

# La reacción inflamatoria en la fisiopatogenia de la obesidad

Ma. Victoria Domínguez García\*, Gerardo Gabriel Huitrón Bravo\* y Anaí A. Mendoza López\*

Recepción: 27 de mayo de 2011

Aceptación: 16 de noviembre de 2011

\* Centro de Investigación en Ciencias Médicas,  
Universidad Autónoma del Estado de México.  
México.

Correo electrónico: mavidoga@yahoo.com.mx;  
gghuitronb@uaemex.mx y anaiaaml@gmail.com

**Resumen.** La obesidad se caracteriza por inflamación crónica. Entre los biomarcadores de inflamación encontramos las citocinas producidas por los adipocitos y los macrófagos: TNF –  $\alpha$ , IL – 6, leptina, adiponectina y resistina. La relación adipocito-macrófago impacta la respuesta inflamatoria observada en la obesidad, la cual tiene una relación directa con la cantidad de macrófagos acumulados en el tejido adiposo blanco, que contribuye a la producción de mediadores de la inflamación. En este documento se hará una revisión de las principales moléculas involucradas en la generación de inflamación en la obesidad, y la relación entre macrófagos y adipocitos.

**Palabras clave:** obesidad, inflamación, biomarcadores de inflamación, adipocitos, macrófagos.

## Inflammatory Response in the Physiopatogeny of Obesity

**Abstract.** There are several inflammatory biomarkers such as cytokines produced by macrophages and adipocytes: TNF –  $\alpha$ , IL – 6, leptin, adiponectin and resistin. The adipocyte-macrophage relationship impacts the inflammatory response observed in obesity. Obesity has a direct correlation with macrophages accumulated in the white adipose tissue where they contribute to the production of inflammatory mediators. The aim of this paper is to review the role of the main molecules involved in the generation of inflammation in obesity, as well as, the relationship between macrophages and adipocytes.

**Key words:** obesity, inflammation, inflammation biomarkers, adipocytes, macrophages.

## Introducción

“La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud” (Organización Mundial de la Salud, 2010). Se considera que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas, entre las que se incluyen: enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, algunos tipos de cáncer, osteoartritis, litiasis vesicular y problemas de salud mental (Vendrell *et al.*, 2004).

Desde el punto de vista epidemiológico, se ha observado una alta prevalencia mundial de obesidad y sobrepeso, misma que continúa incrementándose dramáticamente. La OMS ha calculado que para el año 2015 habrá más de 700 millones de personas obesas en el mundo y 2 300 millones con sobrepeso, lo que considerablemente aumentará la morbilidad y mortali-

dad por las enfermedades antes mencionadas (Organización Mundial de la Salud, 2010).

La población mexicana no es ajena al problema, ya que al comparar los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 1999 con los del 2006, se encontró que el incremento más alarmante fue en la prevalencia de obesidad en los niños que pasó de 5.3% a 9.4%. Para el año 2006, la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad fue de alrededor de 26% para ambos sexos (Olaiz-Fernández *et al.*, 2006).

Desde el punto de vista bioquímico, la causa obedece a un desbalance crónico de energía, ya sea por una ingesta elevada o un gasto pobre; y peor aún, la combinación de ambos. A pesar de que el peso corporal está regulado por los sistemas endócrino y nervioso, parece ser que el control funciona mejor para evitar la pérdida de peso y no para evitar la ganancia

excesiva (Vendrell *et al.*, 2004). Todo esto resulta como una consecuencia de los cambios económicos, sociales y tecnológicos que han contribuido a tener hábitos alimenticios no saludables y vidas sedentarias durante las últimas décadas (Aronne, 2002).

Desde el punto de vista inmunológico se ha demostrado que existe una inflamación sistémica leve en la obesidad. Los adipocitos del tejido adiposo producen citocinas inflamatorias, entre las que se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6) y hormonas como leptina y adiponectina. Además se ha encontrado que el tejido adiposo está infiltrado por células del sistema inmunitario, que también son fuente de citocinas inflamatorias (Bulló *et al.*, 2003; Weisber *et al.*, 2003; Moreno-Aliaga *et al.*, 2005).

El objetivo del presente documento es proveer una revisión del papel que juega la inflamación en la obesidad. Se describirá el papel de las biomoléculas involucradas en la inflamación y las hormonas más estudiadas, así como la interacción entre adipocitos y macrófagos.

## 1. Origen de la inflamación en la obesidad

Existen evidencias de la relación tejido adiposo/inflamación, por ejemplo, hay una asociación positiva entre la concentración de TNF- $\alpha$  y la proteína C reactiva (PCR), con el aumento del tejido adiposo. Al aumentar el TNF- $\alpha$ , se estimula la producción de IL-6, que estimula la producción de proteínas de fase aguda en el hígado entre las que se encuentra la PCR y el fibrinógeno (Bulló *et al.*, 2003).

Es posible predecir el aumento de peso y, en consecuencia, la obesidad a través de los niveles aumentados de estos marcadores de inflamación producidos por los adipocitos y macrófagos y además por las células estromales del tejido adiposo, que también producen y secretan TNF- $\alpha$  e IL-6 (Weisber *et al.*, 2003; Moreno-Aliaga *et al.*, 2005).

Por otra parte, los biomarcadores de inflamación están asociados con hiperinsulinemia de una forma independiente del peso corporal, o de las medidas de adiposidad o el tipo de distribución de la grasa (Wellen y Hotamisligil, 2005).

Además de las citocinas ya mencionadas, el tejido adiposo contribuye con moléculas, que también son producidas por el endotelio vascular, agentes trombogénicos como el inhibidor tipo 1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) y agentes trombolíticos como el activador tisular del plasminógeno (atP), lo que resulta en una reactividad endotelial, que aumenta la concentración plasmática de receptores de la membrana endotelial: la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular (VCAM) y la P-selectina. También se producen adipocinas mediadoras de respuesta

inflamatoria como la leptina y la adiponectina (Sonnenberg *et al.*, 2004).

Otra razón por la que la inflamación se presenta en la obesidad es debido a una respuesta a la hipoxia en áreas de depósitos de grasa; a medida en que la masa grasa se incrementa, la red vascular es insuficiente para mantener la normoxia y se estimula la angiogénesis (Trayhurn y Wood, 2004).

## 2. Biomarcadores de inflamación

### 2.1. Adipocinas

Las adipocinas son sustancias secretadas por el tejido adiposo, que participan en la regulación del consumo de energía, en el metabolismo de los lípidos y proteínas, el equilibrio glucosa/insulina, el estrés oxidativo, la aterosclerosis, la inflamación y la integridad cardiovascular (Vendrell *et al.*, 2004; Wisse, 2004; Rabe *et al.*, 2008).

Son más de cincuenta las adipocinas reportadas a la fecha. El grupo de inflamación incluye: las citocinas clásicas (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), los factores de crecimiento (TGF- $\beta$ ), las proteínas del sistema alterno del complemento (adipsina, proteína estimulante de la acilación), las proteínas involucradas en la homeostasis vascular (PAI-1, factor tisular), aquellas involucradas en la regulación de la presión sanguínea (angiotensinógeno), el metabolismo lipídico (proteína enlazante del retinol), la homeostasis de la glucosa (adiponectina, leptina y resistina), así como en las respuestas de estrés y de fase aguda (haptoglobina y metalotioneína) (Trayhurn y Wood, 2004).

A continuación se mencionan los roles de las adipocinas más conocidas del tejido adiposo:

a) *Leptina*: es una hormona proteica de 163 aminoácidos y de 16 kDa de peso molecular y cuyo nombre deriva del vocablo griego *leptos* que significa “delgado”, es codificada en el gen *Ob* localizado en el brazo largo del cromosoma 6. Ésta se produce tanto en los adipocitos como en el hipotálamo, el ovario y la placenta y es un regulador a largo plazo del apetito y el metabolismo (Fantuzzi y Faggioni, 2000; Aydin *et al.*, 2008), por lo que tiene un efecto antiobesidad a través de su acción bloqueadora del neuropéptido “Y” con la consecuente disminución del apetito y pérdida de peso. La leptina se descubrió primero en modelos animales y después en humanos (Aydin *et al.*, 2008).

La leptina se encuentra en concentraciones de nanogramos en la circulación sistémica y sus niveles son regulados por tres mecanismos: la ingesta de comida, el sistema endócrino y el sistema inmune innato. En las personas delgadas, cerca del 50% de la leptina está unida a proteínas, mientras que en las personas obesas la mayoría se encuentra en su forma libre (Fantuzzi y Faggioni, 2000; Mendoza *et al.*, 2002; Aydin *et al.*

al., 2008; Lehrke, *et al.*, 2008). A mayor concentración de leptina es mayor el grosor de la capa de grasa subcutánea (Minocci *et al.*, 2000).

Se considera que el papel más importante de la leptina es inhibir el apetito, mediando el balance de energía al mandar información al cerebro acerca de la acumulación y agotamiento de los depósitos grasos. Sin embargo, los ratones deficientes de leptina (ob/ob) y deficientes del receptor de la leptina (db/db), también desarrollan un síndrome complejo caracterizado por una función reproductiva anormal, desequilibrios hormonales y alteraciones hematopoyéticas y del sistema inmune (Fantuzzi y Faggioni, 2000; Wisse, 2004). Por ejemplo, los ratones ob/ob no pueden eliminar las *E.coli* circulantes tan eficientemente como los ratones normales, lo que sugiere que estos ratones genéticamente obesos tienen un sistema inmune debilitado. Estos hallazgos sugieren una función importante para esta hormona reguladora del apetito: la regulación de la respuesta inmune inflamatoria (Loffreda *et al.*, 1998).

Los estudios *in vitro* han demostrado que la leptina es capaz de unirse a su receptor expresado en las células del sistema inmune (linfocitos, células NK, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y eosinófilos), y por consecuencia, ocurre la activación, proliferación, maduración y producción de mediadores inflamatorios. La activación del receptor es mediada a través de diferentes vías de transducción de señales entre las que se encuentran STAT-3, PI3K, P38/MAPK (Lam y Lu, 2007). En animales experimentales los niveles séricos de leptina se incrementan agudamente por estímulos inflamatorios y por la administración de citocinas proinflamatorias. Es el mecanismo por el cual ocurre este aumento, pero se ha observado un desequilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, apoyando la hipótesis de que la leptina podría alterar la producción de las citocinas antiinflamatorias por la activación de STAT-3 en los macrófagos/monocitos (Yancy *et al.*, 2002; Salgado *et al.*, 2006).

La producción aumentada de leptina inhibe muy poco el apetito. Se piensa que los individuos obesos son resistentes a los efectos hipotalámicos de la leptina, por lo que las rutas catabólicas diseñadas para reducir el apetito e incrementar el gasto de energía, no se activan y se mantiene el exceso de peso corporal y el proceso inflamatorio los predispone a la progresión de aterosclerosis (Fantuzzi y Faggioni, 2000; Wisse, 2004).

b) *Adiponectina*: esta proteína de 30 kD de peso molecular consta de 247 aminoácidos, y tiene una gran homología con el componente C1q del complemento. La adiponectina se sintetiza sólo en el tejido adiposo. Su principal función

metabólica es la utilización de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos. Es también, al igual que la leptina, un regulador a largo plazo del apetito y del metabolismo, además de que parece tener un efecto antiinflamatorio, inhibiendo la actividad fagocítica y la producción de TNF- $\alpha$  de los macrófagos. A su vez, el TNF- $\alpha$  inhibe su expresión y secreción, directamente y posiblemente también al estimular la producción de IL-6, que también inhibe su secreción (Wisse, 2004; Wellen y Hotamisligil, 2005). Existe evidencia de que está involucrada en la modulación de la sensibilidad a la insulina y que tiene propiedades anti-aterogénicas (Trayhurn y Wood, 2004; Lehrke *et al.*, 2008; Broedl *et al.*, 2009).

Al contrario que la leptina, sus niveles bajos se asocian a obesidad, y con manifestaciones del síndrome metabólico. Los niveles plasmáticos de adiponectina son significativamente menores en personas con síndrome metabólico comparados con personas de la misma edad e índice de masa corporal (IMC) sin síndrome metabólico (Xydakis *et al.*, 2006). La reducción del 10-22% de peso en individuos obesos con una dieta muy baja en calorías o cirugía bariátrica se asocia a un incremento del 36-51% de los niveles de adiponectina (Salgado *et al.*, 2006).

c) *Factor de necrosis tumoral alfa* (TNF- $\alpha$ ): el TNF- $\alpha$  es una hormona proteica con peso molecular de 17 kD. Es una citocina que participa en la inflamación sistémica y es un inhibidor del apetito (Amaral *et al.*, 2006; Romanatto *et al.*, 2007). Se produce por una gran variedad de células entre las que se encuentran: macrófagos, linfocitos, células endoteliales, miocitos, fibroblastos, células neuronales y adipocitos. Es un potente regulador del tejido adiposo, actuando de manera tanto autócrina como parácrina para influenciar una variedad de procesos, incluyendo la apoptosis. Induce la producción de IL-6, que a su vez es el mayor determinante de la respuesta de fase aguda. Su neutralización lleva al incremento de la sensibilidad de insulina en tejidos. Un mecanismo por el que TNF- $\alpha$  puede contribuir a la resistencia a la insulina es mediante el aumento de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea de la lipólisis; sin embargo, y en forma contradictoria se sugiere que aumenta la adipogénesis (Pi-Sunyer, 2002; Bulló *et al.*, 2003; Staiger *et al.*, 2003; Hashimoto *et al.*, 2006). La concentración circulante de TNF- $\alpha$  aumenta con la obesidad, y estudios *in vitro* han demostrado que el tejido adiposo visceral produce más TNF- $\alpha$  que la grasa subcutánea (Wellen y Hotamisligil, 2005).

d) *Inhibidor del activador del plasminógeno 1* (PAI-1): esta proteína de 50kD de peso molecular es mejor conocido por el papel que tiene como factor en el mantenimiento de la homeostasis vascular, inhibiendo la activación del plasminógeno. Se produce principalmente en las células

endoteliales y también en otros tipos celulares entre los que se encuentran los adipocitos. Su papel en la obesidad no está bien dilucidado, pero se observan niveles sanguíneos aumentados en personas con obesidad, causados por una mayor síntesis en el tejido adiposo blanco. La inhibición de la fibrinólisis, además del aumento del fibrinógeno, proteína de fase aguda, que se encuentra aumentada en procesos inflamatorios, juegan un papel muy importante en la génesis de enfermedades cardiovasculares, secundarias a obesidad (Trayhurn y Wood, 2004).

e) *Proteína C reactiva* (PCR): la PCR es una proteína de fase aguda, producida principalmente por el hígado y participa de forma muy importante en la inmunidad innata. El nivel circulante de PCR se asocia al índice de masa corporal (IMC) y con la presencia de diabetes. Asimismo, se ha observado la disminución de ésta cuando se presenta una reducción de peso. Un estudio que utilizó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, encontró que el gen encargado de codificar la PCR está expresado en el tejido adiposo, mostrando una aparente correlación inversa entre los niveles de mRNA de la PCR y de la adiponectina. Eso aumenta la posibilidad de que el tejido adiposo contribuya directamente al aumento de los niveles circulantes de la PCR (Trayhurn y Wood, 2004).

f) *Resistina*: proteína de 12 kD, es secretada por el tejido adiposo, células del sistema inmunitario y células epiteliales. Se ha reportado que antagoniza la acción de la insulina en células *in vitro* así como *in vivo*, participando en el desarrollo de la resistencia a la insulina. Sus niveles se encuentran aumentados en los ratones obesos y diabéticos (Smith, 2002; Vendrell *et al.*, 2004; Bokarewa *et al.*, 2005).

La resistina no se expresa en los preadipocitos pero aumenta marcadamente su expresión durante la diferenciación a adipocitos. Por otro lado, se puede sintetizar en las células mononucleares de la sangre periférica, que al parecer son la principal fuente de resistina en el plasma. Se conoce poco acerca de la regulación de la expresión de la resistina en las células grasas (Pi-Sunyer, 2002; Galinier *et al.*, 2006). No obstante, se le ha usado como marcador predictor de la reducción de peso con cirugía como tratamiento de obesidad, ya que a mayor concentración preoperatoria de resistina, se obtiene mayor porcentaje de reducción del peso corporal (Pi-Sunyer, 2002).

g) *Grelina*: esta hormona peptídica se secreta por células endócrinas en el tracto gastro-intestinal. Incrementa el apetito al modular péptidos orexigénicos en el hipotálamo, por lo que se le ha implicado en la coordinación del balance energético y la regulación de peso y su alteración puede ser importante en la obesidad (Vendrell *et al.*, 2004).

La grelina se produce principalmente por las células A en las glándulas oxínticas del fondo del estómago. Una acilación post-traducciona única con ácido octanoico modula la bioactividad de la grelina y puede que también sea necesaria para el paso eficiente de la grelina a través de la barrera hemato-encefálica. Se ha demostrado que la grelina aumenta al inicio de una comida y disminuye al terminar la ingesta, por lo que produce aumento del apetito, ingesta de comida, acidez y motilidad gástrica, así como también aumento de la motilidad intestinal, lo que finalmente repercute en aumento de peso (Korner *et al.*, 2006).

h) *Interleucina 8* (IL-8): proteína de la familia de las quimiocinas es producida por fibroblastos, células endoteliales, monocitos y macrófagos, y también se expresa en adipocitos humanos, y se libera tanto de las células grasas como de fragmentos de tejido adiposo blanco. La IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  estimulan su liberación, mientras que la dexametasona la inhibe y participa en la reacción inflamatoria al ser un factor quimiotáctico de neutrófilos y es angiogénico. Los niveles plasmáticos de IL-8 aumentan en la obesidad, lo que contribuye a la inflamación (Trayhurn y Wood, 2004).

i) *Proteínas Quimioatrayentes del monocito* (MCP): MCP-1 es una quimiocina inflamatoria cuya principal función es ser quimioatrayente de monocitos y media la adhesión de éstos al endotelio inflamado. El mRNA de MCP-1 se encontró sobre-expresado en ratones obesos. Se ha reportado que la MCP-1 se produce por el tejido adiposo blanco y que sus niveles en suero se relacionan directamente con el IMC, sugiriendo que el MCP-1 es uno de los factores críticos que ligan a la obesidad y a la inflamación de bajo grado (Weisberg *et al.*, 2003). La MPC-4 es un quimioatrayente de alta eficacia para los monocitos y los linfocitos T, y se cree que está involucrada en el proceso inflamatorio y en el reclutamiento de monocitos en las lesiones ateroscleróticas. Hashimoto y colaboradores (2006), encontraron que la MPC-4 muestra una relación significativa con los parámetros antropométricos.

j) *Interleucina 6* (IL-6): la IL-6 es una citocina secretada por adipocitos y macrófagos. Es una molécula candidata para la transportación de información desde los adipocitos al hipotálamo en la regulación del balance energético. La grasa proporciona casi el 30% de la IL-6 circulante en humanos. La producción de IL-6 por el tejido adiposo incrementa con una mayor adiposidad, por lo tanto las concentraciones circulantes de esta citocina están altamente relacionadas con el porcentaje de grasa corporal, ya que la grasa subcutánea produce más IL-6 que la grasa visceral (Trayhurn y Wood, 2004; Sonnenberg *et al.*, 2004).



La IL-6 juega un papel principal en la estimulación de la producción de leptina, rige la producción de la PCR, contribuye grandemente al desorden sistémico inflamatorio crónico, media el incremento del fibrinógeno plasmático, y contribuye al riesgo en la formación de coágulos. Actúa en células endoteliales y vasculares del músculo liso, aumentando de moléculas de adhesión y activación de rutas locales de angiotensina-renina; ambas modificaciones favorecen el daño e inflamación de la pared vascular (Sonnenberg *et al.*, 2004; Wisse, 2004; Lehrke *et al.*, 2008b).

### 3. Relación preadipocito-macrófago

La relación entre el preadipocitos y el macrófago pudiera ser una de las más importantes involucradas en la reacción inflamatoria observada en la obesidad. El tejido adiposo blanco y la médula ósea comparten un origen embriológico: el mesodermo, y los preadipocitos son potentes fagocitos que se asemejan a los macrófagos en morfología y patrones de expresión genética (Sonnenberg *et al.*, 2004).

#### 3.1. Estructura y funciones relacionadas

Varios estudios han encontrado que los adipocitos y los macrófagos tienen más en común de lo antes pensado. Por ejemplo, las células adiposas maduras expresan la enzima NADPH-oxidasa unida a la membrana celular, similar a la presente en los fagocitos especializados. Otros ejemplos son el receptor gamma de proliferación de los peroxisomas activados (PPAR $\gamma$ ), ampliamente descrito como específico de la línea de los adipocitos, y que también han sido detectados en el macrófago (Lehrke y Lazar, 2003; Charière *et al.*, 2003).

El tejido graso de los individuos obesos tiene un perfil de expresión genética parecido al de los macrófagos. Además, 30-59% de los genes relacionados con la obesidad están relacionados con la biología del macrófago (Lehrke y Lazar, 2003).

Las capacidades funcionales de estas dos células también se traslapan: los macrófagos pueden tomar y acumular lípidos para convertirse en células espumosas ateroscleróticas, mientras que por el otro lado, se ha encontrado que los preadipocitos cuentan con propiedades fagocíticas y antimicrobianas. Además, ambos, macrófagos y adipocitos, se localizan en el tejido adiposo en la obesidad (Wellen y Hotamisligil, 2005).

Se ha demostrado que los preadipocitos muestran características funcionales comunes con las células monocitos/macrófagos, de la línea celular 3T3-L1. Posteriormente, un nuevo estudio que comparó las líneas celulares de adipocitos y macrófagos, encontró profundas similitudes entre los

fenotipos de preadipocitos y macrófagos, demostrando que los primeros se podrían convertir eficiente y rápidamente en los segundos (Charière *et al.*, 2003; Galinier *et al.*, 2006).

#### 3.2. Biomarcadores de inflamación comunes entre adipocitos y macrófagos

Los macrófagos expresan muchos, si no es que la mayoría, de los productos de los genes del “adipocito”, mientras que los adipocitos pueden expresar muchas proteínas de los macrófagos como TNF- $\alpha$  e IL-6. La expresión de IL-6 es casi la misma en los macrófagos, así como en los adipocitos y otras células no macrófagos estromal-vasculares (Sonnenberg *et al.*, 2004; Wellen y Hotamisligil, 2005).

El tejido adiposo transcribe altos niveles de ARNm de proteínas involucradas en la ruta alterna del complemento como la adipsina/factor D, factor C3 y factor B, así como para la proteína estimuladora de la acilación (ASP), junto con las proteínas que controlan su expresión (Galinier *et al.*, 2006).

El descubrimiento de que la obesidad se caracteriza por la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo blanco que contribuye a la producción de mediadores de la inflamación ya sea solos o junto con adipocitos, ha sido muy importante para tratar de esclarecer la fisiopatogenia de la obesidad (Wellen y Hotamisligil, 2005).

Weisberg y colaboradores (2003) demostraron que la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo es directamente proporcional a la medida de adiposidad. Estos autores lograron estimar que el porcentaje de macrófagos en el tejido adiposo va por debajo del 10% en sujetos delgados (ratones y humanos), hasta un 50% en ratones deficientes en leptina y con obesidad extrema y hasta el 40% en humanos obesos.

La fuerte relación entre el contenido de macrófagos en el tejido adiposo y los indicadores de adiposidad proveen de un mecanismo para el incremento de la producción en el tejido adiposo de moléculas proinflamatorias y proteínas de fase aguda relacionadas con la obesidad. La acumulación de macrófagos debe incrementar la producción del tejido adiposo de estas moléculas y así contribuir a las consecuencias fisiopatológicas de la obesidad (Weisberg *et al.*, 2003; Wexler *et al.*, 2005). Los macrófagos reconocen de alguna manera el incremento en la masa grasa como un invasor no querido, que requiere neutralización (Lehrke y Lazar, 2003; Sonnenberg *et al.*, 2004).

### 4. Discusión

Mirando superficialmente el tema de la obesidad y los factores que llevan a sufrir esta enfermedad parecen ser medianamente simples, o que tal vez, sólo se trate de una “moda”. Pero lo

que comenzó por una cuestión de estética, lamentablemente a través del tiempo llegó a convertirse en un problema de salud internacional. Obviamente, México no es ajeno al problema y, como lo muestran los resultados de la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, ya tenemos un 70% de la población con sobrepeso u obesidad, incluyendo a niños y adolescentes (Olaiz-Fernández *et al.*, 2006).

Pero, ¿qué es lo que hace a la obesidad un problema de salud? Son varios los autores, como Pi-Sunyer (2002), Xydakis (2004), Kim (2006) y García (2008) que coinciden en que la obesidad (más aún la llamada central o visceral) lleva consigo una amplia gama de enfermedades relacionadas, como son: hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, problemas psicológicos y sociales, entre otros.

Todavía existe controversia acerca de ¿qué fue primero, la obesidad o la inflamación? Al respecto, son varios los autores (Bulló *et al.*, 2003; Weisberg *et al.*, 2003; Moreno-Aliaga *et al.*, 2005; Wellen y Hotamisligil, 2005; Wexler *et al.*, 2005; Rabe *et al.*, 2008) que han comprobado que los niveles de los biomarcadores de inflamación se ven aumentados en las personas que sufren de obesidad. Es decir, que la obesidad lleva a la elevación de los biomarcadores y esto a su vez a la inflamación que se observa en el paciente. Por el contrario, existe otro estudio (Moreno-Aliaga *et al.*, 2005) donde se demostró que los biomarcadores de inflamación elevados en una persona delgada o con peso dentro de lo normal, son predictores de obesidad futura. En este campo hace falta más investigación, tanto de las interacciones entre marcadores de inflamación, como de cada uno de ellos por separado.

Además de los biomarcadores de inflamación, existe una relación que influye mucho en la inflamación observada en la obesidad: la relación preadipocito-macrófago, que se ha

comenzado a estudiar más a fondo y que ha mostrado información muy interesante, como las similitudes entre estas dos células y cómo es que los macrófagos se infiltran en el tejido adiposo llevando a la liberación de más sustancias inflamatorias. Si se llegara a conocer completamente la interacción y el porqué de las funciones similares entre preadipocito y macrófago, probablemente se podría atacar la obesidad de una forma diferente y más efectiva. Se podría comprender mejor los mecanismos que producen la obesidad, así como, encontrar nuevos esquemas de tratamiento. Como se puede ver son muchas las rutas posibles que llevan de la obesidad a las distintas enfermedades. Rutas intrincadas, que se unen unas con otras en diferentes puntos y que pueden llegar a convertirse en ciclos viciosos; como ocurre con la producción aumentada de oxidantes, que conducen a un aumento de inflamación que lleva a mayor ganancia de peso, que a su vez produce la liberación de más oxidantes en el organismo, repitiendo el ciclo.

## 5. Prospectiva

Sea cual sea el mecanismo por el que se da la obesidad e inflamación, se cree que la respuesta inflamatoria en la obesidad es una forma del organismo de mantener la homeostasis, impidiéndole alcanzar un punto en el que la grasa acumulada deteriore la movilidad del organismo. Por otra parte, es muy importante continuar el estudio de estos fenómenos tan relacionados, además de trabajar en el desarrollo de medidas preventivas que eviten el sobrepeso y la obesidad, porque como se ha mencionado son factores de riesgo para enfermedades crónico-degenerativas, que consumen un gran presupuesto para su atención.



## Bibliografía

- Amaral, M. E.; R. Barbuio; M. Milanski; T. Romanatto; H. C. Barbosa; W. Nadruz; M. B. Bertolo; A. C. Boschero; M. J. Saad; K. G. Franchini y L. A. Velloso (2006). "Tumor Necrosis Factor-Alpha Activates Signal Transduction in Hypothalamus and Modulates the Expression of Pro-Inflammatory Proteins and Orexigenic/Anorexigenic Neurotransmitters", *Journal of Neurochemistry*. Vol. 98, Núm. 1, pp. 203-212.
- Aronne, L. J. (2002). "Obesity as a Disease: Etiology, Treatment, and Management Considerations for the Obese Patient", *Obesity Research*. Vol. 10, suppl 2, pp. 95-96.
- Aydin, S.; S. P. Guzel; S. Kumru; S. Aydin; O. Akin; E. Kavak; I. Sahin; M. Bozkurt; y I. Halifeoglu (2008). "Serum Leptin and Ghrelin Concentrations of Maternal Serum, Arterial and Venous Cord Blood in Healthy and Preeclamptic Pregnant Women", *Journal of Physiology Biochemistry*. Vol. 64, Núm. 1, pp. 51-59.
- Bokarewa, M.; I. Nagaev; L. Dahlberg; U. Smith; y A. Tarkowsky (2005). "Resistin, an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties", *Journal of Immunology*. Vol. 174, Núm. 9, pp. 5789-5795.
- Broedl, U. C.; C. Leberherz; M. Lerkhe; R. Stark; M. Greif; A. Becker; F. von

- Ziegler, J. Tittus; M. Reiser; C. Becker; B. Göke; K. G. Parhofer y A. W. Leber (2009). "Low Adiponectin Levels are an Independent Predictor of Mixed and Non-Calcified Coronary Atherosclerotic Plaques", *PLoS One*. Vol. 4, Núm. 3, pp. e4733.
- Gulló, M.; P. García-Lorda; I. Megias; y J. Salas-Salvadó (2003). "Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression", *Obesity Research*. Vol. 11, Núm. 4, pp. 525-531.
- Charière, G.; B. Cousin; E. Arnaud; M. André; F. Bacou; L. Pénicaud; y L. Casteilla (2003). "Preadipocyte Conversion to Macrophage (Evidence of Plasticity)", *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 278, Núm. 11, pp. 9850-9855.
- Fantuzzi, G. y R. Faggioni (2000). "Leptin in the Regulation of Immunity, Inflammation and Hematopoiesis", *Journal of Leukocyte Biology*. Vol. 68, Núm. 4, pp. 427-446.
- Galinier, A.; A. Carrière; Y. Fernandez; C. Carpené; M. André; S. Caspar-Bauguil; J. P. Thouvenot; B. Périquet; L. Pénicaud y L. Casteilla (2006). "Adipose Tissue Proadipogenic Redox Changes in Obesity", *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 281, Núm. 18, pp. 12682-12687.
- García, E.; M. De la Llata; M. Kaufer; M.T. Tusié; M. R. Calzada; V. Vázquez; S. Barquera; A. J. Caballero; L. Orozco; D. Velazquez; M. Peralta; J. A. Barriquete; R. Zacarías y J. Sotelo (2008). "La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión", *Salud Pública de México*. Vol. 50, Núm. 6, pp. 530-547.
- Hashimoto, I.; J. Wada; A. Hida; M. Baba; N. Miyatake; J. Eguchi; K. Shikata; y H. Makino (2006). "Elevated Serum Monocyte Chemoattractant Protein-4 and Chronic Inflammation in Overweight Subjects", *Obesity*. Vol. 14, Núm. 5, pp. 799-811.
- Kim, S. y B. M. Popkin (2006). "Commentary: Understanding the Epidemiology of Overweight and Obesity-a Real Global Public Health Concern", *International Journal of Epidemiology*. Vol. 35, Núm. 1, pp. 67-69.
- Korner, J.; W. Inabnet; I. M. Conwell; C. Taveras; A. Daud; L. Olivero-Rivera; N. L. Restuccia y M. Bessler (2006). "Differential Effects of Gastric Bypass and Banding on Circulating Gut Hormone and Leptin Levels", *Obesity*. Vol. 14, Núm. 9, pp. 1553-1561.
- Lam, Q. L. y L. Lu (2007). "Role of Leptin in Immunity", *Cellular and Molecular Immunology*. Vol. 4, pp. 1-13.
- Lehrke, M. y A. M. Lazar (2003). "Inflamed About Obesity", *Nature Medicine*. Vol. 10, Núm. 10, pp. 6-7.
- Lehrke, M.; Broedl; I. M. Biller-Friedmann; M. Vogeser; V. Henschel; K. Nassau; B. Göke; E. Kilger y K. G. Parhofer (2008). "Serum Concentrations of Cortisol, Interleukin 6, Leptin and Adiponectin Predict Stress Induced Insulin Resistance in Acute Inflammatory Reactions", *Critical Care*. Vol. 12, Núm. 6, pp. R157.
- Loffreda, S.; S. Q. Yang; H. Z. Lin; C. L. Karp; M. L. Brengman; D. J. Wang; A. S. Klein; G. B. Bulkley; C. Bao; P. W. Noble; M. D. Lane y A. M. Diehl (1998). "Leptin Regulates Proinflammatory Immune Responses", *The FASEB Journal*. Vol. 12, Núm. 1, pp. 57-65.
- Mendoza, V. M.; A. García; M. Sánchez; R. E. Galván y M. E. Fonseca (2002). "Overweight, Waist Circumference, Age, Gender, and Insulin Resistance as Risk Factors for Hiperleptinemia", *Obesity Research*. Vol. 10, Núm. 4, pp. 253-259.
- Minocci, A.; G. Savia; R. Lucantoni; M. E. Berselli; M. Tagliaferri; G. Calò; M. L. Petroni; C. de Medici; G. C. Viberti y A. Liuzzi (2000). "Leptin Plasma Concentrations are Dependent on Body Fat Distribution in Obese Patients", *International Journal of Obesity and Related Metabolism*. Vol. 24, Núm. 9, pp. 1139-1144.
- Moreno-Aliaga, M. J.; J. Campión; F. I. Milagro; A. Berjón; y J. A. Martínez (2005). "Adiposity and Proinflammatory State: the Chicken or the Egg", *Adipocytes*. Vol. 1, pp. 1-15.
- Olaiz, G.; J. Rivera; T. Shamah; R. Rojas; S. Villalpando; M. Hernández y J. Sepúlveda (2006). "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006". Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.
- Organización Mundial de la Salud. *Temas de salud. Obesidad* <<http://www.who.int/topics/obesity/es/>> (1 de diciembre de 2010).
- Pi-Sunyer, F. X. (2002). "The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity", *Obesity Research*. Vol. 10, suppl. 2, pp. 97-104.
- Rabe, K.; M. Lehrke; K. G. Parhofer; y U. C. Broedl; (2008). "Adipokines and Insulin Resistance", *Molecular Medicine*. Vol. 14, Núm. 11-12, pp. 741-751.
- Romanatto, T.; M. Cesquini; M. E. Amaral; E. A. Roman; J. C. Moraes; M. A. Torsoni; A. P. Cruz-neto y L. A. Velloso (2007). "TNF-alpha acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient-effects on leptin and insulin signaling pathways", *Peptides*. Vol. 28, Núm. 5, pp. 1050-1058.
- Salgado, W.; J. S. Santos; A. K. Sankarankutty y O. de C. Silva (2006). "Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity", *Acta Cirúrgica Brasileira*. Vol. 21, suppl. 1, pp. 72-78.

Smith, U. (2002). "Resistin-Resistant to Defining its Role", *Obesity Research*. Vol. 10, Núm.1 , pp. 61-62.

Sonnenberg, G. E.; G. R. Krakower y A. H. Kissebah (2004). "A Novel Pathway to the Manifestations of Metabolic Syndrome", *Obesity Research*. Vol. 12, Núm. 2, pp.180-186.

Staiger, H.; O. Tschritter; J. Machann; C. Thamer; A. Fritsche; E. Maerker; F. Schick; H. U. Häring y M. Stumvoll (2003). "Relationship of Serum Adiponectin and Leptin Concentrations with Body Fat Distribution in Humans", *Obesity Research*. Vol. 11, Núm. 3, pp. 368-372.

Trayhurn, P. y I. S. Wood (2004). "Adipokines: Inflammation and the Pleiotropic Role of White Adipose Tissue", *British Journal of Nutrition*, Vol. 92, Núm. 3, pp. 347-355.

Vendrell, J.; M. Broch; N. Vilarrasa; A. Molina; J. M. Gómez; C. Gutiérrez; I.

Simón; J. Soler; y C. Richart (2004). "Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin, and Proinflammatory Cytokines: Relationship in Obesity", *Obesity Research*. Vol. 12, Núm. 6, pp. 962-971.

Weisberg, S. P.; D. McCann; M. Desai; M. Rosenbaum; M. L. Leibel y Jr. A. W. Ferrate (2003). "Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue", *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 112, Núm. 12 , pp. 1796-1808.

Wellen, K. E. y G. S. Hotamisligil (2005). "Inflammation, Stress and Diabetes", *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 115, Núm. 5, pp. 1111-1119.

Wexler, D. J.; F. B. Hu; J. E. Manson; N. Rifai y J. B. Meigs (2005). "Mediating Effects of Inflammatory Biomarkers on Insulin Resistance Associated with Obesity", *Obesity Research*. Vol. 13, Núm. 10, pp. 1772-1783.

Wisse, B. E. (2004). "The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity", *Journal of the American Society of Nephrology*. Vol. 15, Núm. 11, pp. 2792-2800.

Xydakis, A. M.; C. C. Case; P. H. Jones; R. C. Hoogeveen; M. Y. Liu; E. O. Smith; K. W. Nelson y C. M. Ballantyne (2004). "Adiponectin, Inflammation, and the Expression of the Metabolic Syndrome in Obese Individuals: The Impact of Rapid Weight Loss through Caloric Restriction", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 89, Núm.6 , pp. 2697-2703.

Yancy, W. S.; M. K. Olsen; E. C. Westman; H. B. Bosworth y D. Edelman (2002). "Relationship Between Obesity and Health-Related Quality of Life in Men", *Obesity Research*. Vol. 10, Núm. 10, pp. 1057-1064.

## Encrucijadas urbanas



Abuelo en tránsito



Actuación



Pobreza en París



Después de la pesca