



REVISTA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL
 DE MEXICO
 www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La obesidad infantil, un problema de salud multisistémico

Childhood obesity is a multisystem health problem

Ana María Castro,¹ Andrea Alejandra Toledo-Rojas,¹ Lilia E Macedo-De La Concha,¹ Virginia Inclán-Rubio.²

Resumen

El sobrepeso y la obesidad infantil en México, constituyen uno de los problemas de salud pública más importantes. La obesidad infantil es una enfermedad crónica de origen multifactorial, que se caracteriza por exceso de grasa en el organismo y se presenta cuando el niño tiene un sobrepeso mayor al 20% del ideal. La obesidad se asocia a un proceso de inflamación de baja intensidad, mediado por adipocitocinas, que aparece principalmente, en la grasa visceral y que conlleva al niño a presentar alteraciones como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, ovario poliquístico y enfermedades cardiovasculares, entre otras. Esto ocurre, porque el tejido adiposo, principalmente el visceral, funciona como un órgano endocrino.

Como responsables de la obesidad se encuentran factores genéticos, socioeconómicos, culturales y psicológicos. En este artículo analizamos la participación de los sistemas neuroendocrino e inmune en la generación y manutención del sobrepeso y la obesidad, así como las principales vías y mecanismos que conducen a estos procesos.

Se analizan algunos factores involucrados en la inflamación y la enfermedad metabólica, así como la asociación inflamación-obesidad.

La comprensión de los mecanismos celulares y hormonales involucrados en la generación y evolución de la obesidad, permitirán abordar el problema y con ello, reducir la morbilidad de esta patología.

Palabras clave: Obesidad infantil, inflamación, alteraciones metabólicas, adipocitocinas, México.

¹ Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., México.

² Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., México.

Correspondencia: Ana María Castro. Avenida Universidad N° 3000. Col. Universidad Nacional Autónoma de México, C.U., C.P.04510. Delegación Coyoacán, México D.F., México. Correo electrónico: amcastro@servidor.unam.mx.

Abstract

Overweight and obesity, are one of the most important public health problems in México. Obesity childhood is a chronic disease with a multifactorial origin. Is characterized by excess of fat in the body and occurs when the child is overweight more than 20% of its ideal weight. Obesity is associated with a state of low-level inflammation, mediated by adipocytokines, which occurs mainly in visceral fat and that leads the child to submit changes such as type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, polycystic ovarian disease and cardiovascular disease, among other. This occurs because the adipose visceral tissue functions as an endocrine organ. As responsible for obesity are genetic, socioeconomic, cultural and psychological factors. This article looks at the involvement of neuroendocrine and immune systems in the generation and maintenance of overweight and obesity, and the main pathways and mechanisms leading to these processes. Also discusses some factors participated in inflammation and metabolic disease and inflammation-obesity association. Understanding the cellular and hormonal mechanisms involved in the generation and evolution of obesity, will address the problem and thereby reduce morbidity and mortality of this disease.

Keywords: Childhood, obesity, inflammation, metabolic disorders, adipocytokines, Mexico.

» Epidemiología de la obesidad infantil

La obesidad es una alteración de naturaleza metabólica, que se caracteriza por un aumento excesivo en la grasa corporal y que constituye el problema de salud pública, más importante en niños y adolescentes mexicanos. Un niño se considera obeso, cuando su peso es superior al 20% del ideal.

De acuerdo con los datos publicados por la *International Association for the Study of Obesity (IASO)*,¹ en la última encuesta realizada en México durante el año 2006, se encontró que el 18.6% de los niños entre cinco y 17 años tienen sobrepeso, y el 9.5% de estos niños eran obesos. Con relación a las niñas, el 20.3% entre cinco a 17 años tuvo sobrepeso y el 8.7% presentaba obesidad.

La obesidad de niños y adolescentes está considerada dentro de la Norma Oficial Mexicana (NOM-008-SSA2-1993), la cual establece los lineamientos sanitarios para regular su manejo integral.²

Actualmente, México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial en obesidad, después de los Estados Unidos de América.²

El Instituto Nacional de Salud Pública, desde la publicación de su Encuesta de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT 2006), ha dado voz de alarma acerca del incremento dramático que han tenido las tasas de sobrepeso y obesidad en México, ya que 70% de los adultos mexicanos la padecen. En los últimos

años, se ha observado un incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil y adolescente de todo el país. En niños en edad escolar, ha aumentado de 18.4% en 1999 a 26.2% en 2006, es decir, a razón de 1.1% cada año. La diabetes mellitus, importante complicación de la obesidad, es la primera causa de muerte en México. Cabe destacar que además de la elevada mortalidad, el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones cuesta al estado Mexicano, alrededor de 80 mil millones de pesos anuales.¹

Es por ello, que el énfasis en las acciones preventivas y de promoción de la salud, para llevar a cabo el control de la obesidad, deberá enfocarse a niños y adolescentes.

Lo anterior genera la urgencia de llevar a cabo medidas inmediatas y drásticas, de no ser así, las próximas generaciones verán una disminución en su esperanza de vida y un deterioro en la calidad de ésta, debido a la presencia de problemas de salud crónicos y degenerativos altamente discapacitantes, en edades muy tempranas. Algunos ejemplos son: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el ovario poliquístico y diversos tipos de cánceres, entre otros.

La etiología de la obesidad es compleja debido a que son varios factores, que involucra, tales como: genéticos, ambientales, neuroendocrinos, metabólicos, conductuales, sociales y culturales.

La obesidad infantil es un factor condicionante de obesidad en la vida adulta. Un 80% de los adolescentes obesos presentarán obesidad en esa etapa.³

Aunque la obesidad es un problema de salud, aún falta mucho por conocer sobre su origen y sus efectos en la salud, por ello resulta urgente estudiar dicho problema desde diversos ángulos.

» Fisiología de la obesidad

La obesidad se define como un exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa corporal, es decir, se caracteriza por un aumento del tejido adiposo que no guarda proporción con el depósito de proteínas, ni de carbohidratos.

Esta situación aparece como resultado del balance, entre el consumo calórico y el gasto energético del individuo. Las causas que condicionan un balance de energía positivo, es decir, un exceso de energía consumida frente al gasto realizado, parecen derivar de la combinación de factores ambientales, neuroendocrinos y una predisposición genética.

El control de peso y la composición del peso corporal, dependen del balance entre la energía ingerida y la energía utilizada por el organismo en el metabolismo basal, la actividad física y el efecto termogénico de los alimentos. Así, el desarrollo de la obesidad suele ser el resultado de un desequilibrio crónico entre lo que se ingiere y lo que se gasta.^{4,5}

Sin embargo, se ha comprobado que la ganancia de peso puede ser de una magnitud diferente a la esperada en función del desequilibrio calórico, ya que algunos factores metabólicos intervienen en la regulación del balance energético. Además, el mantenimiento del peso corporal a lo largo de la vida parece requerir de mecanismos de control a través de señales aferentes o eferentes, que mantengan constante la reserva energética total del organismo.

Algunos estudios muestran que cerca del 80% de los casos de obesidad, corresponden a factores genéticos.⁶⁻⁸ Esto indica la importancia del genotipo, en relación con la magnitud del desarrollo de la obesidad.

Con el objeto de poder comprender mejor a los mecanismos responsables, de la generación de la obesidad se han descrito modelos, sobre todo en roedores, con mutaciones en genes relacionados con este proceso.^{9,10}

El fenotipo de ratones obesos *ob/ob* y *db/db* está bien identificado: obesidad temprana, hiperfagia, poco gasto energético, resistencia a la insulina y gran susceptibilidad para presentar diabetes.

Son tres las mutaciones que se han estudiado en ratones obesos: *tubby*, *fat* y *yellow*. En éstas se presenta: exceso de peso, aumento de apetito y una reducción del tono simpático.

Estos estudios han permitido entender los procesos homeostáticos del balance gasto energético/peso corporal, en donde la interacción de varios genes y no una alteración monogénica, puede contribuir al desarrollo de la obesidad.^{11,12}

» Alteración neuroendocrinológica como base de la obesidad

Al realizar experimentos de parabiosis entre ratones obesos *ob/ob* y normales, se observó una pérdida de peso en los ratones *ob/ob*. Esto permitió suponer la existencia de una hormona en el animal sano, capaz de controlar el balance energético del animal obeso. La clonación del factor mutado que no existía o no funcionaba en los ratones *ob/ob* y en los *db/db*, condujo al descubrimiento de los genes de la leptina (*ob*) y de su receptor (*Ob-R*), respectivamente.^{13,14}

La leptina, del griego *lentos*, que significa delgado, es una proteína que se secreta a partir del tejido adiposo de acuerdo con el estado nutricional y con la masa grasa corporal, proviniendo en su mayoría de la grasa subcutánea. Esta proteína ha sido estudiada desde hace varios años y su acción o por lo menos su déficit, ya se conocía desde el año 1950.¹⁵ Sin embargo, ha sido en la última década cuando la investigación de la misma, de su fisiología y de sus implicaciones clínicas se ha intensificado y su interés científico, merece una revisión en el momento actual.

En el año 1950, en el laboratorio Jackson de Bar Harbor, Dickie y sus colaboradores comunicaron la aparición en una de sus colonias de ratas, de un mutante asociado con obesidad mórbida. El defecto genético se heredaba de forma recesiva y su manifestación ocurría en una edad temprana de la vida asociándose con la presencia de diabetes mellitus. A esta mutante se le denominó *ob/ob*. Poco después, se describió otro tipo de alteración genética en ratones, que consistía en la aparición de obesidad y diabetes y que fue denominado *db/db*.¹⁵

El hecho de que los mutantes *ob/ob* y *db/db* fueran fenotípicamente idénticos, pero con alteraciones genéticas distintas hizo pensar en la existencia de defectos en distintos pasos de una cadena enzimática aún por definir. De la misma forma, el hecho de que todos ellos tuvieran diabetes mellitus y resistencia a la insulina, condujo a realizar extensos estudios sobre la actividad de esta hormona y su receptor. Pero además, faltaban por explicar otras alteraciones observadas en estas ratas tales como hiperfagia, hiperlipidemia, infertilidad e hipotermia.

Paralelamente, se realizaron estudios que demostraron que la lesión en la zona ventromedial hipotalámica en la rata, producía obesidad.¹⁶ Entre los núcleos implicados en dichos estudios estaban el paraventricular, el central de la amígdala y el ventromedial. Asimismo se demostró que la hiperfagia no era esencial para el desarrollo de obesidad, ni en el ratón *ob/ob* ni en el modelo hipotalámico, aunque sí era de mayor magnitud cuando la ingesta era libre. Más aún, se implicaron, por una parte una disminución de la actividad simpática sobre la grasa parda y, por otra, que tras la adrenalectomía se producía un retorno a la ingesta normal, masa muscular normal, fin de la resistencia insulínica y de la hiperglucemia, aunque no se corregía la infertilidad. Así surgieron las hipótesis autonómica y endocrina respectivamente.¹⁷

En el hombre, el homólogo del gen *ob* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica a la leptina, proteína de 167 aminoácidos con un PM de 16 kD. Esta hormona se produce principalmente por el tejido adiposo blanco, así como en la placenta, el estómago y las células estelares del hígado. Los efectos fisiológicos de la leptina son múltiples y complejos. Por ejemplo, en ratones *ob/ob* que no tienen leptina funcional, cuando ésta se administra por vía sanguínea o intraventricular disminuye el apetito y disminuyen las reservas de grasa corporal. Además, estos ratones muestran datos que podemos observar en la condición de ayuno como: inactividad, disminución de la temperatura corporal, disminución del gasto energético, disminución de la función inmune, hiperfagia e infertilidad. La restitución de leptina corrige estos signos. La expresión de la leptina y sus niveles circulantes se incrementan en forma simultánea, con la concentración de los depósitos de grasa posprandiales. Las mujeres tienen niveles más elevados de leptina que los hombres. La producción por unidad de masa/grasa es más o menos 75% mayor. Los estrógenos inducen la expresión de leptina *in vivo* en ratas y en humanos, y modifican la sensibilidad de los tejidos a la hormona. Además, las mujeres poseen mayor proporción de grasa subcutánea que los hombres y esta porción del tejido graso, es altamente productora de leptina.

» Control en la secreción de leptina

La secreción de leptina se correlaciona en forma directa con la masa de tejido graso, el estado nutricional de los individuos y el contenido de triglicéridos

en el adiposito. La leptina tiene un efecto termogénico periférico, modulando procesos hematopoyéticos y reproductivos. En ayunas o cuando se presenta una restricción calórica de otro tipo, los niveles de leptina caen mucho más de lo que correspondería a la disminución de los niveles de ácidos grasos, lo que aumenta el apetito y disminuye el gasto energético. Este fenómeno es mayor en mujeres que en hombres. Numerosas investigaciones apoyan el hecho que la leptina secretada por los adipocitos, actúa como una señal aferente hacia el hipotálamo, para modular el balance energético a corto y a largo plazo.^{18,19}

Sólo después de 12 horas de ayuno o de hiperingesta, cambian los niveles de leptina. También se ha observado que una sobrealimentación crónica de más de cuatro semanas, aumenta la leptina más de lo esperado de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) o al porcentaje de grasa almacenada.²⁰

Parece que existe una relación entre los niveles plasmáticos de leptina y los basales de insulina en individuos sanos, sin embargo, es necesario estudiar más estos datos. Por ejemplo, la insulina aumenta *in vitro* la secreción de leptina, pero *in vivo* estos resultados no se han podido reproducir.

La leptina presenta un patrón de secreción circadiano, con variaciones predominantemente diurnas. La secreción es máxima en las primeras horas de la mañana y disminuye al mediodía. Este patrón es totalmente endógeno, aunque modulado por factores externos, como la ingesta alimentaria o la composición de la comida.²¹

En cuanto a su farmacocinética existen dos grupos de leptina: uno rápido, con una vida media de 3.4 minutos y uno más lento, con una vida media de 71 minutos. La leptina se une a múltiples proteínas plasmáticas, incluyendo una forma soluble del receptor de la leptina (*Re*) y a la alfa-2-macroglobulina; su distribución tisular muestra a los 60 y 180 minutos, que el intestino es el que contiene la mayor concentración, mientras que el hígado, riñón, estómago y pulmón tienen cuatro veces menos.

Es poco abundante la concentración en la piel, músculo, corazón y cerebro.²⁰ Definitivamente, los niveles séricos de leptina reflejan la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo. El desbalance energético a corto plazo, así como los niveles séricos de varias citocinas y hormonas también influyen en los niveles circulantes.

La evidencia acumulada sugiere que el papel de la leptina es mucho más amplio que el de las hormonas antiobesidad, y que regula múltiples porciones de los

ejes hipotálamo-hipófisis, principalmente los relacionados con la glándula tiroides y con las suprarrenales.

La composición de la dieta, específicamente la ingesta de nutrientes como el zinc y algunos factores hormonales, también regulan los niveles de leptina. Las infusiones prolongadas de insulina o los niveles suprafisiológicos de esta hormona, aumentan marcadamente los niveles circulantes de leptina.

Es muy interesante mencionar, que los niveles séricos de la leptina aumentan exponencialmente con el aumento de la masa grasa y la producción es mayor en los depósitos subcutáneos, que en los viscerales. Los niveles de leptina reflejan no sólo la cantidad de grasa que está almacenada, sino también el balance de energía: con el ayuno prolongado bajan las concentraciones de leptina, así como la sobrealimentación los aumentan.

Los receptores de la leptina están expresados también en los tejidos periféricos, pulmones, riñones, hígado, páncreas, glándulas suprarrenales, ovarios, células madres del tejido hematopoyético y el músculo esquelético. Los receptores renales pueden mediar la aclaración plasmática, los endoteliales y plexo coroideo intervienen en el transporte al líquido cefalorraquídeo (LCR), por medio de un sistema saturable. Hay un nivel umbral de la leptina sérica, aproximadamente 25 a 30 ng/mL, por encima del cual los aumentos de los niveles no se trasladan en forma proporcional en aumentos a nivel de LCR ni del cerebro, como consecuencia se puede producir una aparente resistencia a la leptina y obesidad.²⁰

La regulación de la leptina, el marcaje de los blancos moleculares y la compleja red de interacciones en el hipotálamo, así como los mecanismos subyacentes por neuropéptidos hipotalámicos, pueden tener implicaciones importantes en la fisiología. El mapeo de estas vías, se espera que demuestre completamente la redundancia del sistema que controla la homeostasis energética. El nivel de la leptina en la sangre del cordón umbilical derivada de la placenta y los tejidos fetales, están asociados con el peso corporal y la masa grasa del neonato. Además de enviar señales de la reserva de energía al cerebro, puede regular el crecimiento y promover la hematopoyesis y la linfopoyesis en los recién nacidos. También es secretada en la leche materna, pudiendo pasar del tracto gastrointestinal a la sangre, sugiriendo que aunada a la leptina neonatal, la materna podría jugar un gran papel en la regulación de la ingesta del alimento y por ende en el crecimiento del recién nacido.

La leptina puede ser el mecanismo fisiológico, que informe al cerebro la cantidad crítica de depósitos

de grasa necesarios, para iniciar la pubertad y mantener los ciclos menstruales y la capacidad reproductora. Aunque el mecanismo exacto por el cual la leptina regula la secreción de hormona liberadora de la luteinizante, permanece desconocido. Se sabe que en adolescentes los niveles de leptina aumentan antes de la pubertad, a medida que aumenta la masa/grasa y llegan a su nivel más alto al comienzo de la misma.

Las señales periféricas, tales como la de los glucocorticoides, pueden interferir en la interacción de la leptina con su receptor y producir su resistencia. Otro sitio podría encontrarse en el transporte de la misma, desde la barrera hematoencefálica hacia el cerebro, porque se convierte en un transporte saturable y esto limita su acción. La dosis de leptina que no tiene efecto cuando es administrada periféricamente, reduce la ingesta de alimento cuando es administrada centralmente. La vida media estimada así como la actividad biológica de la leptina circulante, es similar en los sujetos delgados y obesos.

Aunque algunos investigadores ven a la leptina como una hormona contra la obesidad, se ha propuesto que el sistema de la leptina puede funcionar como un mecanismo adaptativo al ambiente, donde la disponibilidad de alimento está limitada. En este contexto, una de las principales funciones de la leptina podría ser la conservación de la energía por disminución de la termogénesis inducida por la hormona tiroidea y movilizar los depósitos de energía por aumento de la secreción de glucocorticoides y suprimir la función gonadal, evitando la demanda de energía en el embarazo y la lactancia. Las variaciones de los niveles séricos de leptina están relacionadas con cambios minuto a minuto, en la concentración de hormona adrenocorticotropa y de cortisol en hombres normales, y de los niveles de hormona luteinizante y estradiol en mujeres normales. La baja de leptina puede acompañar a los cambios metabólicos y neuroendocrinos, que amparan a las dietas para la obesidad, lo que puede explicar la alta tasa de recidiva que se observa en quienes hacen la dieta. La pérdida de peso inducida por la leptina es completamente específica, para la pérdida del tejido adiposo.

» Otras adipocitocinas de importancia

Otra adipocitocina que como la leptina desempeña un papel en el metabolismo e inmunidad es la vistatina. Dicha molécula tiene una relación directa con la masa de tejido adiposo y también participa en la

diferenciación de los linfocitos B, células que también sintetizan y secretan. Esta adipocitocina puede mimetizar la acción de la insulina al unirse y activar a su receptor, y potencialmente puede disminuir los niveles de glucosa en ratones.²² En cambio, la adiponectina tiene una relación inversa en la obesidad y con la edad, sus niveles están reducidos en humanos obesos y su administración a modelos de ratones obesos, mejora la acción de la insulina.²³

La resistina es otra adipocitocina que tiene una relación directa con la masa de tejido adiposo y tiene un papel en la resistencia a la insulina, aunque se requieren estudios adicionales para aclarar su papel en humanos.^{23, 24}

La hiperlipidemia característica de la obesidad es responsable en parte, de inducir resistencia a la insulina, contribuye al desarrollo de aterosclerosis y por sí misma, también participa en la generación de la respuesta inflamatoria.²⁵

» Interacción endocrino-inmunológica

Se sabe que los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico están estrechamente relacionados entre sí, y muchos de sus mecanismos de acción se han conservado desde el punto de vista evolutivo a través de las especies. Esta relación es una forma de homeostasis y su disfunción puede llevar al individuo a desórdenes metabólicos crónicos, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares entre otras.²⁶

El tejido adiposo, además de su función de almacenamiento de reservas energéticas en forma de triglicéridos, tiene importantes funciones como órgano endocrino, productor de una gran variedad de hormonas denominadas adipocitocinas. Son miembros de la familia de las adipocitocinas, la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8), el interferón- (IFN-), el factor de necrosis tumoral- (TNF-), el factor de crecimiento transformante- (TGF-), el factor inhibidor de leucemia (LIF), la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1) y como ya se mencionó la resistina y la leptina, entre otras.^{27,28} La leptina es uno de los mediadores que son comunes, tanto al sistema inmune como al sistema neuroendocrino.

Dentro de las adipocitocinas, la leptina participa en el control del metabolismo y la homeostasis de la energía, actuando tanto a nivel central como

periférico, además de estar involucrada en la homeostasis y regulación del sistema inmune,²⁹ modulando el desarrollo, la proliferación, la apoptosis y la maduración de prácticamente todas las células involucradas en la respuesta inmune, regulando tanto la innata como la adaptativa. Esta hormona también participa de manera importante en la respuesta inflamatoria, mediante la producción de citocinas proinflamatorias, al activar las células correspondientes.³⁰

» Inflamación y obesidad

El concepto clásico de inflamación hace referencia a la respuesta del organismo ante infección o heridas, respondiendo con los signos típicos de rubor, dolor y tumor, que tiene como fin el restablecimiento de la homeostasis frente al daño.

La inflamación en general se considera como un mecanismo protector, sin embargo, la obesidad se acompaña de un cierto grado de inflamación que se denomina inflamación crónica, de poca intensidad o parainflamación. Esta inflamación difiere de la inflamación clásica, en que no presenta los signos típicos de la inflamación, pero es similar en cuanto a que comparte las alteraciones generadas, por los mediadores de la inflamación típica así como las rutas de señalización.²⁶

Una molécula común tanto a la inflamación como a la obesidad, es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), producido básicamente por macrófagos y que se sintetiza en grandes cantidades en el tejido adiposo y en el músculo de humanos obesos.²⁶

En el estado proinflamatorio asociado con la obesidad, el aumento en el tamaño de los adipocitos desempeña un papel determinante, ya que a medida que aumenta el tejido adiposo, se modifica la producción de adipocitocinas y esto desencadena una serie de procesos fisiopatológicos relacionados con la inflamación.³¹

» Fisiología de inflamación

Como parte del proceso inflamatorio, se genera una vasodilatación con su consecuente extravasación. Procesos como la reparación de heridas, la regeneración tisular o la propia respuesta inmune, dependen del movimiento organizado de las células. El proceso de migración celular es de hecho, un proceso altamente coordinado que incluye una multitud de moléculas. Los procesos de extravasación que se producen durante la respuesta inflamatoria, representan

un punto clave en la homeostasis del propio sistema. La migración de leucocitos desde el torrente circulatorio hasta un tejido determinado es un proceso regulado, en el que participan de forma orquestada una gran variedad de proteínas: selectinas, integrinas, moléculas de adhesión, quimiocinas, citocinas y metaloproteasas, entre otras.

En el proceso de extravasación se suceden ordenadamente una serie de pasos secuenciales: en primer lugar ante un estímulo como el generado por citocinas,³² originan interacciones entre los leucocitos y células del endotelio vascular.³³ Posteriormente, el leucocito comienza a rodar por la superficie del endotelio; las moléculas de adhesión que juegan un papel importante en este momento son las selectinas. Las células endoteliales expresan selectinas tipo-E y tipo-P y los leucocitos selectinas-L.³⁴ Para que se genere el proceso de adhesión, las células endoteliales expresan ligandos para las selectinas presentes en los leucocitos. De igual manera, los leucocitos expresan en su membrana los ligandos correspondientes para las E-selectinas y para las P-selectinas. La interacción de los leucocitos con las células endoteliales, se lleva a cabo entre moléculas de adhesión y sus receptores denominados integrinas. En esta fase también juegan un papel importante las quimiocinas, proteínas proinflamatorias que son liberadas al torrente circulatorio por diferentes tipos de células (macrófagos, linfocitos, células dendríticas) Una vez en la luz del vaso, son retenidas por glicosaminoglicanos en la superficie endotelial, lo que les permite interactuar con sus receptores en los leucocitos y favorecer la activación de las integrinas; éstas son activadas tras la unión con su ligando. La combinación de la señalización activada por las integrinas junto con la presencia de las quimiocinas inmovilizadas sobre la superficie endotelial, inducen cambios morfológicos en los leucocitos y favorecen su salida al espacio extravascular.³⁵ En este paso juega un papel importante, la presencia de un gradiente de sustancias quimioatrayentes para dichas células.

► Inflamación del tejido adiposo

Como se mencionó anteriormente, uno de los procesos que tiene lugar en la inflamación, es la infiltración al tejido adiposo de células como neutrófilos, eosinófilos y monocitos, entre otras. La hipertrofia de los adipocitos que tiene lugar en la obesidad, conlleva un aumento en la producción de una serie de adipocitocinas/quimiocinas/citocinas proinflamatorias como

TNF- α , IL-6, (MCP-1), amiloide sérico, inhibidor del activador del plaminógeno-1 (PAI-1), leptina y resistina, entre otros.²⁶ El incremento de estas moléculas desencadena efectos locales a nivel del endotelio, que conducen a un aumento en la producción de moléculas de adhesión (VCAM e ICAM) así como en la permeabilidad vascular, ello permite la salida al espacio extravascular, de líquido que contiene moléculas como las del complemento y de células como fagocitos polimorfonucleares mononucleares, entre otras.

La leptina, activa a células endoteliales y favorece la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, éstos a su vez liberan moléculas proinflamatorias lo cual perpetúa el proceso inflamatorio. Otra de las adipocitocinas que participa en un proceso semejante es la resistina. Esta molécula induce la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1) en células endoteliales vasculares y favorece la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-12.³⁶ La resistina tiene un papel potencial en la disfunción endotelial y en las lesiones ateroscleróticas.

En la inflamación, los macrófagos liberan sustancias quimioatrayentes para macrófagos, lo que favorece la cronicidad de este proceso^{26,37} y al parecer, el MCP-1 (también conocido como CCL2) y su receptor CCR2, desempeñan un papel fundamental en este evento.^{38,39} La acumulación de macrófagos en el tejido adiposo participa de manera importante en el incremento de mediadores de la inflamación (IL-6, IL-1, TNF- α , entre otros), que con el mayor grado de estrés oxidativo, hipoxia, lipólisis y resistencia a la insulina, aunado a la alteración en el perfil secretor de adipocitocinas, tendrá como posible consecuencia la aparición de enfermedades de tipo metabólico e inmunológico.⁴⁰

Algunos autores sostienen que la muerte de los adipocitos es la que atrae a los macrófagos al tejido adiposo para eliminar a las células muertas. La muerte de los adipocitos que no es frecuente en humanos ni en modelos murinos normales, es muy frecuente en individuos obesos y se ha relacionado con hipoxia de los adipocitos debida a la expansión del tejido adiposo.⁴⁰ En este sentido, se ha demostrado recientemente, que la hipoxia podría participar activamente en el desarrollo de la inflamación asociada a la obesidad, alterando la secreción de adipocitocinas, favoreciendo la expresión de genes proinflamatorios y llevando a la muerte a los adipocitos.^{41,42}

Conclusiones

La incidencia de la obesidad a nivel mundial continúa creciendo en forma alarmante. Esto conlleva graves consecuencias sanitarias, con pérdida de los logros en salud de décadas pasadas. Es factible que la calidad con la que vivirán los que actualmente son niños, se verá altamente afectada. Debido a que un importante número de ellos se encuentran con obesidad, lo cual permite pronosticar que de no ser atendido dicho problema, la probabilidad de que en edades muy tempranas estos niños desencadenen enfermedades de tipo crónico degenerativas, sea muy alta.

El incremento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad infantil en México, propician que el estudio de los mecanismos que dan como resultado estas alteraciones se analicen en una forma multidisciplinaria. La obesidad tiene una etiología multifactorial en donde hay interacción de factores celulares, hormonales, nutricionales, y genéticos con la participación de influencias socioculturales y ambientales. Se conocen algunos de los genes relacionados con la obesidad y se han identificado algunas hormonas que intervienen en la modulación de la conducta alimentaria y en la participación de la obesidad como la leptina, que entre muchas acciones, envía aferencias al sistema nervioso central para inhibir el apetito. Otras hormonas como la resistina y la vistatina, que están asociadas a procesos metabólicos específicos y que además tienen una estrecha vinculación con procesos inflamatorios. El metabolismo y la inmunidad están estrechamente relacionados, ya que del funcionamiento correcto de ambos depende la homeostasis y su disfunción puede llevar al individuo, a desórdenes metabólicos crónicos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y algunas enfermedades cardiovasculares crónicas. La obesidad está considerada como una enfermedad inflamatoria. A la fecha se han encontrado una gran cantidad de citocinas proinflamatorias comunes a la inflamación y a la obesidad: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , entre otras. La inflamación asociada a la obesidad se relaciona además, con procesos del tipo de hígado graso, algunos tipos de cáncer y síndrome metabólico, entre otros.

A medida que se identifiquen los factores, que originan la inflamación del tejido adiposo y se logre un mayor conocimiento sobre la regulación central y periférica de los hábitos alimentarios y del balance energético, se podrán identificar las mejores estrategias de prevención y de tratamiento contra la obesidad.

Referencias

- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México. Instituto Nacional de Salud Pública. 2006: 94-97.
- Norma oficial mexicana NOM-008-SSA2-1993, control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente. <http://salud.edomex.gob.mx/html/doctos/NOM-008-SSA2-1993.pdf> 16 Julio 2011.
- Romero Villareal J. Obesidad Infantil. Presentado en: VIII Congreso Interamericano de Pediatría del Colegio de Pediatría de Nuevo León, A. C. El Conocimiento en beneficio de la niñez. Monterrey, México, 2005.
- Martínez JA, Frühbeck G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 1996;52:255-258.
- Frühbeck G, Siena M, Martínez JA, et al. Nutrition, balance energetic and obesity. *Rev. Med Navarra* 1997;41:47-54.
- Martínez Murado P, De Pablos Velasco PL. Nuevas perspectivas de la obesidad. *Rev Clan esp* 1997;197:303-305.
- Orear M. Aspectos genéticos de la obesidad. In: *Obesidad: presente y futuro*. Madrid-Grupo Aula Médica, 1997:51-68.
- Palos A. Los genes de la obesidad. *Nutrition and Obesity* 1998;1:280-298.
- Hirsh J, Libel R. The genetics of obesity. *Hosp Pract* 1998; 55-77.
- Leibel RL, Chung WK, Chua SC. The molecular genetics of rodent single gene obesities. *J Biol Chem* 1997; 272: 31937-31940.
- York DA, Hansen B. Animal models of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998: 191-221.
- Warden CH, Flier JS. Molecular genetics of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998: 223-242.
- Friedman JM, Hulas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
- Tray Urm P. New insights into the development of obesity: obese genes and Leptin system. *Proc Nut Soc* 1996;55:783-791.
- Botella-Carretero JJ, Lledín-Barbancho MD, Valero-González M, et al. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *An Med Interna Madrid* 2001;18:152-160.
- Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940;78:149-172.
- Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 1979;59:719-809.
- Martínez JA, Frühbeck G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 1996;52:255-258.
- Mohamed-Ali V, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity* 1998; 22:1145-1158.
- Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998;49: 551-567.
- Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1407-1413.
- Fukuhara, A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
- Vilarasa N, Vendrell J, Maravall J, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol* 2005;63:329-335.
- Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern* 2004;255:439-447.
- Khovidhunkit W, Dunchateau PN, Medzihraszk KF, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host [review]. *J Lipid Res* 2004;45:1169-1196.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867.
- Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem-Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:197-208.
- Frühbeck G, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutr Res* 2004; 24:803-826.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2002;11:327-332.
- Fernandez-Riejos P, González-Yanes C, Najib S, et al. Role of Leptin in the Immune System. *Curr Immunol Rev* 2008;4:230-234.
- Van Graal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875-880.
- Bevilacqua MP. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol* 1993;11:767-804.
- Proudfoot AE, Handel TM. Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the in vivo activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:1885-1890.
- Simon SI, Green CE. Molecular mechanics and dynamics of leukocytes recruitment during inflammation. *Ann Rev Biomed Eng* 2005;7:151-185.
- Nieto M, Navarro F, Perez-Villar JJ, et al. Roles of chemokines and receptor polarization in NK-target cell interactions. *J Immunol* 1998;161:3330-3339.
- Fernández-Real JM, Gonzalez J, Ricart W. Metabolic abnormalities in patients with adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:950-952.

37. Weisberg SP, McCaan D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
38. Weisberg SP, Hunter D, Hubber R, et al. CCR modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006;116:115-124.
39. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006;116:33-35.
40. Guilherme A, Virvasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:367-377.
41. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation, and remodeling. *Future Lipidol* 2008;3:545-556.
42. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56:901-911.
43. Ye J, Gao Z, Yin J, et al. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1118-1128