



# Aspectos inmunológicos en obesidad

Aurelio Flores-García, Adolfo-Javier Romero-Garibay,  
L. Eduardo Wong-Ley Madero, M. Raquel Moya-García,  
Pedro Aguiar-García, Rogelio Sánchez Gutiérrez, Ignacio-Javier González-Angulo

## Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial, cuya prevalencia va en aumento a nivel mundial. Se caracteriza por un exceso de acumulación de grasa en el cuerpo que determina un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>, lo cual es el resultado de un balance positivo de energía, donde la ingesta de calorías excede al gasto calórico. La obesidad disminuye las expectativas de vida de los pacientes y se ha asociado con el incremento en la incidencia de algunas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se incluyen, la DM2, hipertensión arterial sistémica, cáncer y enfermedades cardiovasculares.

Se ha establecido que la obesidad impacta de manera negativa múltiples funciones del sistema inmune. Se sabe también que los procesos inmunológicos implicados en la defensa del organismo contra patógenos infecciosos son modificados por el estado nutricional, de esta manera, la obesidad, puede afectar la respuesta inmune innata y adaptativa.

Por otra parte, recientemente ha sido demostrada la relación entre tejido adiposo y células inmunocompetentes. En 2007, Womack *et al.*, reportaron una reducción en el conteo de linfocitos en sangre periférica de mujeres obesas. Tanaka y cols. (1993), detectaron linfopenia dependiente de linfocitos T en un estudio desarrollado con ratas genéticamente obesas.

Existe información limitada y a menudo controversial al comparar la inmunidad en personas obesas y no obesas; datos clínicos y epidemiológicos apoyan el hecho de que la incidencia y severidad de algunos tipos específicos de enfermedades infecciosas son más frecuentes en personas obesas, comparadas con personas delgadas. En otros estudios se observó, que los pacientes obesos son más propensos a desarrollar complicaciones infecciosas y de prolongar el tiempo de curación de sus heridas después de intervenciones quirúrgicas.

Investigaciones efectuadas en los últimos años han reportado que más del 50% de personas obesas desarrollan infecciones cutáneas y exhiben una capacidad reducida en la curación de sus heridas. Lo anterior se suma a observaciones realizadas por Hutchinson, hace cuatro décadas, quien manifestó que la incidencia de infecciones del tracto respiratorio bajo era más alta en infantes obesos que en infantes no obesos. Chandra (1981), reportó datos en los que se destaca la asociación de obesidad con alteraciones del sistema inmune en niños, adolescentes y adultos obesos, evidenciadas por una respuesta inmune celular e innata deterioradas, demostrada esta última por una disminución en la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos para destruir bacterias.

---

Con base en la información previa, se infiere que la obesidad ejerce efectos nocivos sobre el sistema inmune, sin embargo, los mecanismos de defensa afectados así como las vías de señalización y eventos moleculares implicados son poco conocidos. Por otra parte, resulta de gran interés señalar que las alteraciones inmunológicas inducidas por obesidad pueden ser un factor importante para promover el desarrollo de algunas alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen resistencia a la insulina, DM2 y el síndrome metabólico, por esta razón es necesario revisar los mecanismos moleculares implicados en este proceso.

Sin duda, en la medida que se conozca más acerca del impacto de la obesidad en la alteración de los procesos inmunológicos, tendremos mejores argumentos para generar nuevos enfoques terapéuticos en patologías infecciosas asociadas con obesidad.

### Sistema inmune innato y obesidad

Investigaciones recientes han establecido que las alteraciones del sistema inmune innato en obesidad, incluye entre otros aspectos, una infiltración elevada de macrófagos en tejido adiposo blanco, lugar en el que estos fagocitos interactúan con adipocitos y células endoteliales para formar una red inflamatoria. La interacción de estas células promueve la activación de los macrófagos de tejido adiposo induciéndose en ellos la producción de diversas citocinas proinflamatorias y quimioquinas, como son; factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$  *por sus siglas en inglés*) y la proteína-1 quimio atrayente de monocitos (MCP *por sus siglas en inglés*)-1.

De esta manera, TNF- $\alpha$  y MCP-1 junto con otras moléculas inflamatorias integran un perfil sérico de inflamación crónica de bajo

grado que juega un importante papel en la predisposición a alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM2. Es importante subrayar que la noción de inflamación crónica de bajo grado asociada con obesidad ha sido sustentada recientemente por investigaciones en las que se detectaron niveles plasmáticos elevados de TNF- $\alpha$ , proteína C-reactiva (PCR), interleucina (IL)-6 e IL-8 en pacientes obesos, así como en diferentes modelos animales de obesidad.

Hotamisligil y cols. publicaron en 1993, la primera evidencia de que la obesidad se asocia con inflamación crónica de bajo grado. Este grupo de investigadores detectó en roedores con obesidad inducida por ingesta aumentada de alimentos, niveles plasmáticos elevados de TNF- $\alpha$ , una de las principales citocinas inflamatorias, la cual estaba asociado con disminución de la sensibilidad a la insulina. A partir de este hallazgo, diversos estudios han establecido que los macrófagos del tejido adiposo constituyen la principal fuente de la elevación de las moléculas inflamatorias circulantes detectadas en obesidad, entre las que se incluyen PCR, amiloide A sérico, factor inhibitorio de migración, resistina, sintasa inducible del óxido nítrico, IL-6 y MCP-1. A la fecha, se han acumulado evidencias que apoyan el papel de una inflamación sistémica de bajo grado en la patogénesis de alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen: resistencia a la insulina, DM2 y el síndrome metabólico. Lo relevante de este aspecto inmunológico, es que estudios *in vitro* así como *in vivo* han mostrado que algunas de estas citocinas inflamatorias están implicadas directamente en la inducción de resistencia a la insulina. Krogh-Madsen 2006 encontraron que la infusión de TNF- $\alpha$ , redujo de manera importante la utilización de glucosa estimulada por insu-

---

lina en células de tejido músculo esquelético en varones delgados. Por su parte, Sell H. y cols. 2006, publicaron que la PCR y la MCP-1, también pueden deteriorar el uso de glucosa estimulada por insulina en células de músculo esquelético en humanos. Por otra parte, el tejido adiposo está compuesto de adipocitos maduros y células estromales que constituyen la fracción estromal vascular. Esta fracción incluye preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos, los cuales son fagocitos mononucleares que participan en respuestas inmunes innatas así como en respuestas inmunes adaptativas, cuya función es proporcionar defensa inmediata al hospedero contra microorganismos extraños, mediada por un mecanismo de fagocitosis, en el cual, los patógenos son internalizados y destruidos. Los macrófagos desempeñan también funciones homeostáticas importantes, entre las que se incluyen, eliminación del detritus celular así como de células apoptóticas durante el desarrollo.

Nuevo conocimiento se ha obtenido por medio de estudios de citometría de flujo, los cuales muestran que aproximadamente 3-10 % de la fracción de estroma vascular está compuesto de macrófagos residentes. Asimismo, investigaciones en este campo han encontrado que el tejido adiposo de personas obesas así como roedores obesos se encuentra infiltrado por un número mayor de macrófagos, lo cual parece ser específico de este tejido, ya que no se han observado diferencias en el número de macrófagos residentes en músculo o hígado de ratones obesos. Es de gran importancia el hecho de que los macrófagos infiltrados en tejido adiposo exhiben una funcionalidad deteriorada que se manifiesta por una reducida capacidad fagocítica y un estallido respiratorio defectuoso que da como resultado una deficiente capacidad microbicida de estas células.

Es ampliamente aceptado que la obesidad se caracteriza por una alteración inflamatoria crónica de bajo grado que tiene su origen en una infiltración profusa de macrófagos en el tejido adiposo, ya que son una fuente importante de producción de moléculas inflamatorias circulante detectadas en obesidad. Sin embargo, no se ha definido cuales son los factores que causan esta infiltración de macrófagos en el tejido adiposo; numerosas teorías han sido propuestas para explicar el fenómeno: 1) La de reclutamiento de macrófagos en respuesta a señalización alterada de adipocinas y al tamaño del adipocito; 2) La de hipoxia local de tejido adiposo y, 3) la de endotoxemia nutricional.

Un aspecto que es necesario considerar para tratar de entender la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, es un posible traslapamiento entre la biología de adipocitos y macrófagos. Al respecto, Charriere G y cols., 2003, sugiere que los preadipocitos pueden ser convertidos en macrófagos bajo condiciones apropiadas, lo cual hace más compleja su explicación.

A continuación se describen aspectos relacionados con las teorías antes mencionadas:

1) Señalización alterada de adipocitos. En obesidad se observa un patrón alterado de adipocinas, citocinas y quimiocinas, las cuales pueden estar involucradas en la atracción de macrófagos, ya que se ha establecido que hay secreción aumentada de leptina y baja producción de adiponectina por tejido adiposo. La leptina ejerce efectos pro-inflamatorios leves al activar la fagocitosis en macrófagos y su producción de citocinas. En contraste, la adiponectina tiene clara actividad anti-inflamatoria que se demuestra por inhibir la producción en el macrófago de TNF- $\alpha$  e IL-6, así como inhibir la unión de lipopolisacárido

---

bacterial, el cual es un potente estímulo antigénico para la activación de macrófagos.

De igual forma, otras moléculas como MCP-1, MIF-1 y CSF-1 desreguladas en obesidad pueden también estar involucradas en el reclutamiento de macrófagos. Por otra parte, la obesidad también está asociada con hipertrofia de adipocitos los cuales secretan más factores quimiotácticos atrayentes, que pueden estar relacionados con reclutamiento de macrófagos. Interesantemente el tamaño aumentado de adipocitos ha sido claramente asociado con resistencia a la insulina y su progreso hacia DM2.

2) Endotoxemia nutricional. Es conocido que los ácidos grasos saturados pueden unirse a receptores Toll tipo 4, expresados por adipocitos humanos. De esta manera, la prolongada sobre alimentación o la ingesta aumentada de ácidos grasos saturados puede estimular en los adipocitos la vía del factor nuclear kappa Beta (FNkB) para inducir la transcripción de varias citocinas inflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, las cuales pueden promover la infiltración de macrófagos en tejido adiposo que a su vez inducirán resistencia a la insulina.

3) Hipoxia local de tejido adiposo. Investigaciones recientes muestran que el tejido adiposo en obesidad es hipóxico, lo que ocurre cuando la disponibilidad de oxígeno no cubre la demanda requerida y es propuesto que subyace la respuesta inflamatoria cuando la masa tisular adiposa se expande. Se ha documentado que la obesidad se asocia con expresión incrementada de factor-alfa inducible de hipoxia tanto en humanos como en roedores y estudios de tejido adiposo con inmuno histoquímica han mostrado que el pimonidazol detectó que las áreas hipóxicas están colocalizadas con macrófagos. En conjunto estos datos sugieren

fuertemente que la hipoxia puede ser un factor clave en la infiltración de macrófagos.

Lo antes descrito, pone de manifiesto la importancia de la alteración de la respuesta inmune innata en obesidad, enfatizando lo referente a la infiltración de macrófagos en tejido adiposo y subsiguiente producción de citocinas inflamatorias, lo que da como resultado el establecimiento de una condición de inflamación crónica de bajo grado, que finalmente sería un factor muy importante en la generación de resistencia a la insulina, DM2 y síndrome metabólico.

Sin embargo, recientemente Rocha 2008, ha enfatizado sobre la función de la inmunidad adaptativa en obesidad, al proponer que el Interferón-gama (IFN- $\gamma$ ), una citocina prototipo del perfil T helper-1 (Th1), regula la inflamación generada en el tejido graso. No obstante, es necesario aclarar que el Interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) también es producido por células del sistema inmune innato, como células naturales asesinas, macrófagos y neutrófilos, lo cual nos demuestra la complejidad de los procesos inmunológicos involucrados en obesidad.

El análisis de esta revisión bibliográfica infiere que los macrófagos infiltrados en tejido graso, secretan proteínas implicadas en el bloqueo del receptor de insulina a nivel celular, lo que permite concluir lo siguiente:

1) Abre la posibilidad de implementar estrategias terapéuticas que inhiban la infiltración de macrófagos en tejido adiposo, con el fin de:

- a) Revertir la resistencia a la insulina.
- b) Prevenir el desarrollo de DM2 y
- c). Prevenir el síndrome metabólico en los pacientes con riesgo.

---

2) Es necesaria investigación adicional en el proceso de infiltración de macrófagos en para establecer de manera precisa los mecanismos moleculares específicos involucrados en el tejido adiposo para intervenir con precisión 

### Referencias bibliográficas

- Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, Sugiyama A, Takamura Y & Okuda K (1993): Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 17, 631 – 636.
- Womack J, Phyllis C, Feldman J, Hyun Shin H, Fennie, Anastos K, Cohen M, Bacon M, Minkoff H. 2007 July; Obesity and Immune Cell Counts in Women. *Metabolism.* 56(7): 998–1004.
- Chandra RK. (1981); Immune response in overnutrition. *Cancer Research.* 41:3795–3796.
- Hutchinson-Smith B. (1970); The relationship between the weight of an infant and lower respiratory infections. *The Medical Officer.*;123:257–262.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. (1993); Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259:87-91.
- Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. (2006) Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 291: E108-14.
- Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, et al. (2003) Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*; 278: 9850.
- Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P. (2008) Interferon-gamma, a Th1 Cytokine, Regulates Fat Inflammation. A Role for Adaptive Immunity in Obesity. *Circ Res.*;103:467-476.

### Datos del autor:

Aurelio Flores-García  
Profesor Investigador  
Unidad Académica de Medicina  
Universidad Autónoma de Nayarit  
México  
E-mail: [affloresg@hotmail.com](mailto:affloresg@hotmail.com)

