

Obesidad y sistema INMUNE

Saúl Ramírez De los Santos
Edgar Iván López Pulido
Juan Manuel Guzmán Flores

La obesidad es un problema de salud en el mundo. De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2014, el 39 % de los mayores de 18 años presentaban sobrepeso y el 13 % padecían de obesidad. En México la situación es más grave, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), realizada en el 2012; poco más de 7 de cada 10 mexicanos adultos mayores de 20 años padecía sobrepeso u obesidad. De estos, 57 % padecía sobrepeso y el 43 % obesidad. Esto significa que 48.6 millones de personas tienen problemas de peso. Sin embargo, debido a que en los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia de esta enfermedad, es de esperar que estos números hayan aumentado a la fecha. La obesidad, además, es un factor de riesgo para diversas enfermedades como aterosclerosis, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes mellitus (Barquera, Campos-Nonato y cols., 2013).

Siendo la obesidad una enfermedad multifactorial y de gran complejidad, se han propuesto muchas definiciones; sin embargo, se acepta habitualmente la propuesta por la OMS, la cual la define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Se establece que una persona padece

sobrepeso cuando presenta un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25, mientras que las personas con un IMC igual o superior a 30 son consideradas con obesidad. El IMC es un indicador de la relación entre el peso y la altura y se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²) (OMS, 2015).

OBESIDAD E INMUNIDAD

Tradicionalmente, la obesidad se había concebido de una manera muy simplista: se consideraba que esta patología era producto de un exceso en la ingesta de alimentos aunada a una inadecuada actividad física. Sin embargo, se debe de tomar en cuenta el tipo de alimento que se está ingiriendo. Una de las causas del aumento de la obesidad es el incremento en la ingesta de grasas saturadas y carbohidratos junto con una disminución en la ingesta de vegetales. De igual manera, gran cantidad de estudios han sugerido que cerca del 70 % de la variabilidad del peso corporal está relacionada con factores genéticos, los cuales actúan principalmente en las etapas tempranas de la vida o en síndromes específicos. También se han reportado como factores asociados al desarrollo de la obesidad alteraciones del sistema nervioso, tales como comportamientos obsesivos-compulsivos, así como factores económicos, culturales y emocionales (González Jiménez, 2013).

Por otra parte, se ha establecido que existe una asociación entre el IMC y el índice de mortalidad, este hecho se basa en datos clínicos y epidemiológicos, los cuales muestran que los pacientes con obesidad son más propensos a desarrollar infecciones; así como mayor tiempo de recuperación y probabilidad de infecciones cuando son sometidos a operaciones quirúrgicas. Estos efectos pueden ser debidos a alteraciones en el sistema inmune, el cual es el encargado de protegernos de las infecciones causadas por microorganismos patógenos, así como de reparar los tejidos dañados.

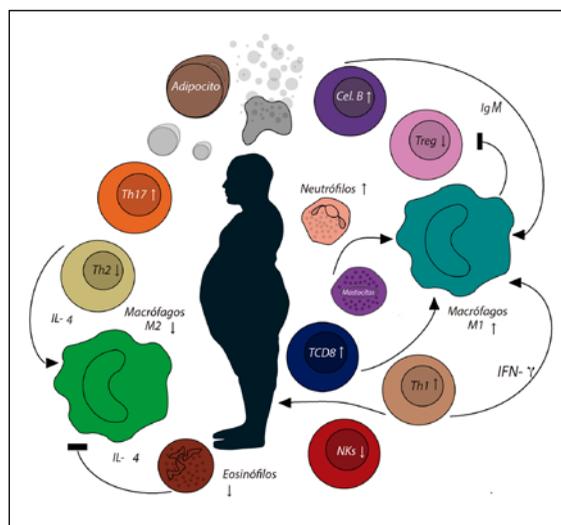


Figura 1. Células del sistema inmune en la obesidad. Las personas que padecen obesidad presentan mayores niveles de macrófagos M1, neutrófilos, mastocitos, células T citotóxicas, Th1 y Th17, mientras que en las personas delgadas las células Th2, T reguladores, macrófagos M2 y eosinófilos son más frecuentes. Los niveles de las células NKs y los basófilos en los sujetos con obesidad son controversiales.

La relación entre obesidad e inmunidad se ha determinado con base en alteraciones de moléculas y células del sistema inmune innato y adaptativo (Figura 1). Con respecto a las células del sistema inmune innato, los macrófagos han sido las células más estudiadas con relación a la obesidad. Estas células se encargan de fagocitar bacterias o cualquier objeto extraño que entre a nuestro cuerpo. Existen dos subtipos de macrófagos, los M1 los cuales promueven la inflamación secretando moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), estas moléculas a su vez pueden inducir resistencia a la insulina bloqueando la vía de señalización de la insulina. El otro subtipo es el M2, estos inhiben la inflamación secretando moléculas como la interleucina 10 (IL-10). Se ha observado que existe gran cantidad de macrófagos en el tejido adiposo, principalmente del tipo M1, esto puede ser debido a un cambio del fenotipo M2 a M1 o a la infiltración de nuevos macrófagos en el tejido adiposo. Este efecto influye para que en la obesidad se presente una inflamación de bajo grado (Guzmán-Flores y López-Briones, 2012).

Otros tipos celulares que se encuentran afectados en la obesidad son los neutrófilos cuyo número



© Enrique Soto. Guajolotes, Tlacolula, Oaxaca, 2016.

aumenta en la sangre circulante de sujetos con obesidad. Además de que también se han encontrado infiltrados en el tejido adiposo y producción de moléculas inflamatorias, como la elastasa, la cual también induce resistencia a la insulina al degradar el sustrato 1 del receptor a la insulina, una molécula clave para que se lleve a cabo la correcta función de esta hormona (Eheim, Medrikova y cols., 2014). Los eosinófilos son otro tipo celular del sistema inmune que participa en los procesos alérgicos, así como en la defensa contra los parásitos, y parecen disminuir conforme aumenta el tejido adiposo y en la misma medida de los macrófagos M2. Este efecto puede ser debido a que los eosinófilos secretan interleucina 4 (IL-4), la cual participa en la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2 (Chatzigeorgiou y Chavakis, 2016).

Los mastocitos también se han encontrado aumentados en el tejido adiposo de ratones y humanos que presentan obesidad (Chatzigeorgiou y Chavakis, 2016).

Las células asesinas naturales (NKs), encargadas de eliminar a las células infectadas por virus

o potencialmente cancerosas. Se han encontrado niveles bajos de estas células en tejido adiposo, pero otros estudios han mostrado niveles altos de estas células en sujetos con obesidad. Un aspecto que llama la atención es que este tipo de células muestra una disminución en su capacidad de eliminar a las células dañadas, lo que podría explicar la alta prevalencia de infecciones en las personas con obesidad (Eheim, Medrikova y cols., 2014).

Por otra parte, en el sistema inmune adaptativo participan principalmente dos tipos celulares, las células B y las células T, estas con varios subtipos. El conocimiento de la relación entre la obesidad y la inmunidad adaptativa inició cuando se reportó que los sujetos con obesidad presentan un mayor número de células T infiltradas en el tejido adiposo. Específicamente, los linfocitos T citotóxicos, un subtipo de células T encargado de protegernos de los patógenos intracelulares; se han encontrado en grandes cantidades en el tejido adiposo y con una notable actividad citotóxica. La función de estas células en la obesidad ha



quedado clara en experimentos en que se eliminan genéticamente los linfocitos T citotóxicos en ratones y esto resulta en una disminución de macrófagos M1, así como de moléculas proinflamatorias. Además, cuando a estos ratones se les transfieren los linfocitos T citotóxicos faltantes, muestran una mayor infiltración de macrófagos M1, un aumento

de moléculas proinflamatorias y resistencia a la insulina (Nishimura, Manabe y cols., 2009).

Otro subtipo de linfocitos T los llamados Th1; se encargan de eliminar patógenos extracelulares, como las bacterias. El número de células Th1 aumenta considerablemente en los sujetos con obesidad, así como el interferón- γ , que contribuye en la inhibición de la vía de señalización de la insulina. Además, este aumento de interferón- γ se ha

asociado con una mayor infiltración de macrófagos M1, efecto que puede estar ligado con la leptina, molécula que se encuentra relacionada con las señales de saciedad.

Las células Th2 normalmente se encargan de colaborar con otras células para eliminar parásitos y se han encontrado disminuidas, o sin cambios, en pacientes con obesidad. Se ha observado que cuando se transfieren células Th2 a ratones obesos mejora la sensibilidad a la insulina, además de que aumenta el número de macrófagos M2, posiblemente por la acción de la IL-4, molécula que es secretada por los linfocitos Th2.

Los linfocitos T reguladores (Treg) son un subtipo de células T que inhibe la respuesta inmune y de esta manera contribuye a la homeostasis del organismo. Distintos estudios han mostrado bajos porcentajes de células Treg en el tejido adiposo de sujetos con obesidad. Además, se ha observado que cuando se induce un incremento en el número de las Treg en ratones obesos se mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el número de macrófagos M1, al igual que la inflamación (Guzmán-Flores y Portales-Pérez, 2013).

Un quinto subtipo de linfocitos son las células Th17. Estas células participan en la patofisiología de enfermedades inflamatorias tales como artritis, psoriasis y lupus; también son las principales responsables de secretar la interleucina 17 (IL-17). Se ha observado un aumento de células Th17 y de IL-17 tanto en la sangre como en el tejido adiposo de ratones y de humanos. Este incremento puede atribuirse al ambiente creado por la obesidad, el cual muestra altos niveles de IL-6, lo que estimula la proliferación de las Th17 (Ahmed y Gaffen, 2010).

Existe poca información acerca de la participación de las células B en el desarrollo de la obesidad. Éstas son responsables de la producción de anticuerpo. Se ha observado una infiltración de células B en el tejido adiposo de sujetos con obesidad, junto con una mayor secreción de inmunoglobulina G, un tipo de anticuerpo que participa en la diferenciación de los macrófagos hacia el fenotipo M1, estimulando de esta manera el proceso inflamatorio (Guzmán-Flores y López-Briones, 2012).

INICIO DE LA INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD

Aunque es aceptada la relación entre la obesidad y el sistema inmune, un punto que queda en controversia es cuál factor o factores inician las señales para el reclutamiento de las células inmunes y de esta manera la inflamación. Se han propuesto varias teorías para explicar estos fenómenos, tales como la señalización alterada de adipocitos; la hipoxia local del tejido adiposo y la endotoxemia nutricional (Flores-García, Romero-Garibay y cols., 2010).

La señalización alterada de adipocitos es un fenómeno firmemente establecido y se refiere a la alteración en la secreción de moléculas que participan en la inflamación, tales como TNF- α e IL-6. Los adipocitos, cuyo número se encuentra incrementado en los sujetos con obesidad, producen mayor cantidad de estas moléculas, por lo que se produce la atracción de células del sistema inmune y, consecuentemente, la inflamación en la obesidad.

La hipoxia local del tejido adiposo sucede cuando los adipocitos aumentan en tamaño y número en los sujetos con obesidad. Esto lleva a una expresión aumentada del factor alfa inducible de hipoxia, activando las vías de señalización inflamatorias y el reclutamiento de las células del sistema inmune.

La endotoxemia nutricional sucede cuando en los sujetos con obesidad se liberan ácidos grasos provenientes de los adipocitos y de la ingesta de alimentos. Estos lípidos activan receptores tipo Toll, en los adipocitos y en los macrófagos, induciendo la secreción de moléculas inflamatorias y la infiltración de células del sistema inmune en el tejido adiposo.

CONCLUSIÓN

La obesidad es un problema relevante de salud pública en el mundo. El aumento en su prevalencia es consecuencia de los cambios alimenticios



y del sedentarismo, pero la obesidad es un síndrome multifactorial. Diversas células y moléculas del sistema inmune se alteran en los sujetos con obesidad, indicando la participación de dicho sistema en la patofisiología de la enfermedad, por lo que ahondar en el estudio de estos elementos ayudará al esclarecimiento de la enfermedad y al diseño de nuevos tratamientos y programas que ayuden a disminuir la prevalencia de la misma.

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Nuevos Profesores de Tiempo Completo del Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP) de la Secretaría de Educación Pública (UDG-PTC-1149).

R E F E R E N C I A S

Ahmed M y Gaffen SL (2010). IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 21(6): 449-453.

Barquera S y cols (2013). Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Pública Mex* 55 Suppl 2, S151-160.

Chatzigeorgiou A y Chavakis T (2016). Immune Cells and Metabolism. *Handb Exp Pharmacol* 233: 221-249.

Eheim A y cols (2014). Immune cells and metabolic dysfunction. *Semin Immunopathol* 36(1): 13-25.

Flores-García A y cols (2010). Aspectos inmunológicos en obesidad. *Revista Fuente* 2(5): 52-55.

González Jiménez E (2013). Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr* 60(1): 17-24.

Guzmán-Flores JM y López-Briones S (2012). Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gac Med Mex* 148(4): 381-389.

Guzmán-Flores JM y Portales-Pérez DP (2013). Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg). *Gac Med Mex* 149(6): 630-638.

Nishimura S y cols (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15(8): 914-920.

OMS (2015). Obesidad y sobrepeso. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.

Saúl Ramírez De los Santos
Edgar Iván López Pulido
Juan Manuel Guzmán Flores
Departamento de Clínicas
Centro Universitario de Ciencias de los Altos
Universidad de Guadalajara
juan.guzman@cualtos.udg.mx