



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias de la Salud
Licenciatura en Nutrición**

**Obesidad e inmunocompetencia: la influencia
de un IMC mayor a 30 en el sistema inmune y
sus complicaciones.**

Nº 339

Mónica María Seminario Delgado

Tutoras: Laura Bertilotti
Gabriela Jordán

Departamento de Investigaciones
Julio 2010

A mi familia, que desde lo lejos siempre me alentaron

Agradecimientos

Agradezco a la Prof. Lic. Laura Bertilotti por su guía, orientación y motivación en este trabajo.

Agradezco también a la Dra. Gabriela Jordán por enseñarme, corregirme, orientarme y alentarme en esta hermosa carrera.

También agradezco a todos los docentes que me han ayudado a lo largo de este tiempo, gracias por su enseñanza, paciencia, apoyo y comprensión.

A la Fundación Favaloro y a todo el equipo por darme una mano profesional y amiga en los primeros pasos de la práctica.

A los médicos nutricionistas y licenciadas en nutrición del Hospital de Clínicas de San Martín por sus conocimientos, compañía y ayuda.

De manera muy especial a Dios, por darme fortaleza y confianza.

A mis padres, que a pesar de estar lejos, sus fuerzas estuvieron conmigo, en cada caída me alentaron y me dieron ánimos y amor para seguir adelante.

A mis hermanas, Daniela, Diana y Analía que son fuente de inspiración, admiración, confianza y contención.

A mi abuela Lía por su cariño y paz, junto con mi abuelo Jorge.

A Emiliano por su confianza, afecto y compañía.

A mis amigas, que son compañeras y hermanas, gracias por su apoyo incondicional.

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	6
Palabras Claves	6
Abstract	6
1. Introducción	6
2. Interacción de los distintos sistemas en la homeostasis	7
3. El Sistema Endocrino y el Tejido Adiposo.....	7
3.1. Tejido Adiposo Pardo (TAP).....	8
3.2. Tejido Adiposo Blanco (TAB)	8
3.3. Principales adipoquinas del tejido adiposo.....	9
3.3.1. Leptina.....	9
3.3.2. Adiponectina.....	9
3.3.3. Factor de Necrosis Tumoral alpha (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6).....	10
3.3.4. Otras adipocinas	11
4. El Sistema Inmune.....	12
4.1. Inmunidad Innata.....	12
4.2. Inmunidad Adquirida.....	12
4.3. Adipoquinas involucradas en el Sistema Inmune.....	12
5. Nutrición y Sistema Inmune.....	13
5.1. Lípidos como inmunomoduladores de la respuesta inmunológica.....	13
5.2. Enfermedades que afectan la Inmunocompetencia	14
6. Obesidad	14
6.1. IMC >30: alteraciones en la Inmunocompetencia	15
6.2. Obesidad e Inflamación	15
6.3. Complicaciones de la Obesidad	16
7. Efectos de la reducción del peso corporal en el Sistema Inmune	17
8. Dietoterapia	18
9. Conclusión	19
10. Anexos	20
11. Citas Bibliográficas	24

Resumen

Nos encontramos en una etapa de transición nutricional caracterizada por cambios en el estilo de vida, para los que el ser humano no está totalmente adaptado. La continua exposición a factores exógenos, tanto dieta como sedentarismo han provocado una alteración en la homeostasis metabólica. 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. El propósito de este trabajo es esclarecer los mecanismos por los cuales la obesidad, como enfermedad metabólica, influye sobre el sistema inmunitario del individuo, destacando el rol del tejido adiposo como órgano secretor, que provoca un estado crónico de inflamación leve predisponiendo enfermedades y complicaciones. Asimismo, ver el papel que ejercen ciertos nutrientes en la inmunidad, haciendo hincapié en la sobreingesta de estos, encontrar soluciones desde la dietoterapia y ver los efectos de la reducción ponderal sobre este estado.

Palabras Claves

Obesidad, Inmunocompetencia, Sistema Inmune, tejido adiposo (TA), Índice de Masa Corporal (IMC), Leptina, Adiponectina, Factor de Necrosis Tumoral (TNF-a)

Abstract

We are facing a stage of nutritional transition characterized by lifestyle changes, which the human being is not totally adapted. The continuous exposition to exogenous factors, as diet and sedentarism, has caused an alteration on metabolic homeostasis. Obesity, as a chronic pathology, has turn to be of great importance in the last decade, until becoming a global epidemic. The increase of its prevalence appears within the boost of chronic associated pathologies, linking the immune system. The immune system is the one in charge of defending the organism toward the exposition to external agents. It is affected by excess of fat and by the overexposure to inflammatory agents primarily produced by the adipose tissue, which is increased in obesity, exerting negative effects in immunocompetence. The purpose of this work is to clarify the mechanisms by which obesity, as a metabolic disorder, has its influence over the immune system, highlighting the role of adipose tissue as a secretor organ, that induce a mild chronic inflammation, predisposing illnesses and complications. More over, see the role of certain nutrients over immunity, emphasizing overnutrition, find out solutions from diet therapy and also see the effects on weight loss.

Key Words

Obesity, immunocompetence, Immune System, Adipose Tissue, Body Mass Index (IMC or BMI), Leptin, Adiponectin, Tumor Necrosis Factor (TNF-a)

1. Introducción

Nos encontramos en una etapa de transición nutricional caracterizada por cambios en el estilo de vida, para los que el ser humano no está totalmente adaptado. Las dos amenazas principales fueron, a lo largo del tiempo, el hambre y la enfermedad, para los cuales el organismo respondía con una capacidad aumentada de almacenamiento energético, en caso de que el alimento escasee y una respuesta efectiva al ataque de patógenos, para sobrevivir epidemias.^{1 2} Ahora, en condiciones contrarias, en donde hay un continuo exceso de alimentos y un gasto energético muy disminuido, lo que en tiempos fue ventajoso, se ha convertido en perjudicial.

La obesidad, como enfermedad crónica, definida por un significativo aumento de la masa grasa en el organismo, es un tema que ha cobrado gran importancia en la última década, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, tanto en adultos como en niños y adolescentes, convirtiéndose en una enfermedad epidémica global.^{1 3} Va más allá de ser un mero aumento de peso, presentándose con una

serie de comorbilidades como diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión, enfermedad coronaria y cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, colelitiasis, osteoartritis, síndrome de apnea del sueño, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas⁴.

Detrás de esto, el sistema inmune también se ha visto afectado de gran manera, pudiendo ser incluso uno de los actores principales de estas comorbilidades. Se ha visto una importante relación ponderal 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. 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. Todo ello indica que la obesidad ejerce efectos negativos sobre los componentes del sistema inmune y su funcionalidad.^{4 5}

El propósito de este trabajo es esclarecer los mecanismos por los cuales la obesidad, como enfermedad metabólica, influye sobre el sistema inmunitario de la persona, destacando el rol del tejido adiposo como órgano secretor, que provoca un estado crónico de inflamación leve predisponiendo enfermedades y complicaciones. Asimismo, ver el papel que ejercen ciertos nutrientes en la inmunidad, haciendo hincapié en la sobreingesta de estos. Por otro lado, ver el efecto de la reducción ponderal sobre este estado y encontrar soluciones desde la dietoterapia.

2. Interacción de los distintos sistemas en la homeostasis

El metabolismo humano se define como 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 sustancia,³ 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 su rol específico, da pautas para comprender la complejidad de éste. No obstante los sistemas, aparte de sus funciones específicas, ejercen otras complementando, potenciando o inhibiendo las funciones de otros sistemas.

Para mantener la constancia de estos procesos en el medio interno, es decir, 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^{3 6}. Sin embargo, para que los procesos se den correctamente y cuenten con todos los elementos necesarios para poder funcionar como deben, el aporte exógeno, es decir 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.

3. El Sistema Endocrino y el Tejido Adiposo

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.⁷

El concepto de SE se extiende al haber constatado cerca de los años 90 la actividad del tejido adiposo⁸. El Tejido Adiposo (TA) fue considerado durante mucho tiempo 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.^{9 10 11}

El TA participa activamente en la regulación de la energía, a través de una red compleja de señales endocrinas, paracrinas y autocrinas; la cual permite que éste ejerza influencia en la actividad metabólica en otros sitios, como en músculo esquelético, hígado y cerebro.¹² Además actúa como regulador térmico y protector mecánico de los distintos órganos.¹³

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.^{11 12 14 15} (Se observan las diferencias histológicas entre estos tejidos en el Anexo I)

3.1. Tejido Adiposo Pardo (TAP)

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. Se encuentra escasamente distribuido en los humanos, prácticamente se observa solo en neonatos, en donde cumple un rol fundamental en la regulación de la temperatura corporal.^{9 16 17 18} Actualmente se discute su rol en la adultez.

3.2. Tejido Adiposo Blanco (TAB)

Se denomina también tejido adiposo amarillo. Contrario al TAP, éste se define como unilocular, ya que sus células poseen una sola vacuola lipídica en su interior.

En su mayoría, el TAB está conformado por adipocitos (células del TA), pre adipocitos, 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^{10 16}. Asimismo, el TAB posee una gran vascularización, con numerosos capilares entre sus células¹⁸, permitiendo la recepción y liberación de numerosos compuestos y la comunicación con otros órganos. De aquí en adelante se va a hablar del tejido adiposo como tejido adiposo blanco, ya que es predominante en el adulto y es el foco de los estudios a considerarse para este trabajo, ya que como fue mencionado, es discutido el rol del tejido adiposo pardo.

Se consideran 4 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 endocrino⁶¹.

Este último aspecto ha cobrado gran relevancia en las últimas décadas. Se ha demostrado que el TAB libera grandes cantidades de citoquinas. Las citoquinas son mediadores peptídicos que funcionan como señales intercelulares que regulan la respuesta inflamatoria local y, en ocasiones, sistémica, contribuyendo a la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, la inflamación y la función metabólica^{10 57}. Las citoquinas provenientes del TAB se las denomina adipocitoquinas o adipoquinas, ya que son principalmente, pero no exclusivamente, sintetizadas por adipocitos.

Las adipoquinas son péptidos liberados al torrente sanguíneo, involucrados en procesos fisiológicos y metabólicos^{8 9 10 20 22 23}. Actúan tanto en estructuras cerebrales, fundamentalmente el hipotálamo (y en particular el núcleo arcuato), como en órganos periféricos¹⁰, lo que reafirma que el TAB es mucho más que un reservorio de lípidos y energía²⁴. Primeramente se identificó la relación del TAB con las hormonas sexuales¹⁹, 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 se prevé puede ascender a 180. Entre estas sustancias se encuentran aquellas que cumplen con el criterio de hormonas como la leptina, adiponectina, resistina, visfatina, que a su vez, muestran un importante vínculo entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el desorden inflamatorio¹⁰.

Son productos también citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), y sus respectivos receptores²⁰; receptores del sistema adrenérgico responsables del control de la lipólisis, receptores de hormonas y de lipoproteínas; ácidos grasos libres (AGL) y la proteína estimuladora de acilación (ASP) y metalotioneína²¹, estas dos últimas están implicadas en procesos inmunológicos.

Se incluyen un amplio rango de proteínas secretadas, que pueden ser agrupadas como enzimas, lipoproteinlipasa (LPL), lipasa hormona-sensible (HSL), o como péptidos relacionados estructural y funcionalmente, como la adipsina, activador-inhibidor de plasminógeno 1 (PAI-1)²² y proteínas del sistema renina-angiotensina (RAS). Estos dos últimos se relacionan con el proceso de regulación de la presión sanguínea y la coagulación¹⁸.

El TAB también se involucra en la secreción de productos presentes en el metabolismo lipídico, como perilipina, proteína unión de ácidos grasos (ALBP o Ap2), proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), proteína 4 ligadora de retinol (RBP4) y proteína quimioattractante de macrófagos y monocitos (MCP-1)^{10 20 21 22 23}. El cuadro II resume los productos del TAB y sus funciones. (*Ver Anexo I*)

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^{23 24}. En condiciones normales, asegura la circulación sistémica de los péptidos que produce, pero tiene un potencial de crecimiento casi ilimitado a cualquier edad,⁶ 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 obesidad²⁵.

3.3. Principales adipoquinas del tejido adiposo

3.3.1. Leptina

De los compuestos mencionados, la leptina es la señal aferente, hacia el SNC, fundamental del TAB, que informa el estado de nutrición como reflejo del contenido corporal de grasas y de triglicéridos adipocitarios²⁶, tanto en aduLa leptina es el producto del gen *Ob* clonado en 1994, obtenido de los ratones genéticamente obesos (*ob/ob*), es un péptido de 16 kiloDalton de peso molecular, cuya secreción procede mayoritariamente del TA.^{8,28} Esta adipoquina actúa junto a su receptor, con sus respectivas isoformas, que muchas veces determinan el tipo de alteración que se produciría en un estado de deficiencia. El receptor de la leptina fue clonado poco después del apareamiento de ésta, en 1995. Es parte de la familia de citoquinas de clase I, que también incluye los receptores para IL-6, IL-1, IL-12, LIF (factor inhibidor de la leucemia) y CNTF (factor neurotrófico ciliar).

Se han identificado seis isoformas del receptor, llamadas Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, y Ob-Rf. Éstas se distribuyen tanto en el SNC, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, tálamo, corteza cerebral, plexos coroideos y endotelio capilar; como en la periferia, pulmón, riñón, hígado, páncreas, corteza adrenal, ovarios, músculo esquelético, células madre hematopoyéticas, adipocitos y tracto gastrointestinal^{8,29}, implicando a la leptina y sus receptores en acciones que van más allá de ser únicamente un factor de saciedad, incluso la ausencia de un receptor funcional resulta en obesidad y síntomas relacionados a diabetes²⁹, mecanismo que se explicará más adelante^{28,61}.

El Ob-Rb es el receptor estructuralmente más largo y predominante en la señalización intracelular y supone ser el principal efector de las acciones de esta hormona²⁹. El receptor Ob-Re es la fracción soluble, cuantificable en plasma, que transporta la leptina a través del torrente circulatorio regulando su "clearance" (aclaramiento/depuración) y en consecuencia, su vida media 6, pero asimismo, se ha visto estudios que muestran que este receptor puede inhibir el transporte de leptina^{27,30}.

Inicialmente la leptina fue llamada "hormona antiobesidad" porque se encontró que rápidamente revertía la obesidad en los ratones *ob/ob*, ya que ésta actúa en los centros de saciedad en el hipotálamo para disminuir la ingesta alimentaria y aumentar el gasto energético. Los estudios consiguientes demostraron que el mecanismo era mucho más complejo y que la reducción de peso en obesos a partir del suministro de esta hormona se daba en los pocos casos en los que la falta de leptina era el único factor sobre la obesidad, este tipo de obesidad, en la que se ve afectado un solo gen, es llamada obesidad monogénica^{30,31}.

El efecto de la leptina en relación con la homeostasis energética, como señal de suficiencia, se da gracias a sus receptores-efectores que se encuentran en altas concentraciones en el hipotálamo, expresados tanto por las neuronas productoras del NPY (neuropéptido Y, orexígeno), en las que ejerce un efecto inhibitorio, sobre las neuronas productoras de POMC (propiomelanocortina, anorexígeno), a las que estimula; asimismo se da el incremento del gasto energético por medio de la estimulación del sistema nervioso simpático, como cambio adaptativo^{26,28}. Sin embargo, en situaciones de exceso de reservas energéticas y por lo tanto de leptina, como es el caso de la obesidad, este mecanismo no se muestra tan eficiente, manifestándose diversas alteraciones tanto anatómicas como funcionales, de la vía de señalización de la leptina, lo que se denomina "resistencia a la leptina"⁸.

Por otro lado, estudios en animales mostraron un vínculo directo de la leptina en la reproducción. Se observó que las hembras de los ratones *ob/ob* eran infértiles, y que se podía revertir con la inyección de leptina. Se notó que estas inyecciones tendían a avanzar el estado de pubertad. Se cree que la leptina es incluso la señal que actúa sobre el hipotálamo y la hormona liberadora de gonadotropina en la pubertad^{8,26,27}.

Aparte de su rol en la homeostasis energética y en la reproducción, la leptina participa en la hematopoyesis, en la angiogénesis, en la regulación de la presión arterial, del eje neuroendocrino, de las células β del páncreas, en la formación ósea y en la respuesta inmunitaria, tema que se discutirá luego²⁷. También, estimula el catabolismo de lípidos aumentando su oxidación en el músculo esquelético, atribuyéndose un aumento en la sensibilidad a la insulina^{32,33}. Su producción está influenciada por el estado nutricional, el estrés y por la activación inmune¹².

3.3.2. Adiponectina

Junto con la leptina, esta adipoquina es de las más abundantes producidas por las células adiposas. Es una proteína tipo colágeno, se la conoce con nombres distintos, ya que fue identificada por 4 laboratorios, así se tiene la Acrp30 (proteína de adipocito relacionada con el complemento, de 30 kDa), apM1 (gen transcrito 1 más abundante en tejido adiposo), adipoQ en ratones y GBP28 (proteína ligadora de gelatina 28) en humanos^{18,32,34,35,36,37}.

La adiponectina es considerada una hormona de síntesis exclusiva de los adipocitos, a diferencia de muchos otros productos del tejido adiposo^{11 16 31 36 41}, aunque hay trabajos que muestran que también puede ser expresada por células del músculo esquelético, miocitos cardíacos y células endoteliales^{10 16 37}. En condiciones normales, esta adipoquina se encuentra circulando en sangre en concentraciones elevadas, representando el 0.01% de las proteínas séricas totales (circulando aproximadamente 10 ug / mL⁻¹)^{34 35 37}. Su expresión y excreción se ven inhibidas por la IL-6, catecolaminas y el TNF α ^{17 33 37 43}, aunque paradójicamente, reduce la producción y acción de esta última^{17 36 48}.

A la adiponectina se le atribuye un rol en la modulación del metabolismo de lípidos y de glucosa en tejidos sensibles a la insulina. La adiponectina disminuye la cantidad de AGL debido al aumento en la oxidación de lípidos en el músculo esquelético³⁸, lo que a su vez produce una disminución en el flujo de éstos en el hígado, lo cual conllevaría a una mejora en la sensibilidad a la insulina^{16 18 33 34 36}. Por otro lado, postulándose como efecto secundario de esta adipoquina en el metabolismo lipídico, se estimula el aprovechamiento de la glucosa. Asimismo, regula la glucosa hepática, por ende la glucosa sérica, por medio del descenso de dos enzimas involucradas en la gluconeogénesis, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la glucosa-6-fosfatasa^{34 36 39} ¡Error! Marcador no definido. 61.

En estudios en animales y humanos, efectuados en los últimos años, se muestran niveles reducidos de esta hormona en sujetos en estado de obesidad⁹, particularmente obesidad abdominal³⁸ ¡Error! Marcador no definido., así también en sujetos con diabetes tipo 2, con una relación inversa entre los niveles de esta adipoquina e índices de insulino resistencia^{39 41}, pudiendo aumentar estos niveles con la administración de tiazolidinedionas (TZDs), compuestos insulino-sensibilizantes que actúan sobre receptores del activador de proliferación peroxisomal (PPAR γ), que son factores de transcripción que inhiben la expresión de genes proinflamatorios en macrófagos y adipocitos^{16 33 36 37}. Así, a la inversa, cuando se muestran niveles altos de esta hormona se presenta mayor sensibilidad a la insulina¹⁵. Se observan también niveles bajos en pacientes con enfermedad coronaria, lipodistrofia y dislipidemia^{31 37 38 39}.

Se le atribuye un rol antiinflamatorio y protector contra la aterosclerosis⁴⁰, puesto que esta adipoquina en sí, inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales, la transformación de macrófagos en células espumosas y la activación de células endoteliales^{38 41 42 62}. A esto se suma su efecto positivo, como se mencionó, de aumentar la sensibilidad de las células a la insulina, la que a su vez tiene efectos sobre el endotelio, estimulando la vasodilatación y actuando de una manera antiaterogénica en general^{13 36}.

Esta adipoquina juega un papel modulador y protector cuando sus niveles en sangre son elevados, y es a su vez, un importante marcador para predecir riesgo cardiovascular junto con proteínas de fase aguda, como la proteína C-reactiva (PCR)^{43 44}, o incluso marcador independiente a ésta y a la glucemia³⁷.

En consecuencia, se sabe que la modulación de los niveles de esta hormona tiene un gran impacto, particularmente en situaciones patológicas como diabetes, enfermedad cardiovascular e incluso dentro del contexto de cáncer¹⁶. Como la mayor parte de estas adipoquinas, su rol no está completamente dilucidado, pero se cree que puede tener un importante rol terapéutico en el manejo de la obesidad, hiperlipidemia, insulina resistencia, diabetes tipo 2 e inflamación vascular³⁶.

3.3.3. Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6)

Estas citoquinas se destacan como citoquinas proinflamatorias con potentes acciones de defensa en el organismo^{8 12}. Son producidas por varios tipos celulares, incluyendo células del TAB (adipocitos y células estromovasculares)^{39 64} y así mismo son producidas por un cierto número de células del SI, como monocitos/ macrófagos, en los sitios de inflamación⁴⁵. Niveles elevados de estas citoquinas acompañan una serie de desórdenes crónicos, incluyendo diabetes tipo 2 y enfermedad cardíaca isquémica, así también se han visto asociadas al síndrome metabólico⁴⁶. Tienen efectos importantes en el metabolismo de lípidos y de la glucosa. La circulación sérica de estos péptidos se correlaciona con el grado o porcentaje de adiposidad y el IMC^{12 32 47}.

El TNF- α fue el primero en determinarse como proteína secretada por los adipocitos y por la fracción estromal del TAB^{5 8 41 43 71}, también producida por monocitos, linfocitos y músculo esquelético. Además de los factores mencionados, sus fracciones solubles se correlacionan con la hiperinsulinemia y el índice de cintura-cadera²⁴. Sus efectos en los adipocitos incluyen lipólisis aumentada y disminución de la captación de AGL, vinculada a un aumento de triglicéridos plasmáticos y disminución de colesterol HDL; secreción de leptina aumentada, descenso en la secreción de adiponectina, como se mencionó antes y la de IL-6, apoptosis, disminución de la señalización de la insulina y un efecto antagónico de TZDs/PPAR^{16 41 48 66}.

Estudios en animales y de cultivos muestran que la exposición crónica a concentraciones elevadas de TNF- α desarrollaría resistencia a la insulina⁴⁰. Además aumenta el riesgo de aterosclerosis al estimular la adhesión de moléculas al endotelio, induce la actividad pro coagulante, a través de la liberación adipocitaria de PAI-1¹⁸. Más allá de esto, inhibe la producción estimulada por insulina de la síntesis endotelial

de óxido nítrico, que ejerce acción de antiagregación plaquetaria, antiaterogénica y de vasodilatación, contribuyendo a lo previamente mencionado⁴⁸.

La IL-6 tiene efectos en varias células del organismo tanto en procesos inflamatorios, como no inflamatorios, que van desde la defensa hasta el daño tisular⁴¹. Ejerce un rol central en la regulación de la inflamación, hematopoyesis, respuesta inmune y defensa^{49 52}. Uno de los principales efectos de esta citocina es la regulación de las proteínas de fase aguda, principalmente en la inducción de CRP hepática, ya que se conoce como marcador independiente de riesgo de complicaciones cardiovasculares^{35 37} y del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2⁸.

Asimismo, la IL-6 es un importante modulador de las funciones del t. adiposo y la expresión genética. Concentraciones relativamente altas de IL-6, que por lo general se presentan en individuos obesos o en otros estados de estrés, se asocian a la resistencia de la insulina⁵², a un aumento en la lipólisis basal y a altos niveles de producción de leptina⁶³ observada en el t. adiposo de personas obesas con insulino-resistencia⁴⁹, por lo tanto contribuyendo a los efectos deletéreos de la hiperleptinemia. Se encuentran también datos que vinculan la IL-6 con HTA²⁴.

3.3.4. Otras adipocinas

Cada año se van encontrando nuevas hormonas, péptidos, sustancias secretadas por el TAB o que ejercen efectos importantes sobre éste, señales aferentes o eferentes que marcan un nuevo campo de estudio. Si bien la investigación efectuada hasta el momento no es necesariamente completa, ha servido de base para conocer otros elementos relacionados al TAB. Se han descrito nuevos péptidos o nuevos roles de péptidos ya conocidos, segregados por el TAB como la resistina, visfatina, Adelina⁸, *chemerin*^{21 22}, entre otros, que al vincularse con el este tejido, cobrarían importancia cuando el porcentaje de grasa en el cuerpo está disminuido o aumentado.

La resistina fue descubierta en el año 2001. Es una citoquina secretada por macrófagos y adipocitos maduros¹⁸, expresada en el TAB¹⁷, en tracto gastrointestinal, glándulas adrenales y músculo esquelético²⁰.

En modelos de animales obesos se observó una alta expresión de resistina por parte del TAB así como niveles altos de resistina plasmática, por lo que supuso una relación entre esta adipoquina y porcentaje de masa grasa.⁷¹ Esto no pudo ser constatado en estudios en humanos, ya que los resultados eran muy variables, encontrando incluso expresiones bajas o ausentes de esta adipoquina en el TA, valores iguales en individuos normales y resistentes a la insulina, lo mismo que no se observó relación de resistina con el IMC¹⁸. Lo que sí parece probado es el vínculo de esta adipoquina con el entorno inflamatorio que se presenta en la obesidad y en la señalización de la insulina^{8 33}, como antagonista a la acción de ésta en el hígado¹⁶. Asimismo, se vio una asociación de esta adipoquina con la calcificación de la arteria coronaria, un marcador de la aterosclerosis⁵⁰.

La visfatina es una adipoquina mimética a la insulina, es decir, que puede actuar sobre los receptores de ésta^{51 71}. También llamada PBEF (pre-B cell-enhancing factor), fue descubierta originariamente en el hígado, músculo esquelético y médula ósea como factor de crecimiento de los precursores de los linfocitos B⁵⁰. Los niveles circulantes de la visfatina se correlacionan con la acumulación del TAB ya que es producida, preferentemente por el TAB visceral y se relaciona con los procesos inflamatorios^{17 51}.

Se ha observado que la visfatina regula la producción de citoquinas anti y proinflamatorias en monocitos humanos, lo que indirectamente la vincula a enfermedades infecciosas e inflamatorias⁵². Se ha visto esta adipocina aumentada en el plasma de obesos viscerales con DBT II^{53 54}. Hay estudios que proponen un rol de la visfatina en la aterosclerosis. Es regulada por factores como glucocorticoides, TNF- α , IL-6 y hormona del crecimiento⁵⁰.

Otra citoquina involucrada con el t. adiposo es la apelina, secretada y producida por las células adiposas y otros órganos, incluyendo el corazón, en respuesta a estímulos, como la insulina. Está elevada en la obesidad, acompañada de resistencia a la insulina. Sus posibles acciones inmunitarias son desconocidas^{53 54 52}.

Una de las adipoquinas más recientemente descubiertas es la chemerina, una citoquina proinflamatoria que se ha visto relacionada con la obesidad e hipertensión arterial; asimismo se ha visto un rol tanto en la respuesta inmunitaria adaptativa como la innata, ya que recluta y activa las células inmunes, atribuyendo un vínculo entre la inflamación y la obesidad^{21 22}.

También se han visto involucrados al t. adiposo una serie de proteínas que ahora pueden ser consideradas adipoquinas, así se tiene el PAI-1 que contribuye al riesgo de aterosclerosis en la obesidad e insulinoresistencia, así como el estado protrombótico en la diabetes; el MCP-1 asociado al riesgo cardiovascular, la IL-18, que participa en la activación de la inmunidad innata y los niveles altos en plasma también se asocian a un alto riesgo cardiovascular y síndrome metabólico⁵³, la RBP-4, aumentada en sujetos con DBT II, la adiposina, aumentada en ratones obesos, relacionada con el complemento en la

respuesta inmunitaria⁶⁹, la vaspinina, con una función similar a la adiponectina y la omentina que podría regular la acción insulínica.

Estos, al igual que la mayoría de las citoquinas mencionadas, siguen en estudio, pero se sabe que tienen un rol importante y en casos, prácticamente determinante, en el vínculo entre los sistemas metabólicos y el sistema inmune^{10 52 54}.

4. El Sistema Inmune.

El 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 genitales⁵⁵, y así reparar el daño, evitar amenazas y restaurar la homeostasis⁵⁶. Estas acciones las lleva a cabo por medio de dos mecanismos de defensa, uno como inmunidad innata o inespecífica y otro, inmunidad adquirida.

4.1. Inmunidad Innata

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^{56 57 58} y se caracteriza por su rápida acción pero baja especificidad⁷⁰. La inmunidad innata consta básicamente de mecanismos como barreras anatómicas y microbianas (mucosa intestinal, respiratoria y sus secreciones), el sistema de complemento, que junto con las citoquinas y los anticuerpos son los principales mediadores solubles en la respuesta inmune, y la fagocitosis, llevada a cabo por los neutrófilos y macrófagos. Asimismo cuenta con eosinófilos, basófilos, componentes humorales no anticuerpos y células *Natural Killers* (NK)^{55 59}.

4.2. Inmunidad Adquirida

Por otro lado, la inmunidad adquirida es inducida por la memoria celular como resultado de una exposición previa al microorganismo infeccioso. Es efectiva previniendo la propagación de la infección y eliminando a los organismos invasores⁷⁰.

La inmunidad adquirida se lleva a cabo a través de dos mecanismos básicos, la inmunidad humoral, de la que son responsables los linfocitos B y la inmunidad celular, a cargo de los linfocitos T. Se traduce en la síntesis y secreción de una gran variedad de anticuerpos que neutralizan toxinas, opsonizan o fagocitan bacterias y activan el complemento⁵⁶. También se expresa como la liberación de citoquinas linfocitarias proinflamatorias⁶⁰.

La respuesta inmunitaria se desencadena una vez que el organismo hace contacto con el agente externo o inmunógeno. Los dos tipos de respuesta inmune interactúan entre sí y generan una serie de reacciones en las que participan numerosos componentes que incluyen células NK, macrófagos, monocitos, y citoquinas para lograr la eliminación de este agente⁶¹.

Actualmente, está cobrando gran importancia la influencia del t. adiposo en los procesos inmunológicos. Esto puede partir primeramente de una clara similitud entre los adipocitos y las células inmunitarias, y por otro lado, los mediadores producidos en este tejido que ejercen acciones sobre el SI.⁷³

Respecto a la similitud entre células del t. adiposo y del SI, se ha visto, que estos dos tipos celulares comparten la misma hoja embrionaria en su origen⁶⁶; asimismo, ambos muestran una expresión de genes similar, los macrófagos expresan productos del adipocito (como el PPAR γ) y de igual manera, los adipocitos son capaces de expresar proteínas de macrófagos (TNF- α , IL-6). Su capacidad funcional también se sobrepone, los macrófagos pueden tomar las reservas de lípidos y llegar a ser células espumosas, mientras que los precursores adipocitarios también tienen capacidad de fagocitar y pueden transformarse en células similares a los macrófagos en respuesta a diferentes estímulos^{5 17 22 73}, inclusive con propiedades antimicrobianas.

En términos de respuesta inmune, ambos tipos de células participan en la respuesta inmune innata: los macrófagos, como células inmunocompetentes, destruyen patógenos y liberan citoquinas, quimiocinas inflamatorias y adipocitos, liberando lípidos que pueden modular el estado inflamatorio o participar en la neutralización de patógenos⁷¹. 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.

4.3. Adipoquinas involucradas en el Sistema Inmune

Previamente se mencionaron las principales proteínas secretadas por el TAB, sus características y funciones principales. A continuación se hablará de los efectos que tienen éstas sobre el SI, reiterando el vínculo entre este sistema y el TAB.

La leptina, como se describió, muestra una importante relación con la inmunidad. Se ha visto que el déficit congénito de ésta se asocia con una mayor incidencia de infecciones y de mortalidad^{4 17}, pudiendo participar en la inmunosupresión observada en la desnutrición^{57 71}, así como de la observada en síndromes de obesidad causada por la deficiencia en su producción o resistencia^{59 62 63}. Entre sus acciones más específicas relacionadas con el SI se encuentran la prevención de la acumulación de lípidos (lipotoxicidad)³³, promoción de la función fagocítica, la inducción de la síntesis de eicosanoides (leucotrienos y prostaglandinas, que a su vez influyen en la secreción de citoquinas) y de óxido nítrico⁵⁶. Así mismo, estimula la diferenciación de macrófagos y la producción de citoquinas proinflamatorias a través de éstos^{8 28 50 57 66}, por lo que incluso es considerada una hormona inflamatoria. Conjuntamente, influye en la proliferación, diferenciación, activación y citotoxicidad de las células NK y en la protección de las células dendríticas y linfocitos T contra la apoptosis^{17 64}. La respuesta que desencadena en términos generales es inmunoprotectora, pero también al ser proinflamatoria, de manera exagerada es perjudicial⁴.

El rol de la adiponectina en la inflamación se hizo evidente al reconocer su homología estructural y secuencial con las proteínas inmunes, como el complemento y el TNF- α ³⁷. Más allá, la adiponectina se vincula a la respuesta inflamatoria de manera directa al reducir la fagocitosis de macrófagos y en sus efectos antiinflamatorios en las células endoteliales, hepáticas y musculares. Indirectamente, se vincula al reducir la activación de la transcripción de TNF- α ³⁶, sin dejar a un lado sus ya nombrados efectos inhibitorios de los procesos aterogénicos.

Respecto a la IL-6, esta adipoquina muestra sus niveles elevados en casos de desafío inmune como son sepsis o infección aguda. Se ha encontrado que las personas obesas también presentan niveles altos de IL-6, pero de manera crónica tanto local como sistémica. Los efectos endocrinos y metabólicos en los dos casos son similares, lo que difiere es la etiología, magnitud del efecto y duración de la exposición, sugiriendo que el TAB del mismo modo, juega un papel importante en la respuesta inmunitaria innata aportando con la producción de ésta¹⁶.

Así como la IL-6, los niveles de TNF- α se elevan en trauma y síndrome séptico, teniendo una acción potente³. Este péptido aumenta la producción de citoquinas inmunoestimulantes como la IL4 y IL5 y de otras proinflamatorias como ya se mencionó, dentro de las cuales se encuentra la IL-6. Aparte, regula la producción de otras adipoquinas involucradas en la inmunidad, como la leptina y adiponectina⁷³.

El resto de adipoquinas mencionadas ejercen efectos sobre el SI, ya sea como generadoras o precursoras de un estado de estrés o inflamación, contribuyendo así también al desencadenamiento de enfermedades, en las que este sistema, junto a otros se ve comprometido.

5. Nutrición y Sistema Inmune.

Hay varios elementos que afectan al SI, haciéndolo susceptible a agentes externos, es decir, alterando su inmunocompetencia, su capacidad para generar la respuesta adecuada. Entre éstos, la alimentación cumple un rol fundamental, ya sea por déficit o por exceso⁷⁰.

Los macronutrientes y los micronutrientes son necesarios para el crecimiento y mantenimiento del organismo. Los cambios cuantitativos y cualitativos de éstos pueden afectar de manera significativa las funciones del SI, al ser estas células muy dinámicas en su propio metabolismo y en la síntesis y secreción de varias moléculas. Más aún, los nutrientes actúan como antioxidantes y como cofactores en la regulación de citoquinas⁵⁹.

Dentro de los macronutrientes, los lípidos cobran gran importancia al considerarse moduladores de la respuesta inmune⁶⁹.

5.1. Lípidos como inmunomoduladores de la respuesta inmunológica

El término inmunomodulador se refiere a la capacidad de dar una respuesta inmune específica, ni deficiente ni excesiva, tanto en calidad como en cantidad. Este supuesto se cumple siempre y cuando la ingesta de grasas sea la adecuada para el organismo³.

El principal mecanismo de acción de los distintos ácidos grasos es el de modificar la composición de las membranas celulares. La grasa proveniente de la dieta tiene un efecto importante al mediar cambios en su composición, su fluidez y su habilidad para responder a señales extracelulares, como la de mitógenos y antígenos de microorganismos^{69 70}. Esta modificación químico-estructural y funcional afecta por lo tanto al sistema linfóide y sus células inmunocompetentes, como el resto de las células de otros tejidos u órganos⁵⁵.

Otro mecanismo de acción de las grasas sobre la respuesta inmunológica está dado por la regulación que ejercen sobre los eicosanoides y estos a su vez, sobre el SI^{3 65}. Los eicosanoides son mediadores bioquímicos generados a partir de dos ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), el linoleico (18:2 omega 6) y el linolénico (18:3 omega 3), que son esenciales y cada uno de estos PUFA es precursor de una serie

de prostaglandinas y leucotrienos. Estos se vinculan al SI al establecer comunicaciones intercelulares involucradas en inflamación, infección, lesión tisular y modulación del SI^{3 54}.

Una deficiencia de PUFA produciría una reducción de la respuesta inmunitaria humoral para células T dependientes y T independientes. Contrariamente, un exceso produciría inmunosupresión, rechazo tardío de injertos cutáneos, reducción de la respuesta linfocitaria a antígenos y mitógenos y la reducción de la actividad quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos⁵⁹.

Así, tanto un déficit como exceso de grasa afecta al SI. La dieta tiene influencia directa, por lo tanto depende mucho la cantidad, el tipo de grasa que se consume, la saturación, la proporción de los ácidos grasos, el contenido de antioxidantes y la duración de la dieta misma^{69 70}.

5.2. Enfermedades que afectan la Inmunocompetencia

Como se mencionó en el primer apartado, el metabolismo es dependiente del aporte exógeno de nutrientes. Si el balance metabólico se inclina a la desnutrición, se deteriora la respuesta inmunitaria con inmunosupresión y susceptibilidad a la infección^{17 66 69}. En estos estados, la inmunidad implica procesos metabólicos que incluyen actividades enzimáticas que intervienen en la proliferación y diferenciación de las células, así como en la síntesis y secreción de los mediadores inmunológicos, por lo tanto, se comprometen las células de rápido recambio, como es el caso de los tejidos linfoides y las células inmunocompetentes.

Estos cambios se acompañan con linfopenia, baja actividad de las células NK, por lo general, se deprime la actividad de las funciones de los macrófagos⁵⁹, y se altera además, la capacidad de los linfocitos y monocitos tanto para secretar como para responder adecuadamente a las citoquinas⁵⁴. Un ejemplo de la influencia de los nutrientes sobre el SI se refleja en los linfocitos, ya que éstos obtienen glucosa extracelular como fuente de energía, por lo tanto son sensibles al estado nutricional y sus niveles bajan notablemente cuando hay déficit⁶⁷.

En el otro extremo se tiene la malnutrición por exceso, en la que el déficit inmunitario es causado por una serie de factores complejos, tanto condicionantes como determinantes de la inmunidad, entre los cuales se encuentra la hipernutrición⁴ o sobrealimentación y meramente los malos hábitos alimentarios.

Esto último mencionado podría resultar tanto en una deficiencia de nutrientes, similar a lo ocurrido en la desnutrición, como en un exceso de otros, ambos repercutirían en el SI. Así se tiene el caso de ciertas vitaminas, como la A, B, D, E, C, ciertos oligoelementos como el hierro, cobre, manganeso, zinc, selenio y otros en los que su deficiencia trascendería en el SI³, pero asimismo, aunque la información existente es escasa y poco concluyente, el exceso de algunos de estos es perjudicial y no solo no favorecen la respuesta inmune, sino que en megadosis son potencialmente peligrosos, pudiendo llevar a la supresión o depresión de determinadas actividades inmunes^{55 57 68 69}.

Más allá de los malos hábitos, la sobrecarga prolongada de nutrientes tiene efectos deletéreos sobre el SI. Cuando el estado metabólico se inclina hacia el exceso de peso se observa un debilitamiento en el SI, disminuyendo su inmunocompetencia³. Junto con esto se observa una inmunoactivación con aumento en la producción de adipoquinas, de reactantes de fase aguda y de los marcadores de PCR y fibrinógeno, lo que implicaría, un estado continuo de inflamación de grado bajo⁶⁹. Es así que la obesidad, al ser una condición que se presenta cuando el balance nutricional es excesivamente positivo, se considera como riesgo para el SI del individuo, pudiendo desencadenar una serie de complicaciones.

6. Obesidad

La obesidad se presenta como la patología metabólico-nutricional más frecuente en la actualidad, tanto en la edad adulta como en la infancia⁶⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los National Institutes of Health (NIH) definen a la obesidad y al sobrepeso como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Utilizan el índice de masa corporal (IMC), peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m²), que es una indicación simple de la relación entre el peso y la talla, para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, tanto a nivel individual como poblacional. La OMS define como obesidad un IMC mayor o igual a 30^{1 2}.

Un concepto más amplio define obesidad como un grupo de cuadros clínicos de tipo crónico, caracterizado por el aumento de grasa corporal, frecuentemente acompañado de un incremento del peso. La magnitud del exceso de TA, su distribución, su posible carácter hipertrófico y el eventual depósito ectópico de la grasa determinan el grado de enfermedad de estos cuadros⁶⁶.

Con esta, y otras tantas definiciones de la obesidad, se ha dado un giro a esta condición, hasta considerarla propiamente una enfermedad. El aumento de TA se acompaña de una serie de factores que va más allá de la imagen corporal, incidiendo sobre el metabolismo y más aún sobre el sistema de defensa del organismo.

6.1. IMC >30: alteraciones en la Inmunocompetencia

Como se ha ido mencionando, la obesidad es un desorden nutricional de gran relevancia, con efectos adversos en la función inmune causado por un descontrolado aumento de energía que se almacena como grasa⁷⁰ y son varios los estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que indican una función inmune alterada en la obesidad³.

Un exceso de masa adiposa estimula la secreción aumentada de adipoquinas y citoquinas, éstas a su vez inducen cambios inmunológicos que disminuyen la tolerancia inmune. Así el incremento en el peso corporal resulta también en el aumento de péptidos como IL-6, leptina y TNF α que a su vez disminuyen la actividad reguladora de los linfocitos T⁷².

Un aspecto importante en este estado es la alteración en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. La resistencia a la insulina, la poca sensibilidad a ésta o la hiperinsulinemia se presenta con frecuencia en las personas obesas. Como se ha ido describiendo a lo largo del trabajo, hay una fuerte relación entre obesidad y diabetes mellitus. Por otro lado se tiene el escaso control de lípidos, ya que por lo general, la obesidad presenta alteraciones de éstos; muestra altos niveles de colesterol LDL y triglicéridos, y bajo colesterol HDL. A su vez, esta dislipidemia contribuye a aumentar el riesgo de aterosclerosis. Estas y otras complicaciones de la obesidad se detallaran más adelante, lo importante es resaltar que estos cambios metabólicos, asociados con la obesidad, también pueden afectar la función de linfocitos y fagocitos produciendo alteraciones en la inmunocompetencia. Así, la diabetes y la hiperlipidemia contribuyen a aumentar la susceptibilidad de infecciones y enfermedades vasculares, siendo consideradas primeros factores en la morbilidad y mortalidad asociadas a la obesidad⁶⁹.

6.2. Obesidad e Inflamación

La inflamación es una respuesta innata del organismo a la injuria o infección, en la que dicha respuesta aguda normalmente termina en la recuperación de esta injuria/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 citoquinas proinflamatorias (TNF- α , 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. Tales son la PCR, los factores de complemento C3 y C4, la proteína amiloidea A, la ceruloplasmina y fibrinógeno; son conocidas también como "marcadores de la inflamación"^{16 56}. 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^{47 56}.

Hay numerosos estudios que muestran un estado de inflamación generalizada en la obesidad^{3 9 35 39 73}. Esta relación inflamación-obesidad fue considerada a partir de estudios que mostraban altos niveles de TNF- α en sujetos obesos^{5 70 71 72 73}. Al ser éste una citoquina proinflamatoria, expresada en adipocitos, en cierta forma mostraba un vínculo entre el TA y el SI. Posteriores estudios pusieron en duda esta relación, pero lo que es certero es que a partir de lo dicho, se han encontrado tanto en animales como en humanos obesos, alteraciones en los niveles de estas citoquinas proinflamatorias, de las proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión (MCP-1, ICAM-1, VCAM-1) y adipoquinas (leptina, adiponectina, etc.)^{40 41 47}, adjudicándole finalmente un carácter inflamatorio a la obesidad.

Por su parte, el exceso de TA contribuye a mantener dicho estado inflamatorio de 2 distintas maneras. Una es a través de la lipotoxicidad inducida por el almacenamiento ectópico de grasa, que a su vez promueve la inflamación intracelular. La otra es a través de la secreción de factores que estimulan la producción de agentes inflamatorios^{17 37 50 51}, como las mencionadas proteínas de fase aguda y citoquinas⁴⁸, promoviendo la activación de las vías de señalización de los procesos inLa lipotoxicidad es el aumento en la concentración de ácidos grasos. Produce el deterioro de la capacidad funcional de las células B del páncreas, siendo responsable en parte, de inducir la resistencia a la insulina⁷¹. La alta disponibilidad de AGL, característica de la obesidad, sumada a la baja capacidad de los tejidos para oxidarlos, favorece la acumulación de lípidos en el músculo esquelético, repercutiendo de un modo negativo en el metabolismo de la glucosa^{13 66}. Por otro lado, los mismos lípidos participan en la respuesta inflamatoria⁷¹.

Un aspecto importante de la inflamación, que impulsa la secreción de adipoquinas inflamatorias, es la infiltración de células inmunes como neutrófilos, eosinófilos y macrófagos en tejidos inflamatorios. Se ha observado infiltración de macrófagos en el TAB de humanos y ratones obesos^{5 10 11 16 17 35 66 72}, en proporción al tamaño de los adipocitos y al IMC^{29 47 56}. Se cree que al expandirse los adipocitos, producen señales quimiotácticas que reclutan macrófagos. Esta presencia puede deberse también a los adipocitos necróticos propios de la obesidad o de la misma inflamación, o como una respuesta homeostática de limitar la expansión de la masa grasa⁴⁹. Se cree que el MCP-1 tiene relación con lo mencionado^{17 35}.

Este supuesto es de gran relevancia, ya que al haber un gran porcentaje de macrófagos en el TAB, aparte de los propios del estroma vascular, numerosas citoquinas son producidas a partir de éstos, ejer-

ciendo efectos tanto autocrinos como paracrinos. Así se tiene el ejemplo del TNF- α , éste es secretado también por macrófagos que migran al TAB, actúa primeramente sobre los mismos adipocitos y dentro del TA modula la síntesis de otras adipoquinas como la IL-6, MCP-1 y NGF (Factor de Crecimiento Neuronal)^{29 48 56}. Más aún, estudios recientes sugieren que los macrófagos que migran al TAB en respuesta a la sobrealimentación (especialmente alta en grasa), son proinflamatorios y expresan en exceso citoquinas (como el ejemplo mencionado del TNF- α), a diferencia de los macrófagos que normalmente residen en este tejido, que secretan más bien adipoquinas antiinflamatorias (IL-10)⁵⁶.

Aparte de ser fuente de citoquinas inflamatorias, los macrófagos son fuente de especies de oxígeno reactivas, lo que elevaría el grado de estrés oxidativo propio de la inflamación y de la obesidad. Así, la inflamación producida por el exceso de TA junto con las funciones intrínsecas de éste, como la secreción de las nombradas adipoquinas, no necesariamente inflamatorias, son consideradas parte del desarrollo de las complicaciones de la obesidad.⁷⁴

6.3. Complicaciones de la Obesidad

Una variedad de complicaciones se asocia con la obesidad, a este grupo se le llama comorbilidad. El riesgo de complicaciones y mortalidad precoz en la obesidad está directamente vinculado a la distribución de la grasa corporal y el IMC. Sin embargo, casi sin excepción, la reducción de peso lleva a la mejoría o incluso, a la curación de estas comorbilidades, independientemente de la distribución adiposa.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las complicaciones de la obesidad se pueden resumir como³:

- *Endocrinas/metabólicas*: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome de ovarios poliquísticos.
- *Cardiovasculares*: hipertensión, enfermedad coronaria, falla cardíaca congestiva, disritmias, hipertensión pulmonar, apoplejía isquémica, estasis venosa, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar.
- *Respiratorias*: función pulmonar anormal, apnea obstructiva de sueño, síndrome de hipoventilación de la obesidad.
- *Gastrointestinales*: enfermedades por reflujo gastroesofágico, colestiasis, pancreatitis, hernias abdominales, esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis.
- *Musculoesqueléticas*: osteoartritis, gota, dolor lumbar.
- *Ginecológicas*: menstruaciones anormales, infertilidad.
- *Genitourinarias*: incontinencia de esfuerzo.
- *Neurológicas*: hipertensión intracerebral idiopática. (*pseudotumor cerebri*)
- *Cáncer*: esófago, colon, vesícula biliar, próstata, seno, útero, cuello uterino.

Pero dentro de éstas, hay un grupo que tiene una correlación más directa con el SI y a las alteraciones subyacentes al aumento de masa grasa. Un ejemplo es diabetes mellitus tipo 2. Se ha establecido que la obesidad se asocia a una aumentada secreción de insulina e hiperinsulinismo relacionado con la resistencia periférica de esta hormona, produciendo intolerancia a la glucosa. Esto se debería a una disminución de los receptores insulínicos, a una disminución del aclaramiento hepático de insulina y a defectos postreceptor de esta hormona³. Pero más allá, se ha visto una importante influencia del TA en esta patología. Tanto la obesidad como la diabetes muestran un estado de inflamación crónica de bajo grado y este estado inflamatorio contribuiría al desarrollo de la resistencia a la insulina^{9 37 71}, desencadenando alteraciones en el metabolismo glucídico. Más aún, la adiposidad mayormente visceral, se caracteriza por aumento de lipólisis y flujo de AGL dentro de la circulación portal, es decir induce a la lipotoxicidad, lo que a su vez retardaría el aclaramiento de la insulina y aumentaría la síntesis lipídica, resultando en hiperinsulinemia periférica e hiperlipidemia^{3 66}. A esto se le suman las citoquinas inflamatorias y los ácidos grasos característicos de la inflamación.

Por otro lado, la producción de otras adipoquinas por parte del TAB influye en el desarrollo de esta enfermedad. Involucradas se encuentran la leptina, la angiotensina y el MCP-1⁶⁶. La adiponectina, que tiene una correlación inversa a la cantidad de tejido adiposo e insulinoresistencia^{34 36}, al estar en niveles bajos tanto en obesidad como en diabetes tipo 2, disminuye su capacidad insulinosensibilizante y sus propiedades antiinflamatorias. El hecho de que si la adiponectina es causa o consecuencia de diabetes tipo 2 está en estudio.

Otra complicación de la obesidad en la que se involucra el SI es la dislipidemia. Las concentraciones plasmáticas de AGL se encuentran elevadas en las personas obesas, relacionándose así a otras complicaciones metabólicas como el Síndrome de Reaven o Metabólico (SM), esto se produce ya sea por un incremento en su liberación a partir del TA, es decir, un exceso de disponibilidad, o bien a una disminución en la captación de los tejidos³. La hiperlipidemia característica de la obesidad, como se describió, es responsable en parte de inducir resistencia a insulina, contribuye al desarrollo de aterosclerosis⁷¹, a la inflamación y al aumento del riesgo cardiovascular⁴³.

Por otro lado se tiene la hipertensión arterial. Estudios en animales y en seres humanos han demostrado que el aumento de peso, aún si se produjo en pocas semanas, es capaz de inducir un incremento significativo en la presión arterial⁶⁶. Se cree que puede tener un rol importante la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y factores como las proteínas del sistema renina-angiotensina (RAS) y la leptina, que pueden ser producidos por el TA. Sabiendo esto, se puede añadir a la fisiopatogenia de la hipertensión la acción secretora de este tejido.

En conjunto, un elevado número de pacientes hipertensos muestran riesgo de Enfermedad Cardiovascular (EC). Además, es altamente probable que las alteraciones en los lípidos plasmáticos también jueguen un papel importante en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La obesidad produce un aumento del volumen circulante y del gasto cardíaco, responsable a medio-largo plazo de la hipertrofia y dilatación ventricular. Por otro lado se tiene las secreciones adipocitarias (adipoquinas, AGL), que ejercen efectos sobre el endotelio, haciendo proclive el desarrollo de la EC^{42 62}.

Así también se asocian la aterosclerosis y el estado protrombótico. Más allá de las causas derivadas de la obesidad, al tener niveles de adiponectina bajos, se pierden las propiedades tanto antiinflamatorias como antiaterogénicas de esta hormona. Asimismo, se involucra el PAI-1, que inhibe la fibrinólisis y favorece los procesos trombóticos. Por otro lado, el estado de inflamación crónica característico de la obesidad, impulsa el desarrollo del proceso aterogénico y protrombótico^{5 42 66}.

Más allá de estas comorbilidades, numerosas estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad está relacionada con una mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer. Se ha propuesto que la obesidad promueve la tumorigénesis, puesto a que el estado inflamatorio influye sobre la comunicación entre célula sana y célula cancerígena. Esto en parte, impediría el contraataque del organismo para evitar la producción de células cancerosas⁶⁸. Entre las sustancias que producen las células adiposas que han mostrado mayor relevancia en la promoción tumoral se encuentran la leptina, la adiponectina, el TNF- α y la IL-6. Además se proponen agentes dietarios como potenciales iniciadores del proceso maligno (mutación del ADN), con un rol posterior para la obesidad como promotor y agente de progresión de la enfermedad⁶⁶.

Sin embargo, haciendo a un lado los peligros agregados por las complicaciones descritas, la obesidad *per se* constituye un factor de riesgo de mortalidad independientemente de éstas⁶².

7. Efectos de la reducción del peso corporal en el Sistema Inmune

La cuestión ahora es si la reducción ponderal revertiría el estado inflamatorio de la obesidad y su alteración en el SI.

Estudios han demostrado que la reducción de peso se acompaña del descenso de la inflamación. Además, se tiende a corregir las alteraciones de la funcionalidad del SI inducidas por la obesidad, incluso hasta normalizarlas^{35 39 70}. Esta reducción se puede dar mediante restricción dietética o cirugía bariátrica. Lo que no está bien dilucidado es el patrón de reversión ya que tiende a ser irregular⁴.

Se ha observado lo siguiente:

Tras una restricción calórica moderada (aproximadamente 1200 Kcal./día) durante 12 semanas, los pacientes obesos presentan una menor respuesta proliferativa a mitógenos, un descenso en la actividad respiratoria oxidativa de los monocitos y una disminución del recuento de células NK, aunque no se modifican los de linfocitos T y B.

Resultados similares (disminución del recuento de NK y de los niveles de Ig), ya se habían observado en obesas sometidas durante 82 días a una reducción del 50% en su ingesta calórica, lo que produjo una pérdida de peso de 7-9 kg

Tres meses luego de una cirugía de by-pass se produjo una importante disminución en la infiltración de macrófagos involucrados en la respuesta inflamatoria y de proteínas de fase aguda^{37 63}.

En obesos mórbidos, pese al descenso de peso y de ciertos factores inflamatorios por cirugía bariátrica, no necesariamente normaliza el estado inflamatorio⁴.

En cuanto al efecto de la reducción ponderal en las adipoquinas se puede decir que:

Los defectos en la expresión y señalización de los receptores de leptina en personas obesas se revirtieron tras 30 días de dieta con restricción del 60% de las calorías de la ingesta normal²⁸.

Se ha observado en dietas prolongadas, es decir, mayores a 3 meses y con restricción calórica, aumento de los niveles circulantes de adiponectina y aumento de la sensibilidad a la insulina, no en cambio en dietas cortas, que duran alrededor de 4 días^{39 41}.

La pérdida de peso mayor a 20 Kg. aunque sea en dietas más prolongadas, realizadas aproximadamente en 24 meses, resultan asimismo, en aumento de niveles de adiponectina.

Respecto a la pérdida de peso por cirugía bariátrica, se han obtenido resultados favorables en los niveles de esta adipoquina, 6 a 12 meses pos cirugía³⁴.

La reducción de peso por restricción calórica, junto con el ejercicio ha demostrado disminuir niveles de PAI-1⁴¹.

Así, la pérdida de peso, ya sea por restricción calórica o por cirugía bariátrica, es más que una intervención en la persona obesa, es un procedimiento inmuno-restaurador, que debe acompañar el tratamiento⁶⁴. Más aún la pérdida ponderal moderada y mantenida en el tiempo ha demostrado beneficios sobre las complicaciones asociadas a la obesidad^{42 62}, ya sea mejora en la sensibilidad a la insulina, oxidación de AGL, disminución del riesgo cardiovascular, entre otros.

Apartando lo previamente mencionado pero concerniente a la limitación calórica, se ha visto que en pacientes obesos, los periodos de restricción calórica severa o ayuno son frecuentes. Sin embargo, esta condición ejerce efectos diferenciales, más que deletéreos sobre las funciones del SI. Así, el ayuno no modifica los recuentos de linfocitos totales y aumenta los de NK y los niveles de IgM, mientras que disminuye la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a mitógenos⁴.

8. Dietoterapia

La Dietoterapia se define como la utilización de los alimentos con una finalidad terapéutica. Como se mencionó en la introducción, nos encontramos en una compleja transición nutricional que deja los alimentos funcionales por alimentos ricos en grasas saturadas, azúcares refinados y calorías, logrando un estado de malnutrición y esto se presenta como un importante riesgo en la salud, involucrando procesos infecciosos relacionados a este estado⁷⁵.

Como se ha ido describiendo en el trabajo, el rol de la grasa tiene un papel muy importante, casi determinante, en la inflamación. Así, el tener en cuenta los factores de riesgo modificables en la obesidad, que son dieta y ejercicio físico, provee de una herramienta terapéutica para contrarrestar este estado, así se observó en los estudios de los efectos de la reducción ponderal sobre el SI⁴⁷.

Más allá de esta reducción, importa la calidad de la alimentación que se ingiere, ya que hay alimentos que ejercen cierta influencia sobre el SI, como los aceites que contienen PUFA. Por lo tanto el abordaje dietoterápico va a basarse en dos pilares: La reducción de peso y la alimentación adecuada al individuo, teniendo en cuenta el consumo de nutrientes inmunomoduladores.

En cuanto a la reducción de peso, se puede manejar desde restricción calórica moderada a estricta, teniendo en cuenta el porcentaje de nutrientes. Lo importante es que sea una pérdida significativa y sostenida en el tiempo. Se debe apuntar a un IMC por debajo de 30 kg/m², si no se puede alcanzar un valor dentro del rango de normalidad (18.5- 24.9).

En cuanto al consumo de inmunonutrientes o inmunomoduladores, esto se lleva a cabo dentro de la alimentación. Como se describió en el apartado de los lípidos, los inmunonutrientes o alimentos inmunomoduladores son nutrientes dirigidos a modificar la respuesta inmunológica. Así, nutrientes como el zinc, selenio, vitaminas A y C, PUFA, especialmente del tipo omega 3, la arginina, la glutamina, los nucleótidos⁷⁶ y probióticos modulan la respuesta inmune o actúan como antioxidantes ayudando a la inmunocompetencia.^{68 77 78} se deben incorporar estos alimentos a una alimentación equilibrada y adecuada para cada individuo, logrando la reducción de peso. En el anexo IV se muestran alimentos que contienen los inmunonutrientes mencionados.

Por otro lado, se debe tener en cuenta el consumo de hidratos de carbonos, ya que concentraciones elevadas de glucosa en plasma, comprometen la respuesta inmunológica normal³. Las dietas ricas en fruta y fibra han demostrado no ejercer efectos inflamatorios, en comparación a una dieta alta en grasa⁴³.

Una nutrición adecuada es vital para tener una buena salud, y un crecimiento y desarrollo óptimos, y prevenir enfermedades,⁶⁶ a esta alimentación se le debe acentuar la inclusión de inmunonutrientes. Tanto la alimentación equilibrada, la reducción de peso mantenida en tiempo y la incorporación del ejercicio físico como tratamiento de la obesidad, influenciando en el SI, se deben abarcar a través de la educación alimentaria.

Por otro lado, aunque en Argentina no se tomen en cuenta las adipoquinas como marcadores biológicos de la obesidad y/o sus complicaciones, éstas son potentes herramientas predecibles, que además abren paso a un interesante campo de acción terapéutica para futuros tratamientos de estas condiciones.

9. Conclusión

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 comorbilidades de la obesidad, e incluso de cáncer. Por su parte, el sistema inmune también es dinámico y se ve influenciado por factores externos, entre estos la dieta.

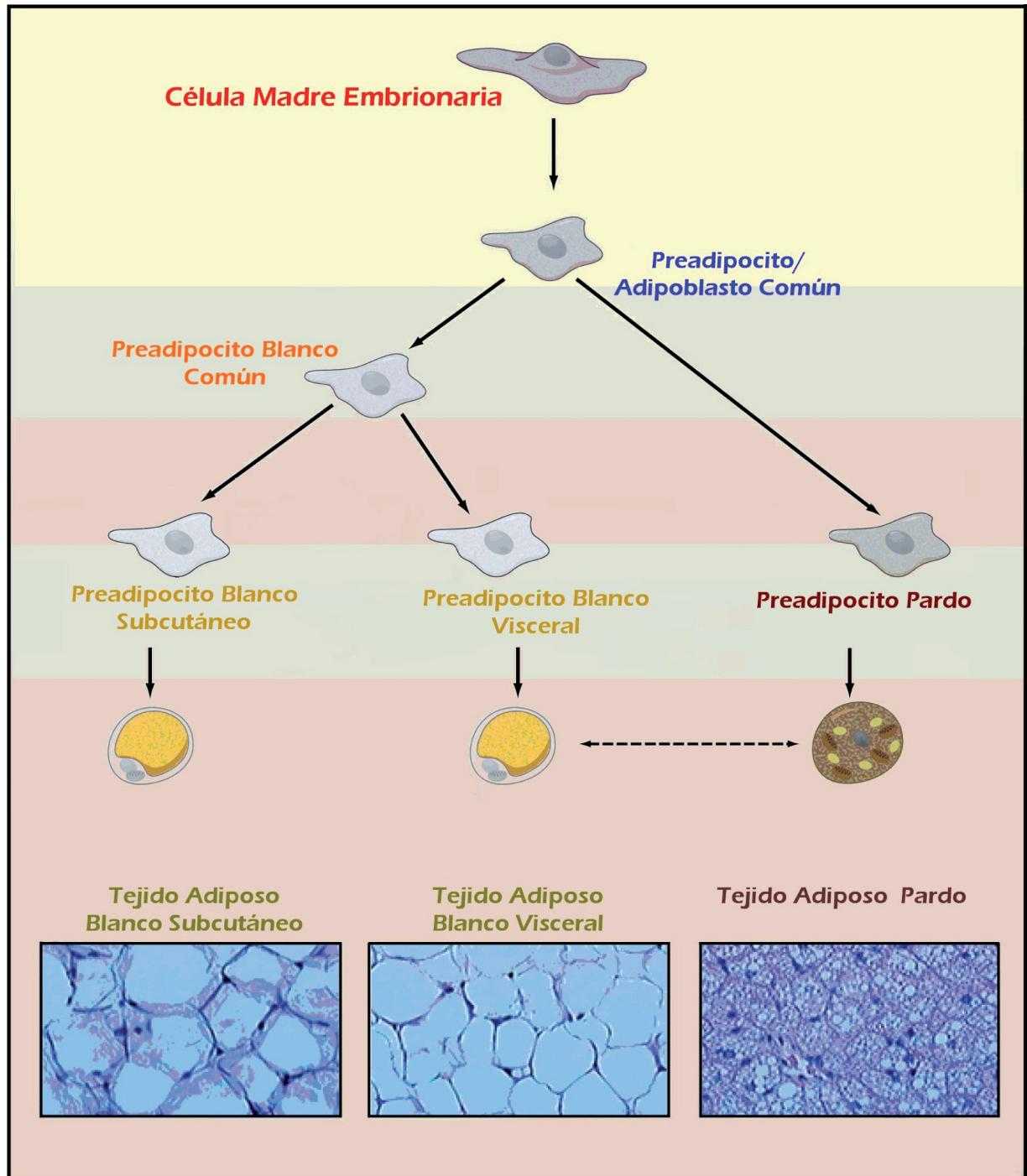
Concluyendo de una disertación de la Dra. Nora Slobodianik ⁷⁹, especialista en el tema, sobre los excesos de la alimentación y su incidencia en la inmunidad celular, hay que saber que nuestro organismo es una sumatoria de células vivas, y necesitan de energía para poder ejercer sus funciones, así también 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.

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.

10. Anexos

ANEXO I

Diferencias etiológicas e histológicas del tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo (TAP)



Fuente: Modificado de: Stephane Gesta, Yu-Hua Tseng and C. Ronald Kahn Developmental origin of fat: Tracking obesity to its source. Cell. 2007 vol:131 iss:2 pg:242 -256.

Anexo II

Productos del tejido adiposo. (TAB)

SUSTANCIA	ORIGEN	ACCIÓN
LEPTINA	Adipocito, periferia y núcleos cerebrales	Homeostasis energética Lipogénesis, lipólisis, angiogénesis, hematopoyesis Actúa sobre la PA Regula la proliferación de linfocitos T. Activa el quimiotactismo y fagocitosis de neutrófilos
ADIPONECTINA	Adipocito	Insulino sensibilidad Su nivel en suero correlaciona negativamente con el IMC y con la edad.
TNFα (Factor de Necrosis Tumoral)	Macrófago/adipocito	Aumenta la síntesis y secreción de IL-6 y reactantes de fase aguda. IR. Influye en la síntesis de adiponectina.
IL-6 (Interleuquina 6)	Macrófago/adipocito	IR. Diferenciación de preadipocitos. Gluconeogénesis
RESISTINA	Adipocito	Sus niveles en sangre correlacionan positivamente con el IMC y participa en la IR. Activa moléculas de adhesión
VISFATINA	Adipocito/linfocitos	Efectos insulino miméticos; se une y activa al receptor de insulina. Promueve la diferenciación de linfocitos B.
ADIPSINA	Adipocito	Estimula la actividad de la LPL y promueve la síntesis de TG. Aumenta la IR, la inflamación vascular y la aterosclerosis.
CHEMERINA	Adipocito	Sus niveles se correlacionan al IMC, TG circulantes y PA. Recluta y activa las células inmunes. Regula adipogénesis.
OMENTINA	Células estromovasculares	Órganos blancos, receptor y vías de transducción no dilucidadas. Se produce en grandes cantidades en el TA.
MCP-1 (Proteína quimioattractante de macrófagos y monocitos)	Adipocitos /células estromovasculares	Regula la síntesis de ASP. Desarrollo de aterosclerosis. Se involucraría en el reclutamiento de macrófagos en el TA.
ASP (Proteína Estimuladora de Acilación)	Adipocito	Se asocia con disminución de la sensibilidad a la insulina y dislipidemia. Aumenta síntesis de TG.
PAI-1 (Activador-inhibidor de plasminógeno 1)	Adipocito/macrófago/hígado	Formación del trombo. Aumento del riesgo cardiovascular. IR, promueve el estado procoagulante
RBP-4 (proteína 4 ligadora de retinol)	Adipocito	Se encuentra elevada en la obesidad e induce IR en el hígado y en el músculo esquelético. Promueve síntesis aumentada de glucosa.

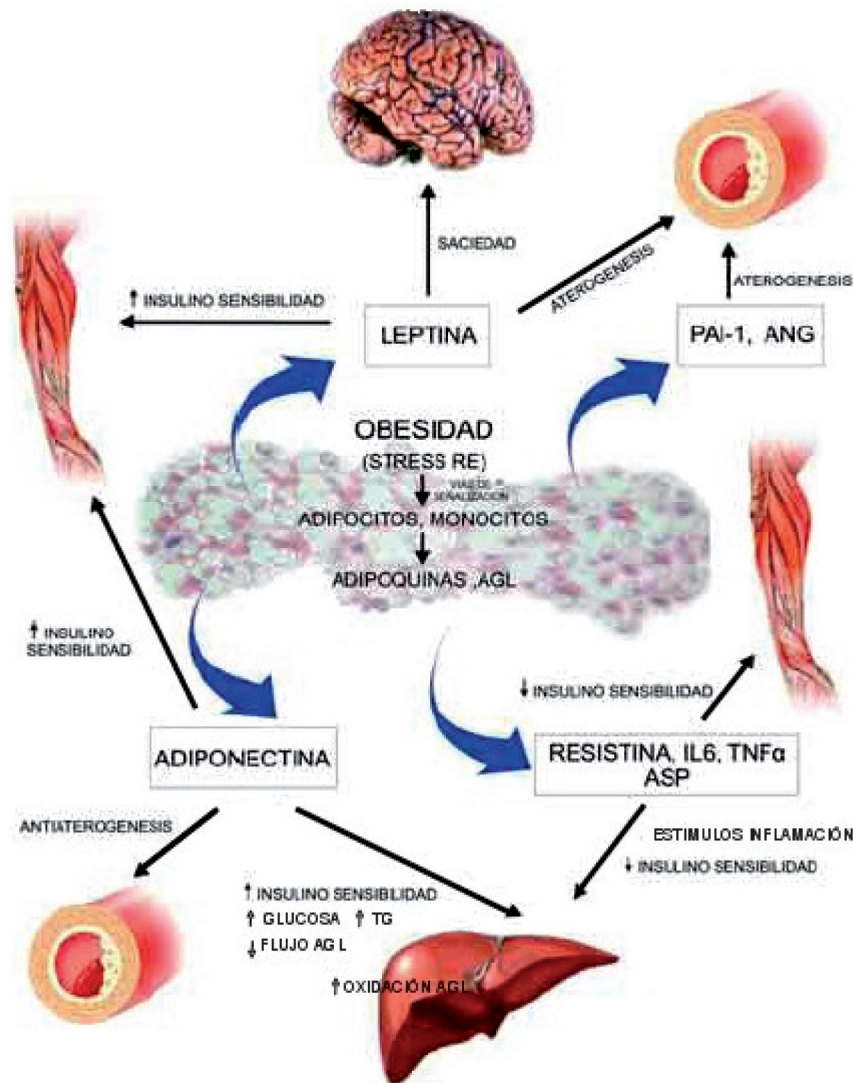
SUSTANCIA	ORIGEN	ACCIÓN
AGL (Ácidos Grasos Libres)	Adipocito	Aumento de riesgo de EC con daño en la función endotelial, proliferación de células espumosas, alteración de lo niveles de proteínas de alta y baja densidad y de colesterol.
IL-18 (Interleuquina 18)	Células inmunitarias/ células estromovasclares	Activación de la inmunidad innata niveles elevados se asocian a un alto riesgo de EC. En obesidad aumenta la IR y se implica en el síndrome metabólico.
RAS (Proteínas del Sistema Renina-Angiotensina)	Adipocito/hígado/células estromovasculares	Se involucran en la lipogénesis y en el estímulo de la síntesis de prostaglandinas. Angiogénesis y microcirculación del TA. Hipertensión

TA: Tejido Adiposo TG: Triglicéridos EC: Enfermedad Cardiovascular IR: Insulinorresistencia IMC: Índice de Masa Corporal. PA: Presión Arterial.

Fuente: Recopilación personal.

Anexo III

Mecanismo de Interacción de las adipocinas



Fuente: Modificado de Pérez M. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. Revista Med. 2007; 15(2): 225-242.

Anexo IV**Alimentos que contienen Inmunonutrientes**

Nutriente inmunomodulador	Acción sobre el SISTEMA INMUNE	Alimentos
Ácidos Grasos omega 3	Revierte la inmunosupresión. Efecto antiinflamatorio al suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias. Precursor de eicosanoides.	Soja, frutas secas, semillas de lino. Pescados y aceites derivados.
Arginina	Precursor de Oxido Nitrico	Proteínas animales y vegetales.
Glutamina	Nutriente de células inmunes. Incrementa linfocitos T Estimula producción de hormona de crecimiento.	Proteínas animales y vegetales.
Nucleótidos	Síntesis de DNA y RNA, coenzimas Aumenta función de linfocitos T	Legumbres secas
Vitamina A	Diferenciación celular Antioxidante Incrementa secreción de TNF- α Mejora actividad de células NK Coenzima	Huevo, pescados grasos. Vegetales y frutas. Lácteos fortificados.
Vitamina C	Antioxidante Inhibe oxidación de las LDL Disminuye producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) Disminuye reclutamiento de monocitos. Cofactor de síntesis de carnitina y noradrenalina	Frutas (en especial los cítricos) y vegetales.
Vitamina E	Antioxidante Inhibe agregación plaquetaria Inhibe oxidación de las LDL Disminuye producción de ROS Disminuye reclutamiento de monocitos.	Aceite vegetales, germen de trigo. Frutas secas
Zinc	Cofactor enzimático Regulador de la expresión genética	Legumbres, carnes, frutas secas, pescados.
Probióticos	Mantenimiento de la flora intestinal. Protección contra infecciones. Estimula la inmunocompetencia	Leches fermentadas y sus productos.

Nutriente inmunomodulador	Acción sobre el SISTEMA INMUNE	Alimentos
Fibra	Influyen en la metabolización de la glucosa y colesterol Formación de ácidos grasos de cadena corta (solubles) Favorecen proliferación de flora bacteriana sana, disminuyendo las bacterias patógenas.	Legumbres, cereales integrales, frutas secas. Vegetales y frutas.

Fuente: Recopilación personal

11. Citas Bibliográficas

1. WHO. World Health Organization: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva 2000. [En Línea] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf Consultado el 14/05/2008
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N° 311. Año 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html> Consultado el 10/04/2008
3. Patiño Restrepo JF. Metabolismo, Nutrición y Shock. Bases Biológicas de la Nutrición 4ªed. Bogotá: Editorial Médica Internacional; 2006
4. Muñoz M, Mazure R A y Culebras J M. Obesidad y sistema inmune. Nutr. Hosp. 2004; 19 (6); [citado 2007-11-02], pp. 319-324. . [En Línea] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000600002&lng=es&nrm=iso Consultado el 02/11/2007
5. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444(14): 860-868
6. Miralles García J, Leiva Hidalgo A. Enfermedades del Sistema Endócrino y de la Nutrición. Salamanca: Ediciones Universidad Salamanca; 2001
7. Arbo-Sosa A, Santos J I. Las hormonas, el sistema inmune y la respuesta a la infección en los últimos 100 años. Bol Med osp Infant Mex. 2005; 62(5): 310-312. [En Línea] Disponible en: <http://scielo.unam.mx/pdf/bmim/v62n5/v62n5a3.pdf> Consultado el 08/02/2008
8. Argente J, Martos-Moreno G, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. Bol Pediatr. 2006; 46(198): 269-274. [En Línea] Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/198/BolPediatr2006_46_292-299.pdf. Consultado el 07/02/2008
9. Gil A, Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. British Journal of Nutrition. 2007; 98 (1): 121-126
10. 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 26/12/2007
11. Trayhurn P. Adipocyte biology. Obesity Reviews 2007; 8(1): 41-44.
12. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. International Journal of Obesity. 1998; 22: 1145-1158.
13. Laclaustra M, Corella D, Ordovas J M. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2007; 17 (2): 125-139 [En Línea] Disponible en: <http://www.nmcd-journal.com/article/PIIS0939475306002316/fulltext>. Consultado el 02/02/2008
14. Moreno MJ, Martínez 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 4/02/2008
15. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat Acta Physiol Scand. 2005; 184: 285-293
16. Trujillo M, Scherer P. Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on Health and Disease. Endocrine Reviews. 2006; 27(7):762-778
17. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(5): 911-919

18. Kowalska I. Role of adipose tissue in the development of vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 78(3): 14-22
19. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987; 45(1): 277-282.
20. Fruhbeck G, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutrition Research*. 2004; 24: 803-826
21. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2007; 148(10):4687-4694
22. Goralski K, McCarthy T, Hanniman E, Zabel B, Butcher E, Parlee S, et al. Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *JBC*. 2007; 282(38): 28175-28188
23. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real M. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48(2): 49-54. [En Línea] Disponible en: www.unav.es/revistamedicina/48_2/ricart.pdf. Consultado el 27/02/2008
24. Frayn K, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *International Journal of Obesity*. 2003; 27:875-888.
25. Scherer P. Adipose Tissue From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. 2006; 55(6): 1537-1545 [En Línea] Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/reprint/55/6/1537>. Consultado el 21/02/2008
26. Martos-Moreno G A, Barrios V, Argente J. Mecanismos reguladores del metabolismo energético. *An Pediatr*. 2006; 64(2): 53-58. [En Línea] Disponible en: http://www.seep.es/privado/download.asp?url=congresos/C2006/Mesa_redonda_2_2006.pdf Consultado el 01/02/2008
27. Marti A, Martínez JA. La leptina y la regulación del peso corporal. *Anales Sis San Navarra*. 1999; 22 (3) [En Línea] Disponible en: <http://www.cfnararra.es/salud/anales/textos/vol22/n3/revis2a.html>. Consultado el 26/02/2008
28. Wilsey J T. Potent anorexic and lipopenic effects of central leptin gene therapy are blocked by diet-induced obesity: Evidence for impaired leptin receptor expression/signal transduction in obesity and reversal by caloric restriction [Tesis Doctoral]. Gainesville, Universidad de Florida, 2003
29. Lafontan M. Fat Cells: Afferent and Efferent Messages Define New Approaches to Treat Obesity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2005. 45:119-46
30. Tu H, Kastin AJ, Hsueh H, Pan W. Soluble Receptor Inhibits Leptin Transport. *Journal of cellular physiology*. 2008; 214 (2): 301 -305
31. Borrajo E Aspectos actuales de la obesidad. *An Esp Pediatr* 2002; 56(4): 1 - 11[En Línea] Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13031042>. Consultado el 25/03/08
32. Ahima R. Metabolic Actions of Adipocyte Hormones: Focus on Adiponectin. *Obesity* 2006; 14 (1):9-15. [En Línea] Disponible en: http://www.obesityresearch.org/cgi/content/full/14/suppl_1/9S. Consultado el 6/03/08
33. Dyck DJ, Heigenhauser GJF, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol* 2006; 186: 5-16
34. Trujillo M E, Scherer P E. Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257 (2):167-175.
35. Bastard J P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*. 2006; 17(1):4-12. [En Línea] Disponible en: http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/bio_rech/ecn/edocs/00/04/18/09/article.md?type=text.html. Consultado el 27/02/08
36. Chandran M, Phillis S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26(8):2442-2450. [En Línea] Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/8/2442>. Consultado el 01/03/08
37. Whitehead JP, Richards A, Hickman I J, Macdonald G A, Prins J B. Adiponectin: a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8(3): 264-280
38. Martínez MJ, Martínez MT, Serrano M. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. *Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. Cardiovascular Risk Factors* 2003; 12 (2): 89-96. [En Línea] Disponible en: <http://crf.medynet.com/contenido/2003/2/89.pdf>. Consultado el 04/03/08
39. Waki H, Tontonoz P. Endocrine Functions of Adipose Tissue. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2007; 2: 31-56
40. Steffens S, Mach F. Adiponectin and Adaptive Immunity: Linking the Bridge From Obesity to Atherogenesis. *Circ. Res*. 2008; 102(2): 140-142

41. Pérez M. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Revista Med.* 2007; 15(2): 225-242. [En Línea] Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/910/91015210.pdf>. Consultado el 04/03/08
42. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 319-326
43. Zavala A. Marcadores de Inflamación y Episodios Vasculares. FUEDIN. *Revista EPROCAD.* 2005. [En línea]. Disponible en: http://www.fuedin.org.ar/ArticulosDestacados/Sub_10_05/Art_12_05.html# Consultado el 04/03/08
44. Escalona M, Acosta MA. Correlación entre los niveles de PCR y LDL oxidada en sujetos diabéticos tipo 2 con colesterol de HDL alto y bajo. *Actualización en Nutrición. Congreso.* 2007; 8(1).
45. Hoene M, Weigert C. Appetite Regulatory Peptides. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obesity Reviews.* 2008; 9: 20-29
46. Plomgaard P, Fischer C, Ibfelt T, Pedersen B, van Hall G. TNF-alpha modulates human in vivo lipolysis. *J Clin Endocrin Metab.* 2007; 2-13
47. Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Opinion in Lipidology* 2008, 19 (1):11-15
48. Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Eur J Physiol.* 2006; 452: 418-427
49. Trujillo M, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg A, Freid SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11): 5577-5582
50. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2007; 18: 313-325
51. Valenzuela A. Obesidad Curso de Obesidad I: ¿Qué hay de Nuevo? *Medwave.* 2005; 6 Año V No. 6 Julio 2005 [En línea]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/cursos/sochob2005/1/1.act> Consultado el 17/03/08
52. Moschen A, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007; 178(3):1748-1758. [En línea]. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/reprint/178/3/1748>. Consultado el 15/03/08
53. Blanco Quirós A. Obesidad y respuesta inflamatoria. *Bol Pediatr* 2007; 47: 237-249. [En línea]. Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/201/BolPediatr2007_47_237-249.pdf. Consultado el 17/03/08
54. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. *TCM.* 2007; 17 (8):275-283.
55. Mataix Verdú J, Marcos A. En: Mataix Verdú J., editor. *Nutrición y Alimentación Humana. Situaciones Fisiológicas y Patológicas*, 1ªed. Barcelona: Océano; año p. 1273-1293
56. Fernández-Real JM, Pickup J. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007; 19 (1): 10-17
57. Chandra RK Nutrition and the immune system: an introduction *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (2):460S-3S. [En línea]. Disponible en: <http://www.ajcn.org/cgi/reprint/66/2/460S> Consultado el 25/04/08
58. Plat J, Mensink R P. Food components and immune function *Current Opinion in Lipidology* 2005; 16:31-37
59. Stites D P, Terr A. *Inmunología Básica y Clínica*, 7ªed. Buenos Aires: Manual Moderno; 1993.
60. Pepper I. *Atlas de Inmunología.* [En línea]. Disponible en: http://www.med.uchile.cl/sitios_int/atlas/2.htm Consultado el 26/12/07
61. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 338-344.
62. Mataix Verdú J, Salas i Salvadó J. En: Mataix Verdú J., editor. *Nutrición y Alimentación Humana. Situaciones Fisiológicas y Patológicas*, 1ªed. Barcelona: Océano; año p. 1081-1107
63. Rosado EL, Monteiro JB, Chaia V. et al. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutr. Hosp.* 2006; 21 (6): 686-693. [En línea] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-6112006000900009&lng=es&nrm=iso. ISSN 0212-1611. Consultado el 04/03/08
64. Sánchez-Margalet V, Fernández-Riejos P, González-Yanes C, Santos-Álvarez J. Leptina y Sistema Inmune. *Rev Esp Obes* 2006; 4 (4): 221-230 [En línea]. Disponible en: <http://www.seedo.es/portals/seedo/RevistaObesidad/2006-n4-Revision-Leptina-y-sistema-inmune.pdf>. Consultado el 6/02/08
65. Yaqoobi P, Calder P. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *British Journal of Nutrition.* 2007; 98(1): 41-45

66. Braguinsky J. *Obesidad: Saberes y Conflictos*. Buenos Aires: Editorial Médica A.W.W.E.; 2007
67. Hasenkrug KJ. The Leptin Connection: Regulatory T Cells and Autoimmunity. *Immunity*. 2007; 26 (2): 143-145
68. Valdés-Ramos R, Benítez-Arciniega A. Nutrition and immunity in cancer. *British Journal of Nutrition* 2007; 98(1):127-132
69. Samartín S, Chandra RK. Obesity, overnutrition and the immune system. *Nutrition Research* 2001; 21: 243–262
70. Cunningham-Rundles S, McNeeley D, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (6):1119-1129.
71. Miranda-Garduño LM, Reza-Albarrán A. Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Méd Méx* 2008; 144(1): 39-46 [En línea]. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/gaceta_rev/vol_144/n1/2008-144-1-39-46.pdf. Consultado el 30/04/08
72. Hersoug L G, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007; 62: 1205–1213
73. Schafner A, Schoerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends in Immunology*. 2007; 28 (9): 393 - 399
74. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H et al. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Insulin Resistance in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (12):4569–4574
75. Solomons N. Malnutrition and infection: an update. *British Journal of Nutrition*. 2007; 98(1): 5-10
76. Chandra R K, Kumari S. Nutrition and Immunity: An Overview. En: *Dietary Nucleotides: A Recently Demonstrated Requirement for Cellular Development and Immune Function*. Simposio. New Orleans; 1993. [En línea]. Disponible en: jn.nutrition.org Consultado el 13/05/08
77. Grimble R F. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:216—222.
78. Holzapfel W, Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics. *Food Research International*. 2002; 35: 109–116
79. Slobodianik N. III Encuentro Bioquímico del Litoral. Universidad Nacional del Litoral (UNL). [En línea]. Disponible en: <http://www.argenpress.info/notaold.asp?num=022754>. Consultado el 18/05/08

