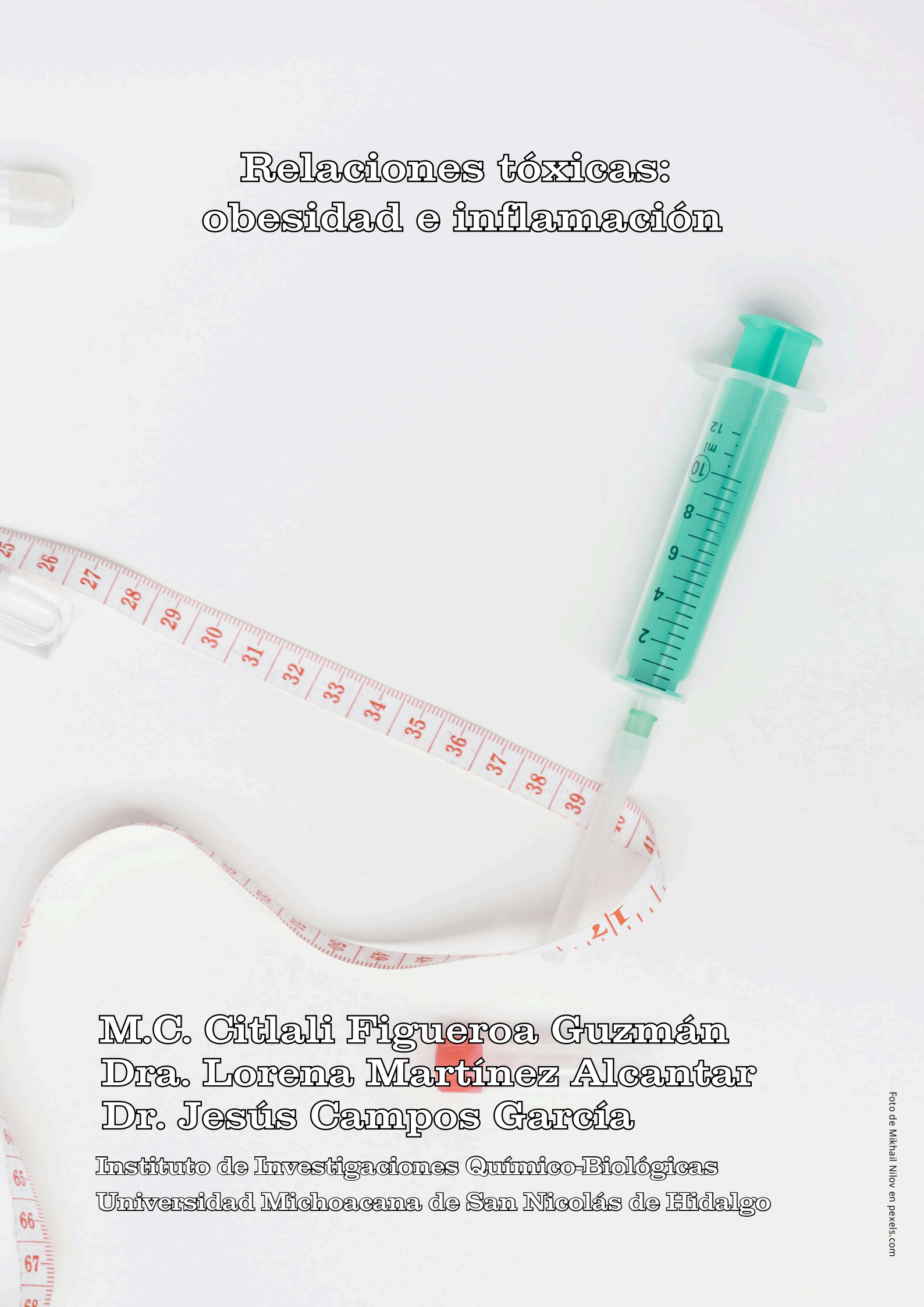


A medical syringe with a green plunger and a measuring tape with red markings are positioned diagonally across the frame. The syringe is on the right, pointing towards the bottom left, and the measuring tape is on the left, curving around the syringe. The background is a plain, light-colored surface.

Relaciones tóxicas: obesidad e inflamación

M.C. Citlali Figueroa Guzmán
Dra. Lorena Martínez Alcantar
Dr. Jesús Campos García

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Abstract

The environment that surrounds us is full of threats of all kinds: bacteria, viruses, injuries or traumas, and even the food we eat daily, if it is not adequate, could become a threat. The good news is that the body is prepared for any arbitrariness that may arise and our inflammation is one of the main responses of the body when facing some type of damage. The inflammatory process is made up of a series of highly complex events, so its delimitation in space and time, intensity and duration is very important, since inflammation that is not controlled in intensity and duration can cause collateral damage to neighboring tissues.

Being considered an inflammatory disease, obesity is the result of an imbalance in energy consumption, despite the fact that this type of inflammation is not like the one we normally know, since it does not show visible signs, that does not mean that it is not a threat just as important as others, since there is a constant state of release of pro-inflammatory factors the body remains on alert, even though we are not aware of it.

Keywords: inflammation, disease, obesity-food.

Resumen

El ambiente que nos rodea se encuentra lleno de amenazas de todo tipo: bacterias, virus, lesiones o traumatismos, e incluso los alimentos que ingerimos diariamente, si no son los adecuados, podrían llegar a ser una amenaza. La buena noticia es que nuestro cuerpo se encuentra preparado para cualquier arbitrariedad que pueda presentarse y la inflamación es una de las principales respuestas del cuerpo al enfrentarse a algún tipo de daño. El proceso inflamatorio está constituido

por una serie de eventos sumamente complejos, por lo que es muy importante su delimitación en espacio y tiempo, intensidad y duración, ya que una inflamación no controlada en intensidad y duración puede provocar daños colaterales en los tejidos vecinos sanos.

La obesidad es el resultado de un desbalance en el consumo de energía, siendo considerada una enfermedad inflamatoria; a pesar de que este tipo de inflamación no sea como el que conocemos normalmente, ya que no muestra signos visibles, eso no significa que no sea una amenaza igual de importante que otras, ya que al existir un estado constante de liberación de factores pro inflamatorios el cuerpo se mantiene en alerta, aunque no estemos conscientes de ello.

Palabras clave: inflamación, enfermedad, obesidad-alimentos

Había una vez... la inflamación

Seguramente, al escuchar la palabra “inflamación”, venga a la mente aquel momento en el que nos golpeamos un dedo y en pocos minutos después del dolor que nos causa, se torna de color rojizo aumentando su tamaño. Puedes imaginar entonces, que, si las señales externas en el cuerpo son visibles, en el interior ocurren un gran número de eventos celulares y moleculares en los cuales, cada célula o molécula participante tiene una función específica, estos eventos necesarios para eliminar el daño y restaurar los tejidos a su condición original deben trabajar en conjunto de manera sistemática y jerárquica.

Debido a los “malestares” que nos produce la inflamación, ésta tiene mala fama, pero en realidad la respuesta inflamatoria tiene el propósito fisiológico de mantener un

ambiente estable en nuestro cuerpo y aunque resulte molesta y dolorosa, es un proceso imprescindible, dinámico, complejo y sistémico (García-Casal & Pons-García, 2014).

El proceso inflamatorio es una reacción imprevista ante una agresión, que incluye decisiones de puesta en marcha o de cese basadas en la integración de una secuencia de moléculas generadas en respuesta al daño, el reclutamiento, instrucción y activación de células y como toda buena película o novela, esta respuesta tiene un inicio, un desarrollo y un desenlace. En las primeras dos etapas ocurre una secuencia coordinada de eventos complejos y altamente modulados por la producción de diversas sustancias químicas (llamadas de forma general “mediadores” de la inflamación) producidas tanto por células infiltradas (macrófagos, neutrófilos, linfocitos) como por células residentes del tejido infectado o lesionado. El desenlace de la respuesta inflamatoria corresponde a la etapa de **resolución**, durante esta etapa ocurre el regreso a la homeostasis mediante el cese de todos los eventos anteriormente mencionados, sin embargo, al ser este un evento de paro no debe ser considerado un evento pasivo durante el cual la inflamación simplemente desaparece. En su lugar, se produce una cascada de procesos estrictamente regulados. En primer lugar, los agentes nocivos que desencadenaron la respuesta inflamatoria se eliminan, posteriormente se suspende la síntesis de mediadores inflamatorios y los mediadores que permanecen en el tejido se desintegran, lo que detiene el reclutamiento adicional de células y formación del edema. A continuación, las células inmunológicas se eliminan mediante apoptosis (muerte celular programada). La etapa de resolución es punto clave para que

el tejido se recupere, cicatrice y eventualmente recupere su función, si esta etapa se ve alterada, la respuesta inflamatoria se prolonga ya que al no haber instrucciones de cese, siguen generándose mediadores y estos a su vez reclutan y facilitan el ingreso de células del sistema inmune (neutrófilos, macrófagos, linfocitos), las cuales secretan más sustancias que activan a otras células, generando de esta forma un “círculo vicioso” que está en continua retroalimentación perpetuando y extendiendo el daño (Feghali & Wright 1997).

Dependiendo del tiempo de evolución, la inflamación puede ser aguda o crónica: la inflamación **aguda**, es de breve duración (horas-días) y su objetivo principal es eliminar el agente nocivo y crear resiliencia.

Por otra parte, la inflamación **crónica**, se conoce como inflamación lenta a largo plazo que dura períodos prolongados (meses a años), generalmente se genera a partir de una deficiente etapa de resolución. En general, la extensión y los efectos de la inflamación crónica varían según la causa de la lesión y la capacidad del cuerpo para reparar y superar el daño. La inflamación que se extiende a nivel espacial o temporal se torna crónica y puede a largo plazo dañar algunos órganos y desencadenar otras enfermedades (Artemniak-Wojtowicz).

Células del sistema inmunológico: Soldados responsables de la respuesta inflamatoria.

En lo que respecta a la salud y la inmunidad, podemos pensar en nuestros cuerpos, como naciones independientes y en el sistema inmunológico como la fuerza militar de esa nación; el cuerpo lucha constantemente por mantener una homeostasis pacífica contra numerosos

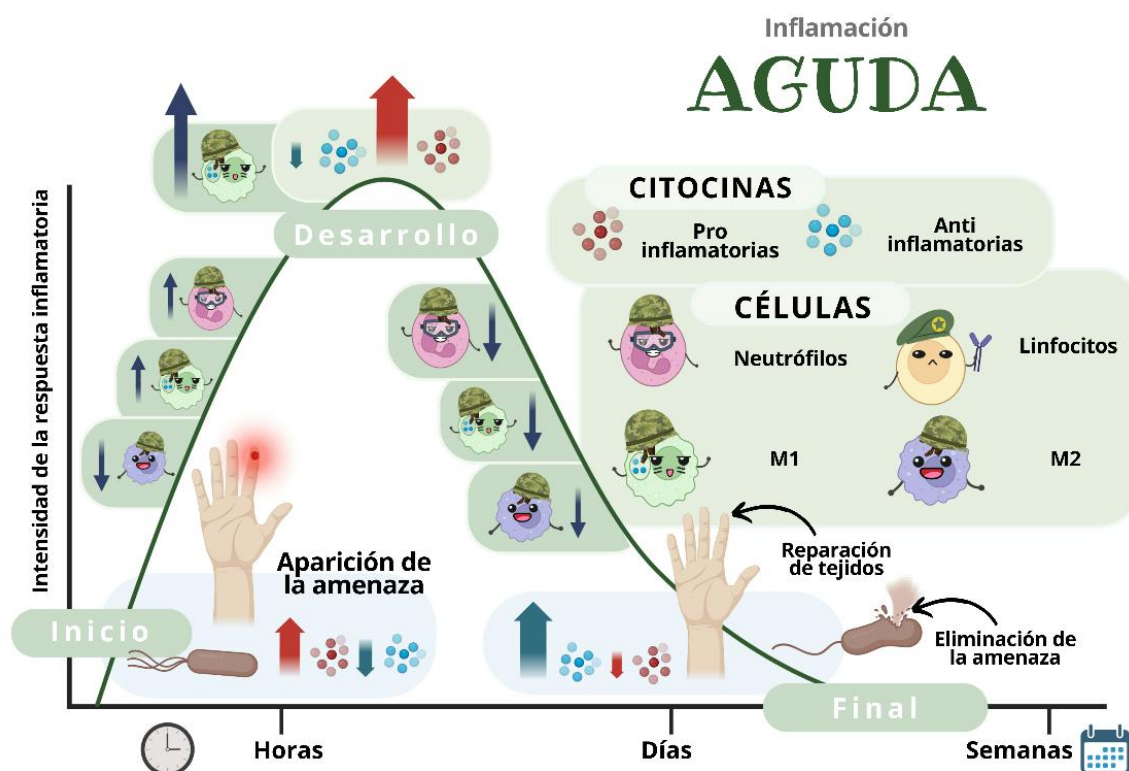


Figura 1: Inflamación aguda.

invasores potenciales en múltiples frentes. Con cada elemento que se toca, se respira o se come, el cuerpo está expuesto a tropas enemigas en forma de bacterias, virus y parásitos. Los órganos, las células y las vías del sistema inmunitario conforman una intrincada red de tipo militar que protege al huésped de la invasión y declara la guerra a las infecciones, siendo la respuesta inflamatoria una de las principales estrategias y primeras líneas de defensa que utilizan.

Cuando se presenta un daño en algún tejido de la “nación” las células epiteliales y endoteliales dañadas liberan diversas alertas químicas (llamadas citocinas) que atraen en primera instancia soldados de infantería, los cuales se transportan a través de la sangre. Esta línea de defensa está conformada por

neutrófilos y macrófagos, las cuales montan ataques rápidos, pero no específicos, contra cualquier invasor que encuentren a su paso.

Los **neutrófilos** son mediadores clave de la respuesta inflamatoria que se encuentran viajando en el torrente sanguíneo y, una vez que llegan al sitio del daño pueden participar en el reclutamiento de más soldados o bien en la activación de comandantes o generales del ejército inmunológico (linfocitos T y B) que empleen estrategias más sofisticadas para contener la invasión. Por su parte los **macrófagos** son soldados despiadados que se comen a sus enemigos (proceso denominado fagocitosis), por lo que su actividad es fundamental en el inicio, mantenimiento y resolución de la inflamación.

Durante el proceso de inflamación, los macrófagos modulan su participación en la guerra mediante la producción de citocinas y factores de crecimiento. Para llevar a cabo esta modulación existen distintas tropas de macrófagos que desempeñan funciones distintas. Los **macrófagos M1**, son las células que participan activamente en los eventos de eliminación de microorganismos o células dañadas. Durante su período más agresivo los M1 también solicitan apoyo de los linfocitos para lograr una eliminación más eficaz. Durante la eliminación del agente nocivo, estas células secretan diversas citocinas, que en conjunto reciben el nombre de **citocinas pro-inflamatorias**, las cuales promueven e intensifican la inflamación.

Por otra parte, la tropa de **macrófagos M2**, son células más pacíficas cuya finalidad es generar un ambiente totalmente opuesto a los M1 (**anti-inflamatorio**) a través de las citocinas que secretan, lo que permita que poco a poco todos los participantes activos de la respuesta inflamatoria se detengan, protegiendo así a los tejidos circundantes de procesos inflamatorios prolongados o de respuestas inflamatorias agresivas. La participación de estas células M2 induce los procesos de cicatrización, reparación, remodelación y regeneración celular, que eventualmente permite que los tejidos regresen a ser normales y funcionales (Zaldívar, 2002).

Citocinas: ¿heroínas o villanas?

La guerra entre los soldados del sistema inmune y la amenaza comienza con la liberación de las alertas químicas llamadas citocinas, sin ellas no se podría avisar de la existencia de un enemigo, ni podría haber comunicación

entre los distintos “soldados” del ejército inmunológico. Por otra parte, un exceso en la producción y liberación de estos mensajes moleculares puede provocar un desequilibrio que lleva a un constante estado de alerta que resulta dañino para el cuerpo.

Es ahora que surge la duda de: Si las citocinas promueven la inflamación, y pueden generar un daño a largo plazo... ¿son heroínas o villanas? Recordemos entonces, que la inflamación tiene como principal propósito devolver la homeostasis al cuerpo eliminando la amenaza, el problema es cuando esta inflamación se torna crónica resultando de un **desequilibrio en las citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias**. Por otro lado, no podemos clasificar a unas como buenas y a otras como malas ya que ambas cumplen una función específica y son esenciales para la correcta resolución durante un episodio de invasión-guerra en el cuerpo (Feghali & Wright 1997).

Al inicio de la defensa contra una infección es necesaria en mayor parte la participación de las citocinas pro inflamatorias controlada a su vez por las anti-inflamatorias. En condiciones normales estas moléculas limitan el daño de la reacción inflamatoria (a lo que se le conoce como acción **inmunomoduladora**) en condiciones patológicas la acción de las citocinas anti inflamatoria es insuficiente para contrarrestar el efecto de la inflamación, pero si persisten, pueden causar daños a largo plazo.

Dieta alta en grasas: una amenaza inflamatoria

En la actualidad, la obesidad y el sobrepeso son un problema creciente de salud pública que afecta a personas sin discriminar sexo o edad.

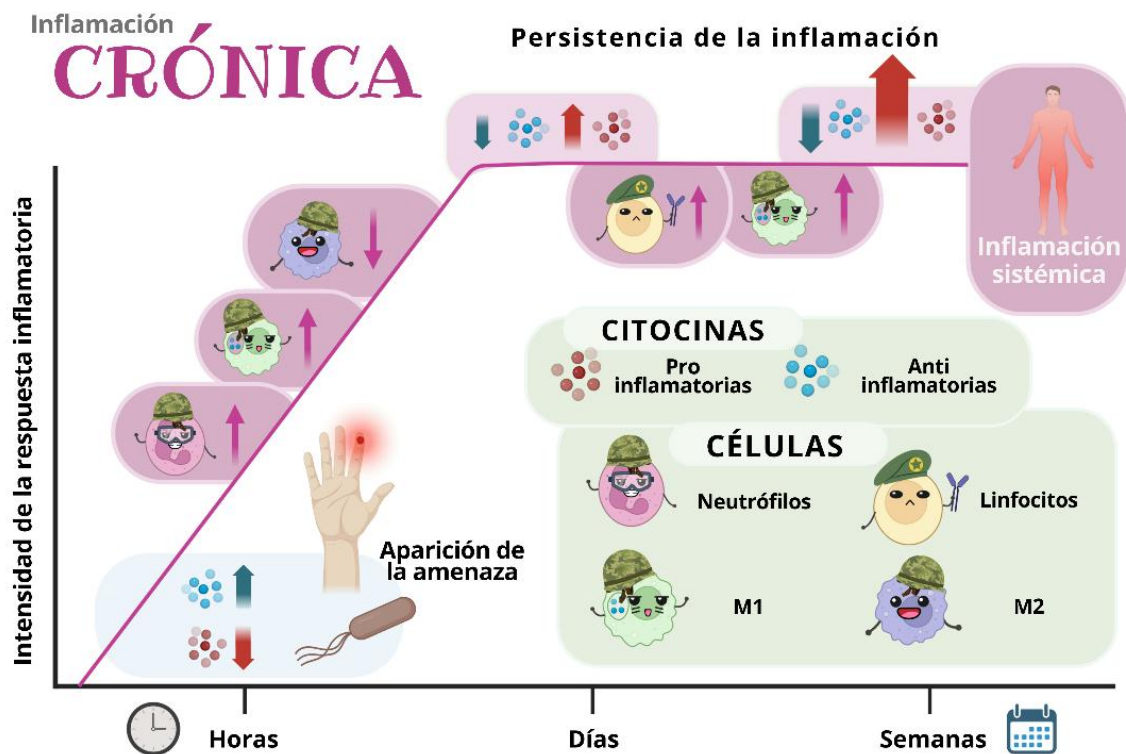


Figura 2: Inflamación crónica.

Más allá de modificar la apariencia del individuo, la obesidad y sobre peso son factores de riesgo para el desarrollo de muchas enfermedades crónicas, por lo que son consideradas enfermedades y no sólo meras cuestiones estéticas.

Es conocido que la inflamación puede ser generada por agentes externos, pero ¿alguna vez has pensado que los alimentos que consumimos también son agentes externos que pueden llegar a ser una amenaza al equilibrio en los procesos del cuerpo?; específicamente nos referimos a los alimentos altos en grasa o azúcares cuyo consumo contribuye a sobrepasar nuestra capacidad de gasto de energía.

Cuando el consumo de energía que obtenemos a través de la dieta sobrepasa al gasto energético se le conoce como “**balance energético**

positivo” es decir, el consumo de calorías de los alimentos consumidos diariamente es mayor que el gasto de energía que realizamos en nuestra rutina diaria o ejercicio. Permanecer en este estado de balance energético positivo durante un periodo de tiempo considerable puede llevarnos a desarrollar enfermedades como la obesidad y el sobrepeso, ambas patologías son consideradas como estados de **inflamación crónica de bajo grado** (una inflamación prolongada en el tiempo que no presenta signos visibles: no hay hinchazón ni enrojecimiento, pero el sistema inmune está alerta) también conocida como inflamación metabólica o meta inflamación.

Todo comienza en el adipocito (célula especializada del tejido adiposo), quien se encarga de almacenar el exceso

de energía que ingerimos a través de nuestros alimentos. El tejido adiposo es como una gran empresa, donde los adipocitos son los obreros y, su trabajo cotidiano es almacenar energía, una dieta rica en grasas provoca que el adipocito tenga más trabajo del normal, almacenando más y más energía, llegando al punto de tanto estrés, que puede llegar a quedarse sin oxígeno, causando incluso su propia muerte; es entonces que se suscita un caos en el entorno. Pero... ¿Qué sucede entonces?, se liberan citocinas pro-inflamatorias para llamar a los soldados del sistema inmune. Los primeros en llegar son los macrófagos, específicamente los de la armada M1, quienes promueven aún más la producción de citocinas pro-inflamatorias. Aunque este tipo de inflamación es menor que la causada por infección, daño o cáncer, cuando se produce un aumento de citocinas en las fronteras locales, estas se diseminan y se distribuyen a través del torrente sanguíneo provocando una activación celular generalizada que se le conoce como **inflamación sistémica**.

Además de la inflamación sistémica la actividad de los macrófagos M1 genera desequilibrios metabólicos como la resistencia a la insulina. Los macrófagos son actores centrales del tejido adiposo, corresponden a poco más del 40% de la célula de este tejido. El tejido adiposo de forma normal contiene abundantes células inmunitarias, como eosinófilos, linfocitos T (Th2 y T reguladores) y macrófagos M2 (todos de características antiinflamatorias). Se sabe que estas células secretan citocinas antiinflamatorias (como IL-10, IL-4, IL-13 e IL-33) para mantener la homeostasis del tejido adiposo y controlar la sensibilidad a la insulina; por lo que estas moléculas son esenciales para mantener un ambiente saludable en el tejido

adiposo. Por otro lado, durante la obesidad, el tejido adiposo se caracteriza por la infiltración de varias células inmunitarias como monocitos, neutrófilos, linfocitos (Th1 y Th17) y macrófagos M1 (proinflamatorios). El aumento de la secreción de ácidos grasos libres en la obesidad activa los macrófagos y adipocitos residentes que conducen a la secreción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6, IL-1 β). Este proceso impulsará el reclutamiento de monocitos y la diferenciación de macrófagos M1 en el tejido adiposo. Adicionalmente, la activación de otras vías de señalización celular induce alteraciones metabólicas conocido como **síndrome metabólico**, siendo la más documentada hasta el momento la inhibición del receptor de insulina, lo que conlleva a la aparición de resistencia a la insulina, componente clave en la etiología de la Diabetes Mellitus tipo 2 (Izaola *et al.*, 2015).

Existen individuos obesos que no presentan signos de inflamación, a lo que se le podría conocer como “obesos metabólicamente sanos”, aunque los expertos consideran que solo son una transición al estado de enfermedad. Es así como la inflamación sale de la idea común del dedo hinchado y rojo, ya que incluso podríamos estar en un estado inflamatorio sin saberlo.

Por otra parte, el “**balance energético negativo**” es el gasto de energía mayor al consumo de alimentos, lo cual nos permite permanecer en un estado saludable; en este contexto, el adipocito continúa realizando su función normal de almacén de energía en un entorno favorable. Se sabe que los macrófagos que forman parte de las poblaciones celulares dentro de este tejido son los de la armada M2 y ellos previenen el desarrollo de la inflamación.

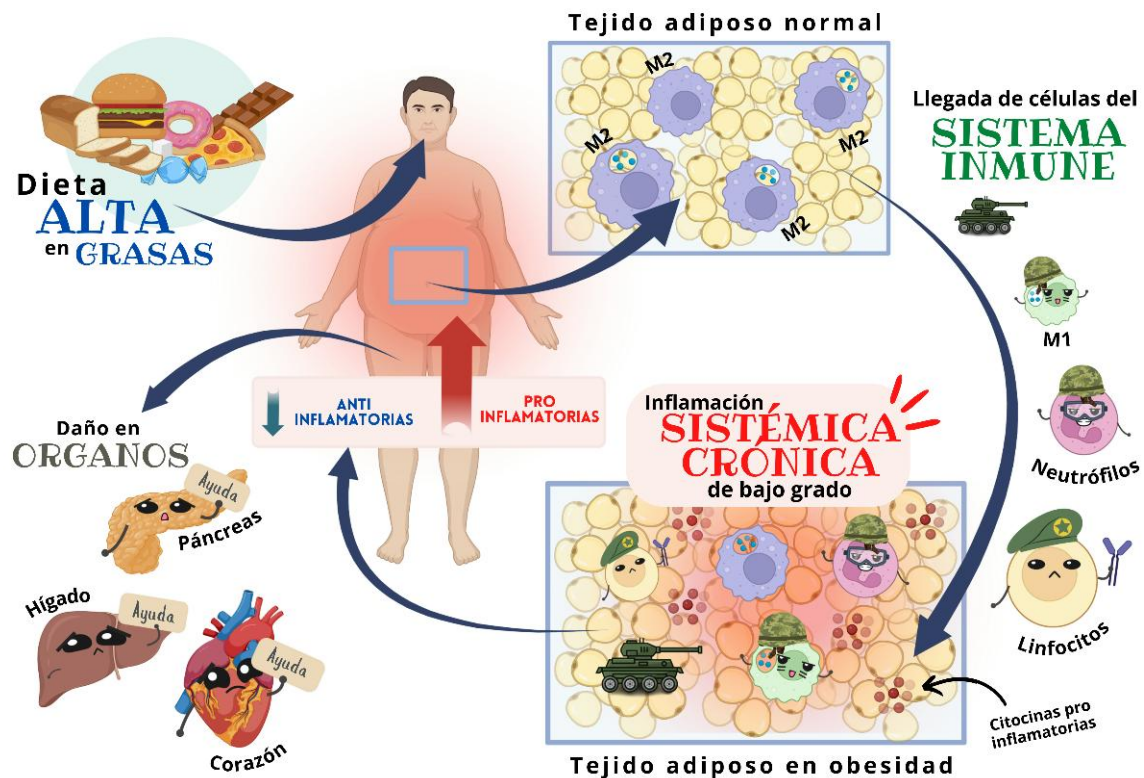


Figura 3: Dieta alta en grasa

Como podemos notar, la dieta influye poderosamente en el estado de inflamación de nuestro organismo. Así, una alimentación rica en grasas saturadas y azúcar abundante en productos ultraprocesados y muy energéticos, se considera una dieta proinflamatoria. Además de los eventos antes mencionados, diversos estudios han demostrado que las dietas ricas en estos alimentos promueven la inflamación sistémica a través del desequilibrio entre las poblaciones de microorganismos benéficos que habitan en nuestro intestino.

La producción excesiva de moléculas oxidantes llamadas de forma genérica ROS (especies reactivas de oxígenos) son también otro mecanismo por medio del cual estos alimentos hipercalóricos (alto contenido de calorías) y ultraprocesados favorecen

el desarrollo y establecimiento de la inflamación (Blancas-Flores *et al.*, 2010).

La nutrición está considerada entonces, como un factor medio-ambiental modificable a largo plazo, es decir a través de la nutrición se puede prevenir o favorecer el desarrollo de obesidad o de sus complicaciones asociadas. Afortunadamente, ¡nunca es tarde para cambiar!, ya que podemos realizar modificaciones en nuestro estilo de vida que nos ayuden a controlar el sobrepeso y por ende la inflamación metabólica, manteniendo así un estado más saludable (García-Casal & Pons-García, 2014).

Las investigaciones sugieren que la alteración o modulación de la respuesta inmunológica a través de la dieta puede ser útil para prevenir o para tratar

una amplia variedad de patologías. Como si se tratara de una receta mágica, en la actualidad circulan un sin número de dietas antiinflamatorias que prometen ser la solución a todos nuestros problemas de salud, y es cuando las leemos que recordamos los consejos de nuestras abuelas y madres ¡come frutas y verduras! ¡prefiere siempre alimentos integrales! ¡toma té y no comas alimentos procesados! Recomendaciones obtenidas del conocimiento empírico que debíamos tomar muy en cuenta.

Conocimiento que actualmente tiene suficiente evidencia que apoya que alimentos como las nueces, soya, alimentos de colores diferentes de origen vegetal, pescado, té y cafeína están relacionados con la disminución de los marcadores de inflamación. Las dietas hipocalóricas (bajo consumo de calorías) también se han asociado a una disminución de niveles de las moléculas relacionadas con la inflamación, ya que al ocurrir pérdida de peso y disminución de tejido adiposo disminuyen las señales inflamatorias y la secreción de citocinas (Amati *et al.*, 2010)

La creciente evidencia científica y médica ha revelado que la inflamación y la obesidad están inexplicablemente entrelazados. La inflamación crónica de bajo grado asociado a la obesidad y sus múltiples repercusiones sistémicas se caracterizan por la producción aumentada de citocinas proinflamatorias. Ahora tenemos una comprensión mucho más profunda de las sofisticadas interacciones entre macrófagos y adipocitos durante la obesidad; por lo que este progreso revela varios avances que pueden aprovecharse en el tratamiento para suprimir o modular la respuesta inflamatoria del tejido adiposo y tratar la obesidad y las complicaciones

relacionadas a esta (Ellulu *et al.*, 2017).

Referencias

- [1] Amati, L., Marzulli, G., Martulli, M., Chiloire, M., & Jirillo, E. (2010). Effects of a hypocaloric diet on obesity biomarkers: prevention of low-grade inflammation since childhood. *Current pharmaceutical design*, 16(7), 893-897.
- [2] Artemniak-Wojtowicz, D., Kucharska, A., & Pyrzak, B. (2020). Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Central European Journal of Immunology*, 45(4), 461-468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC58893/>
- [3] Blancas-Flores, G., Almanza-Pérez, J. C., López-Roa, R. I., Alarcón-Aguilar, F. J., García-Macedo, R., & Cruz, M. (2010). La obesidad como un proceso inflamatorio. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 67(2), 88-97. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200002
- [4] Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science*, 13(4), 851-863. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507106/>
- [5] Feghali, C. A., Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*, 2(1), d12-d26. https://www.researchgate.net/publication/14059816_Cytokines_acute_and_chronic_inflammation

- [6] García-Casal, M. N., Pons-Garcia, H. E. (2014, June). Dieta e inflamación. In *Anales Venezolanos de Nutrición* (Vol. 27, No. 1, pp. 47-56). Fundación Bengoa. <https://www.analesdenutricion.org.ve/ediciones/2014/1/art-9/>
- [7] Izaola, O., Luis, D. D., Sajoux, I., Domingo, J. C., Vidal, M. (2015). Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutricion hospitalaria*, 31(6), 2352-2358. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000600003
- [8] Zaldívar Ochoa, M. (2002). El sistema inmunológico de las mucosas. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18(5), 352-354. http://scielo.sld.cu/scielo.phpscript=sci_arttext&pid=S0864-21252002000500012