



# Obesidad, Metabolismo y Sistema Inmune

Por Alejandro Gómez Alcalá

## Definición de Obesidad de la OMS y su falta de precisión

La definición de la Organización Mundial de la salud (OMS) define al sobrepeso y la obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Sin embargo, lo antes citado es una definición antigua que carece de precisión; sabemos que tanto sobrepeso como obesidad son el resultado de un desequilibrio calórico en el cual se ingieren más calorías de las que se gastan; además es importante aclarar palabras claves que nos van a apoyar a aclarar los términos de manera correcta. En primer lugar, lo que la OMS se refiere a “grasa” de manera genérica, término poco preciso; lo correcto en vez de decir grasa es “tejido adiposo”; entonces interpretando correctamente, la OMS debería de citar como obesidad a: una acumulación de tejido adiposo excesiva en el cuerpo humano que altera las funciones metabólicas (1).

## Obesidad y su relación con la Adipogénesis

Retomando lo antes explicado, tenemos entonces que la obesidad es una acumulación (obtenida de la ingesta) o bien formación excesiva de tejido adiposo (la adipogénesis que es ocasionada por la síntesis de ácidos grasos en los adipocitos) que altera el equilibrio metabólico. En la mayoría de los casos el exceso de tejido adiposo proviene de la síntesis de tejido adiposo (adipogénesis) la cual responde a un consumo muy elevado de carbohidratos. Los carbohidratos o hidratos de carbono son sustancias orgánicas

compuestas por hidrógeno, oxígeno y carbono (3) que se obtienen de la dieta y constituyen uno de los tres principales grupos químicos que componen la materia orgánica (los otros grupos son las proteínas y justamente las grasas) (3). Existen básicamente 2 tipos de hidratos de carbono: simples y complejos, entre los simples encontramos a los azúcares y los complejos se encuentran varios grupos alimenticios como son cereales, legumbres así como comida altamente procesada como pan y pastas (4). El cuerpo humano como la mayoría de los seres vivos cuentan con varios procesos metabólicos para asimilar los carbohidratos; entre estos, el más destacado es el proceso que se conoce como glucólisis. La glucólisis proporciona energía en forma de piruvato (la oxidación de un gramo de carbohidratos genera aproximadamente 4 kcal de energía) el cual promueve la activación de otras vías metabólicas entre las cuales destacan las vías de síntesis (o anabólicas) (5). Entre las vías anabólicas mayormente promovidas por la glucólisis se encuentra la adipogénesis. Como se mencionó anteriormente la adipogénesis es la formación de células adiposas (o adipocitos) que al agruparse forman el tejido adiposo (6).

## Obesidad y la generación de tejido adiposo periorgánico

El exceso de tejido adiposo y el exceso de síntesis de ácidos grasos en células distintas a adipocitos (el hígado, los riñones, el cerebro, los pulmones, las glándulas mamarias e incluso alrededor de órganos como el corazón) promueve lo que conocemos como “sobrepeso”. El sobrepeso suele escalar muy fácilmente a la condición llamada obesidad (7).

## Panorama mundial de la Obesidad

El problema de obesidad a nivel mundial es bastante relevante; la tasa de obesidad en adultos se encuentra en un incremento constante, esto es muy evidente porque en cada censo poblacional hay mayor número de personas con esta enfermedad. Entre 1975 y 2016, la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes de 5 a 19 años se cuadruplicó con creces en todo el mundo, y pasó del 4% al 18% (2). En el 2022 OMS calculó más de mil millones de personas en todo el mundo con obesidad. De las cuales 650 millones son adultos, 340 millones adolescentes y 39 millones son niños (9).

## Obesidad y Enfermedades No Transmisibles

La obesidad altera una gran variedad de funciones metabólicas; estas alteraciones provocan la aparición de enfermedades no transmisibles (ENT) a las cuales se les denomina genéricamente como “comorbilidades”. Entre las alteraciones metabólicas antes señaladas destacan las alteraciones a nivel cardiaco que promueven cardiopatías, la aterosclerosis; los problemas hepáticos, renales, reproductivos, articulares, y alteraciones del sistema reproductivo por solo citar algunas. Ya hablando específicamente de ENTs, la obesidad desencadena la Diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y así como accidentes cerebrovasculares, varios tipos de cáncer e inclusive problemas de salud mental. Las personas con obesidad también tienen tres veces más probabilidades de ser hospitalizadas por Covid debido a que, como ya se mencionó tienen un metabolismo alterado (9)

## Tipos de tratamientos para combatir la obesidad.

Actualmente existen varios tratamientos para tratar la obesidad; entre estos destacan tres tipos: Los farmacológicos, los no farmacológicos y la mezcla de ambos (mixtos).

Los tratamientos farmacológicos como su nombre lo dice se basan en fármacos que evitan la asimilación o bien producción de ácidos grasos; a estos medicamentos se les conoce como “hipolipemiantes” por su mecanismo de acción por ejemplo la administración de estatinas, fibratos, el niacina, los secuestradores de ácidos biliares, los fitoesteroles entre otros (10).

Los tratamientos no farmacológicos se enfocan en el diseño de dietas hipocalóricas e hiperprotéicas como método de elección en pacientes con obesidad mórbida (con un Índice de Masa Corporal arriba de 40 en adelante) en los cuales existe un compromiso muscular, articular u óseo y no son candidatos a ejercicio; en los pacientes que si son aptos para el ejercicio se agrega además de la dieta rutinas de ejercicios aeróbicos y anaeróbicos con el propósito de generar músculo y por ende una mayor demanda energética (11). Finalmente los tratamientos mixtos pudieran comprender la combinación de los tratamientos farmacológicos con los no farmacológicos. Para todo este tipo de intervenciones se requiere del apoyo de personal capacitado como son Nutricionistas, Nutriólogos, Médicos, Químicos, Biólogos, Médicos del deporte, Fisioterapeutas, Ortopedistas y Quiroprácticos solo por citar los más relevantes; todo esto para asegurar llevar a cabo correctamente los tratamientos.

## **Dieta y ejercicio como agente terapéutico en el tratamiento de la obesidad**

A partir de los años 70s diversos estudios comenzaron a mostrar poco a poco a nivel genético y molecular el beneficio del ejercicio como agente modulador de la progresión en el desarrollo de patologías, las cuales posteriormente fueron clasificadas en su mayoría como ENTs; entre lo más estudiado resaltó cómo disminuía la progresión de la diabetes gracias al efecto del ejercicio como agente terapéutico. También fue estudiado el efecto terapéutico de la dieta y/o el ejercicio con gran número de patologías como son: la inflamación y estrés oxidativo, el síndrome metabólico y la arterosclerosis solo por dar unos cuantos ejemplos (12-18).

## **Ejercicio y sus efectos en la señalización molecular**

Algunos estudios a finales de los años ochenta y principios de los años noventa como el de Wasserman de 1989 dan los primeros pasos acerca de cómo los estímulos de dieta y/o ejercicio provocan señalización molecular distinta a la normal así como cambios de expresión génica (12-18).

## **Obesidad y sistema Inmune (el papel de los receptores tipo Toll)**

Actualmente se encuentra totalmente demostrado que, a nivel inmunológico existe una relación positiva entre la eficiencia del sistema inmunológico y la actividad física. Varios estudios epidemiológicos han expuesto

una menor prevalencia de diferentes formas de cáncer entre las personas físicamente activas; Por ejemplo existen diversos estudios que concluyen que las mujeres que realizan ejercicios físicos en forma regular tienen menor incidencia de tumores de mama y útero (19-24).

Estudios como los de Gleeson han mostrado que el ejercicio moderado se encuentra asociado con una disminución en la incidencia de infecciones comparando personas que hacen ejercicio contra personas que son sedentarias; Gleeson también mostró que el ejercicio intenso causa un efecto de inmunodepresión; de manera que se ha encontrado una clara asociación entre el ejercicio y una repercusión en la reacción inmune. Se sabe que dependiendo de la intensidad y la duración del ejercicio se promueve una modulación en la respuesta inmune en general; muchos de estos datos se han obtenido estudiado atletas de alto rendimiento y cómo reacciona su sistema inmune en respuesta a estímulos de ejercicio, como resultados de esos estudios se han observado diversos fenómenos entre los que se encuentran proliferación linfocítica alterada, presentación de antígenos también alterada e inflamación distinta; con esto se ha establecido que el ejercicio tiene un efecto positivo o bien negativo en la regulación de la respuesta inmune, esto varía dependiendo de la intensidad y el tipo de ejercicio (25).

## **Receptores tipo Toll (TLRs).**

El comienzo del funcionamiento del sistema inmune innato se produce por un reconocimiento entre las células y el patógeno; este reconocimiento se inicia mediante la unión

del patógeno con receptores pertenecientes a una familia de receptores celulares llamados Toll like Receptors (TLRs); éstos se ubican tanto en la membrana como en el interior de las células. Los TLRs se encuentran principalmente en mucosas y diversas células repartidas dentro del organismo; la mayoría de estos se ubican específicamente en la membrana de las células, la excepción son TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 que se encuentran localizados dentro de las células (26, 27). Los TLRs logran el reconocimiento detectando, ya sea sustancias secretadas por los microorganismos agresores, o reconociendo estructuras propias de ellos. El sistema inmune innato es el que hace el reconocimiento inicial a los patógenos; posteriormente al reconocimiento primario se genera una señalización molecular que inicial la activación del sistema inmune adaptativo el cual es ampliamente reconocido por la generación de anticuerpos y muchos otros mecanismos inmunes más complejos (20 -24, 28-30).

Como se observó en el párrafo anterior los TLRs se catalogan por número dependiendo del tipo de sustancia y/u organismo que reconocen; éstos son responsables del reconocimiento y activación de respuestas a productos microbianos tales como lipopolisacáridos (LPS), peptidoglicanos, flagelina y motivos de ADN bacterianos de tipo CpG (21- 26).

Para entender la participación de los TLRs en obesidad es importante explicar cómo funcionan 3 tipos de TLRs en particular TLR2, TLR4 y TLR9. TLR2 reconoce y responde a las lipoproteínas; TLR4 a los lipopolisacáridos (LPS), los cuales son glicolípidos que se encuentran específicamente en las paredes celulares de las bacterias y TLR9 se une al CpG DNA no metilado que se encuentra de bacterias y virus (20-24, 27).

Sin embargo entre el 2006 y 2010 se descubrió que, tanto TLR2 como TLR4 se activan por ácidos grasos no esterificados (NEFAs); mientras que TLR9 se activa por CpG de DNA endógeno (desnaturalizado) el cual proveniente de células apoptóticas (25, 31-34).

Los descubrimientos antes mencionados, sorpresivamente revelaron que TLR2, TLR4 y TLR9 se activan con ligandos endógenos. Esto podría no ser tan relevante sin embargo en esa época ya se sabía que las personas con obesidad dentro de los fenómenos metabólicos típicos de la patología presentan depleción de NEFAS debido al desarrollo atípico de tejido adiposo además de tener liberación de DNA desnaturalizado como parte del proceso de crecimiento celular y tisular que se presenta en la obesidad; de manera que la obesidad promueve la activación de los TLRs y estos a su vez promueven una cascada de señalización que desencadena en la producción de citocinas inflamatorias las cuales son moléculas clave en el proceso de inflamación. (20-24, 28, 29).

## Resumen y conclusión.

La obesidad promueve un estado metabólico alterado el cual está fuertemente asociado al desarrollo de diversas ENTs. A nivel mundial existen diversas estrategias para mitigar, prevenir y tratarla. Los tratamientos más relevantes para combatir la obesidad son los farmacológicos, los no farmacológicos y la mezcla de ambos (mixtos). A partir de los años 70s los esfuerzos mundiales para tratar la obesidad se empezaron a enfocar en dietas personalizadas y estímulos de ejercicio igualmente personalizados.

Alrededor de 1989 los esfuerzos para combatir la obesidad antes mencionados fueron demostrando poco a poco de manera molecular cómo el ejercicio actuaba para combatir la obesidad; esos descubrimientos sorprendentemente demostraron que el ejercicio regulaba las cadenas de señalización que comandaban la activación del sistema inmune innato.

Gracias a todo lo mencionado anteriormente; hoy sabemos que los NEFAs también conocidos como ácidos grasos libres (FFAs) y el DNA endógeno libre (cfDNA); ambos con alta prevalencia en personas que cursan obesidad, activan el sistema inmune innato. Esto aclara en gran medida la presencia de inflamación sistémica moderada en personas con obesidad. Ahora sabemos que la obesidad no solo es una acumulación de tejido adiposo excesiva en el cuerpo humano que altera las funciones metabólicas además, ésta acumulación se encuentra acompañada de una inflamación sistémica moderada.

Entre más investigación se realice en el área, acompañada de tecnología cada vez más avanzada iremos descubriendo poco a poco y a mayor detalle el finísimo entramado metabólico y podremos prevenir y atacar los grandes retos que la obesidad representa para la humanidad.

### Literatura consultada.

1. Organización Mundial de la Salud (s.f). Obesidad y sobrepeso. Recuperado el 14 de octubre del 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Organización Mundial de la Salud (s.f). Obesidad. Recuperado el 14 de octubre del 2022. [https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1).
3. Ferrer R. Denise (2017). Bioquímica (7ma ed). Lippincott Illustrated Reviews
4. Salud Integral BioNisimo (18 de febrero del 2020), Azúcares simples y Azúcares complejos. <https://bionisimo.es/azucares-simples-y-azucares-complejos/?v=04c19fa1e772>
5. David Nelson & Michael Cox (2004). «Glycolysis, Gluconeogenesis and the Pentose Phosphate Pathway». Lehninger's Principles of Biochemistry. W.H.Freeman. 0716743396.
6. "Adipogenesis". Merriam-Webster. Retrieved 3 January 2020.
7. Parada Puig, Raquel. (23 de marzo de 2020). Síntesis de ácidos grasos: dónde ocurre, enzimas, etapas y reacciones. Lifeder. Recuperado de <https://www.lifeder.com/sintesis-acidos-grasos/>.
8. Organización Mundial de la Salud (s.f). Obesidad. Recuperado el 14 de octubre del 2022. [https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1).
9. Consumidor Global (4 marzo 2022). El problema de obesidad en cifras según la OMS. Recuperado el 14 de octubre del 2022. [https://www.consumidorglobal.com/noticias/alertas/problema-obesidad-en-cifras-oms\\_2240\\_102.html](https://www.consumidorglobal.com/noticias/alertas/problema-obesidad-en-cifras-oms_2240_102.html)
10. Arriba Salud (s.f.). Hipolipemiantes: ¿Qué son? ¿Cómo funcionan? Tipos y principales medicamentos de uso común. Recuperado de <https://arribasalud.com/hipolipemiantes/>
11. Wackerhage H, Miah A, Harris RC, Montgomery HE, Williams AG. Genetic research and testing in sport and exercise science: a review of the issues. J Sports Sci. 2009 Vol. 27, No. 11. P. 1109-1116.
12. Solomon T. P. J., Sistrun S. N., Krishnan R. K., Del-Aguila L. F., Marchetti C. M., O'Carroll S. M., O'Leary V. B., Kirwan J. P. Exercise, and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older

- obese adults. *J Appl Physiol*. 2008. No. 104, p. 1313-1319.
13. Leidy HJ, Dougherty KA, Frye BR, Duke KM, Williams NI. Twenty-four-hour ghrelin is elevated after calorie restriction and exercise training in non-obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2007. No. 15, p. 446-455.
  14. Nadeau KJ., Ehlers LB., Aguirre LE., Moore RL., Jew KN., Ortmeyer HK., Hansen BC, Reusch JE., Draznin B. Exercise training and calorie restriction increase SREBP-1 expression and intramuscular triglyceride in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006. No. 291, p. 90-98.
  15. Sousa e Silva T., Longui CA., Rocha MN., Faria CD., Melo MR., Faria TG., de Souza JA., Rizzo LV. Prolonged physical training decreases mRNA levels of glucocorticoid receptor and inflammatory genes. *Horm Res Paediatr*. 2010. No. 74, p. 6-14.
  16. Lockard MM., Witkowski S., Jenkins NT., Spangenburg EE., Obisesan TO., Hagberg JM. Thrombin and exercise similarly influence expression of cell cycle genes in cultured putative endothelial progenitor cells. *J Appl Physiol*. 2010. No. 108, p. 1682-1690.
  17. Lewis GD., Farrell L., Wood MJ., Martinovic M., Arany Z., Rowe GC., Souza A., Cheng S., McCabe EL., Yang E., Shi X., Deo R., Roth FP., Asnani A., Rhee EP., Systrom DM., Semigran MJ., Vasan RS., Carr SA., Wang TJ., Sabatine MS., Clish CB., Gerszten RE. Metabolic signatures of exercise in human plasma. *Sci Transl Med*. 2010. No. 26, Vol. 33, p. 33-37.
  18. Wasserman DH, Abumrad NN. Physiological bases for the treatment of the physically active individual with diabetes. *Sports Med*. 1989 No. 7 Vol. 6, p. 376-392.
  19. Instituto Nacional del Cáncer (s.f.). La actividad física y el cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/actividad-fisica-hoja-informativa>.
  20. Janeway & Medzhitov. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002. Vol. 20, p. 197-216.
  21. Medzhitov. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2001. No. 1. Vol. 2, p.135-145.
  22. Pasare & Medzhitov. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Adv Exp Med Biol*. 2005. No. 560. p. 11-18.
  23. Takeda, Kaisho and Akira. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunology*. 2003. No. 21, p.335-376.
  24. Sanchez, Orozco & Martin. Toll-like receptors and human pathology. *Inmunologia* 2004. Vol. 23, No 4, p. 328-338.
  25. Gleeson M., McFarlin B., Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc. Immunol. Rev*. 2006. No. 12, p. 34-53.
  26. Akira S. and Kawai T. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004. Vol.4 No. 7, p. 499-511.
  27. Kawai and Akira. TLR signaling. *Cell Death and Differentiation*. 2006. No. 13 Vol. 5, p. 816-825.
  28. Abbas, Abul K. & Litchman, Andrew H. (2004), *Inmunologia Celular y Molecular*. Madrid: El Servier España.
  29. Zhang and Lodish. Cytokines regulating hematopoietic stem cell function. *Current Opinion Hematology*. 2008. Vol. 15, No. 4, p. 307-311.
  30. Xagorari and Chlichlia. Toll-like receptors and viruses: induction of innate antiviral immune responses. *Open Microbiology Journal*. 2008. No. 2, p. 49-59.
  31. Stich V., de Glisezinski I., Berlan M., Bulow J., Galitzky J., Harant I., et al. Adipose tissue lipolysis is increased during a repeated bout of aerobic exercise. *J. Appl. Physiol*. 2000. No.88, p.1277-1283.
  32. Francaux M. Toll-like receptor signalling induced by endurance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009. No.34, Vol.3. p.454-458.
  33. McFarlin, Flynn, Campbell, et al. Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll like receptor 4. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2006. No. 61, p. 388-393.
  34. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT and Gleeson M. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J. Physiol* 2005. No. 563 Vol. 3, p. 945-955.
- .....

Dr. Alejandro Gómez Alcalá.  
Laboratorio de Biología Molecular, Sección de Estudios de Posgrado,  
Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional