. 300 no. 5625 pp. 1524-1525
18. **Licastro F, Candores G, Lio D, Porcellini E, Colonna R. J, Franceschi C, Caruso C.** *Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases.* 2005 BioMed Central; 2: 8. Published online 2005 May 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1166571/#B6> Consultado el 12/09/2011.
19. **Alarcon AFJ, Almanza PJ, Blancas GA, S, Garcia MR, Roman R, Cruz M.** *Glycine regulates the production of pro-inflammatory cytokines in lean and monosodium glutamate-obese mice.* Eur J Pharmacol 2008;599:152-158.