

Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad

Intestinal microbiota, immune system and obesity

Vladimir Ruiz Álvarez^I; Yamila Puig Peña^{II}; Mireida Rodríguez Acosta^{III}

^IMáster en Bioquímica General. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Investigador Auxiliar. Asistente. Departamento de Bioquímica y Fisiología, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana, Cuba.

^{II}Máster en Nutrición en Salud Pública. Especialista de I Grado en Microbiología. Investigadora Agregada. Instructora. Departamento de Microbiología. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana, Cuba.

^{III}Máster en Nutrición en Salud Pública. Especialista de II Grado en Inmunología. Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Titular. Profesora Titular. Laboratorio de Inmunología. Hospital "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

En el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune influyen factores esenciales como el adecuado balance nutricional y la exposición, desde el nacimiento, a diversos microorganismos. La microbiota intestinal, aunque beneficiosa, debe ser mantenida dentro de ciertos márgenes. Se propone que modificaciones en la microbiota intestinal conducentes a un estado crónico de endotoxemia, podría ser un factor clave asociado a incrementos en la adiposidad. En obesos se eleva la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*, razón que puede ser modificada con determinados cambios en estilos de vida. Sistema inmune y metabolismo han evolucionado en estrecha interrelación, con amplios vínculos tanto morfológicos como funcionales. Resalta el hecho de que la mayor parte de las células del sistema inmune se encuentra en, o alrededor del intestino y que sea justamente la acumulación de energía en forma de grasa visceral la asociada con mayor frecuencia a diabetes mellitus, aterosclerosis, accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardiovascular e incluso, algunos tipos de cáncer (comorbilidades de la obesidad). La malnutrición intraútero podría, *a priori*, condicionar la disfunción del sistema inmune, posteriormente potenciada por insuficiente lactancia materna, dieta obesogénica e inactividad física. Todos estos factores favorecerían una más agresiva microbiota intestinal que llevaría al estado de inflamación crónica, característico de la obesidad. Las interacciones entre microbiota intestinal, sistema inmune, inflamación, obesidad y comorbilidades sugieren que la respuesta inmune podría ser nociva en condiciones de sobrecarga metabólica y que la acumulación de energía en forma de grasa, sobre todo intraabdominal, podría ser una respuesta del organismo frente a modificaciones desfavorables de la microbiota intestinal.

Palabras clave: Sistema inmune, microbiota intestinal, obesidad, metabolismo, tejido adiposo, grasa visceral, inflamación.

ABSTRACT

In the development and functioning of immune system influenced essential factors like an appropriate nutritional balance and the exposition, from birth, to different microorganisms. The intestinal microbiota, although beneficial, must to be maintained within some margins. We propose that modifications in the intestinal microbiota leading to a chronic state of endotoxemia could be a key factor associated with increase in the adiposity. In obese patients Firmicutes/Bacteroidetes level is increased, which could be modified with specific changes in the lifestyle. The immune system and the metabolism have evolved in a close interrelationship with broad morphological and functional links. It is emphasize the fact that the great portion of immune system cells are located in or around the bowel and that be justly the energy accumulation as visceral fat the more associated one with the diabetes mellitus, atherosclerosis, strokes, cardiovascular disease and even some types of cancer (obesity comorbidities). The intrauterine malnutrition could *a priori*, to creates the immune system dysfunction, subsequently potentiated by a poor breastfeeding, an obesogenic diet and physical inactivity. All these factors will favor a more aggressive intestinal microbiota provoking a chronic inflammation characteristic of obesity. Interactions among the intestinal microbiota, the immune system, inflammation, obesity and comorbidities suggest that the immune response could be noxious in metabolic overload conditions and that the energy accumulation as fat mainly the intra-abdominal one could be the organism response to unfavorable modifications of intestinal microbiota.

Key words: Immune system, intestinal microbiota, obesity, metabolism, adipose tissue, visceral fat, inflammation.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad se incrementan en proporciones sobredimensionadas en todo el mundo.¹ La etiología de estos padecimientos es multicausal y abarca desde factores genéticos² hasta socioculturales.³ El mapa genético de la obesidad de 2005 incluye a todos los cromosomas excepto al cromosoma Y, con alrededor de 244 genes que cuando mutan o se expresan como transgenes en ratones resultan en fenotipos que afectan el peso corporal y la adiposidad;⁴ sin embargo, el incremento explosivo de la prevalencia de estas condiciones en el mundo no ha podido ser atribuida a modificaciones en el genoma humano.⁵ El cambio de estilo de vida en el último medio siglo hacia el sedentarismo, consumo de alimentos con elevado contenido energético, hábitos tóxicos, estrés, agresiones y drásticos cambios ambientales no han decursado sin consecuencias. A pesar de su etiología múltiple, la piedra angular de la obesidad sigue siendo la relación entre consumo y gasto. El análisis de datos de 32 años del Estudio de Framingham, publicado en 2007, muestra una diseminación de la obesidad a través de redes sociales. Individuos normopeso, que mantuvieron vínculos sociales con individuos obesos,

incrementaron su Índice de Masa Corporal (IMC) en ese tiempo. En este estudio la distancia social adquirió mayor relevancia que la geográfica.^{5,6}

En años recientes, el término "infectoobesidad" ha aparecido en la literatura científica.⁷⁻⁹ En modelos animales, siete microorganismos patógenos diferentes se han encontrado asociados a obesidad.⁷⁻⁹ La infección de pollos con el virus SMAM-1 genera depósito excesivo de grasa intraabdominal y paradójicamente bajos niveles de colesterol y triglicéridos en suero.⁷ La inoculación de adenovirus Ad-36 a ratones y monos genera incrementos de la grasa corporal entre 50 % y 100 %, aun con la misma ingestión de alimentos. La inyección de sangre de un animal infectado a otros no expuestos a la infección, transmite, no solo el virus, sino también, asombrosamente, la obesidad.^{7,8}

Relaciones causales no han sido establecidas aún en humanos. El sobrepeso y la obesidad se asocian, sin embargo, con la presencia de ciertos anticuerpos. La primera de estas asociaciones encontrada desde hace más de 10 años fue con el virus aviar SMAM-1 en la India.^{10,11} Un estudio multinacional realizado en 2008 en Islandia, Suecia y Estonia informó sobre una correlación positiva significativa entre el sobrepeso corporal y el título de anticuerpos circulantes contra *Chlamidia pneumoniae* y *Helicobacter pylori*.¹² Otros estudios informan elevados títulos de anticuerpos en suero, dirigidos solamente contra el lipopolisacárido (LPS, siglas en inglés) de *Chlamidia pneumoniae* y asociados positivamente con el IMC.¹³⁻¹⁵ Sueros de individuos obesos y no obesos recolectados en tres regiones de Estados Unidos mostraron prevalencia de anticuerpos contra adenovirus Ad-36 de 30 % y 5 %, respectivamente.⁷ Células del estroma del tejido adiposo humano, también infectadas con Ad-36 *in vitro*, muestran una mayor diferenciación y actividad adipogénica.¹⁶ Se cree que en las infecciones virales, los factores que generan obesidad estarían más en relación con un efecto directo de los virus sobre los centros del encéfalo, aunque no se descartan mecanismos similares a los relacionados con la microbiota intestinal.¹⁰

DESARROLLO

La microbiota intestinal

El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que se encuentran transitoriamente en el tubo digestivo. Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se adquieren continuamente a través de los alimentos, bebidas u otras fuentes.¹⁷

La población de microorganismos que convive en contacto directo con el hombre excede sobremanera al número de células corporales del ser humano. En el intestino grueso de mamíferos la cifra de microorganismos se eleva a 10^{12} - 10^{14} (equivalente aproximadamente a 1-1,5 kg en peso), superior, incluso, a la encontrada muchas veces en el suelo, subsuelo y los océanos.^{18,19} Esta población se compone de trillones de microorganismos pertenecientes, fundamentalmente, a 4 filas (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un franco predominio de los dos primeros).^{20,21} Las bacterias anaerobias estrictas superan en número a las aerobias. Los géneros predominantes son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos

cocos grampositivos. En el año 2008 el número total de especies, solo bacterianas, del tracto gastrointestinal fue extendido a 40 000,²² número sujeto a variación y que puede ser mucho mayor según el desarrollo de investigaciones en curso por métodos de biología molecular y estudios de metagenómica.

Las cantidades y tipos de bacterias presentes están influenciadas por el hábitat existente a lo largo del tracto gastrointestinal e incluyen variables fundamentales como el pH, concentraciones de oxígeno y disponibilidad de nutrientes.²³ Las características de la dieta junto a factores genéticos influyen grandemente en el predominio de unos microorganismos sobre otros.²⁴⁻²⁶ Cuando la disponibilidad de nutrientes no es limitada, predominarán los comensales con una alta tasa de multiplicación, sin embargo, bajo condiciones de escasez de nutrientes los nichos serán ocupados por las especies mejor adaptadas. Por lo tanto, las probabilidades de un microorganismo determinado para ocupar estos nichos dependerá, en gran medida, de la capacidad de utilizar los nutrientes más eficientemente para cubrir sus necesidades metabólicas.²⁷

El tipo de alimentación que recibe el niño en los primeros días de vida influencia la composición de la microbiota intestinal, tal y como se conoce desde hace más de 20 años sobre las diferencias en la composición de la microbiota entre niños que reciben lactancia materna o artificial.²⁸ Si la microbiota en estos niños es diferente, entonces la microbiota intestinal de adultos que comen diferente, tendría, *a priori*, también que ser diferente. En los adultos mayores, entre otras modificaciones de la microbiota intestinal, se observa una reducción manifiesta de las bifidobacterias.²⁹

El feto humano se encuentra en un medio estéril mientras permanece en el útero, pero resulta rápidamente colonizado por bacterias durante su paso por el canal de parto. Inmediatamente después del nacimiento, el bebé se expone a numerosas bacterias del medio ambiente. La microbiota intestinal inicial que se instaura es bastante inestable y sufre cambios importantes en el periodo inicial de la vida. Estudios basados en cultivos de bacterias muestran que los recién nacidos son colonizados inicialmente por anaerobios facultativos tales como enterobacterias y cocos grampositivos, los cuales se piensa, crean un ambiente reducido favorable para el establecimiento de anaerobios obligados, incluidos *Bacteroides*, *Bifidobacterias* y *Clostridium*.³⁰⁻³²

En el año 2007 fueron publicados resultados sobre el desarrollo normal de la microbiota intestinal del niño durante su primer año de vida.³³ Se observó una gran variabilidad en la composición bacteriana de los individuos durante los primeros meses de vida, lo cual se asume que puede ser explicado por la continua relación entre exposición y recolonización. Dos de los niños con microbiotas más coincidentes eran gemelos monocigóticos, sin embargo, sus perfiles de microbiota no eran más parecidos al de sus padres, que el que tenían otros niños no gemelares, respecto a los suyos. Se encontraron coincidencias con la microbiota de la leche materna y la vagina en los primeros días. Muchos estudios sugieren que la microbiota intestinal del adulto comienza a desarrollarse desde los primeros dos años de edad.³³⁻³⁷

La transición hacia la microbiota adulta ocurre con la alimentación complementaria, periodo en el cual también se produce un cambio importante en la capacidad metabólica del intestino, cuando la dieta, con base de leche elevada en grasa, se sustituye por una dieta rica en carbohidratos. Factores como el modo de nacimiento, la alimentación del bebé, hospitalización, prematuridad y utilización de antibióticos determinan la composición de la microbiota intestinal en la infancia precoz.³⁸

La microbiota intestinal de niños nacidos por cesárea es diferente a la de aquellos nacidos por parto normal.^{38,39} Los mismos serotipos de *Escherichia coli* que aparecen en la boca de recién nacidos por vía vaginal inmediatamente después del parto, se encuentran en las heces fecales de la madre.^{40,41} Sin embargo, en los nacidos por cesárea, la colonización tiene lugar por microorganismos aislados de la madre, el aire, o de otros recién nacidos, transferidos por el personal médico.⁴⁰⁻⁴³ Los primeros microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal modulan el sistema inmune (SI) por medio de relaciones beneficiosas entre bacterias y el organismo humano durante el mutualismo.³² Entonces, adicional a una diferente colonización debida al modo de nacimiento, una diferente activación del SI como resultado de esa forma de nacimiento, también tiene una influencia determinante sobre la conformación inicial de la microbiota intestinal. Los ratones que nacen vía vaginal muestran una inmediata activación de los TLR₄ (se describirán más adelante) de la mucosa intestinal y del SI en general, lo cual no ocurre en ratones nacidos por cesárea.⁴⁴ Este requerimiento de la tolerancia establecida de inmediato a la comunidad microbiana intestinal es un prerrequisito para el funcionamiento de la simbiosis hospedero-microbiota intestinal a lo largo de toda la vida.

Niños nacidos por cesárea en Holanda tienen menos *Bifidobacterias* y *Bacteroides spp* (habituales en la vagina) y son más frecuentemente colonizados por *Clostridium difficile* en comparación con niños que nacen por vía vaginal.^{38,45} Las *Bifidobacterias* y *Bacteroides spp* parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad.⁴⁶

La microbiota intestinal de recién nacidos que reciben solo lactancia materna exclusiva está dominada por *Bifidobacterias* durante la primera semana, con una menor proporción de la familia *Enterobacteriaceae*.^{47,48} Contrariamente, la de niños alimentados con lactancia artificial se hace más diversa, con una mayor presencia y más elevados conteos de miembros de las familias *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*.^{37,47,48} Al mes de edad, estos niños están más colonizados por *E. coli*, *C. difficile*, *Bacteroides spp* y *Streptococcus spp*.⁴⁹⁻⁵¹

Se ha mostrado que la IgA de la leche materna dirigida contra antígenos de la microbiota intestinal, y las células B productoras de IgA de los ganglios mesentéricos, se movilizan selectivamente hacia la glándula mamaria durante la lactación. Este parece ser uno de los mecanismos de protección que confiere la madre al recién nacido contra aquellos antígenos reconocidos previamente por su SI.⁵² Adicionalmente, la leche materna contiene receptores de reconocimiento de patrones solubles y un perfil de ácidos grasos específico, que unido a la IgA, regulan la activación del SI y modulan el patrón de microbiota que se instalará; elementos que fortalecen la correcta interrelación microbiota/huésped en el control de la inflamación.⁵³⁻⁵⁷

Si los eventos de colonización que ocurren en la infancia precoz tienen algún rol en la definición de las características que tendrá la microbiota intestinal en los mismos individuos en la adultez, es un campo que aún está por investigar. Los resultados informados hasta el momento no permiten excluir esta posibilidad.³³

Funciones de la microbiota intestinal

El *pool* genético microbiano combinado que se observa en estudios de metagenómica excede considerablemente la complejidad del mismo genoma humano, de forma tal que en términos metabólicos, la interacción humano-microbiota intestinal se cataloga en la actualidad como supra o superorganismo,³⁰ el

cual cumple con funciones biológicas que están revolucionando el enfoque de muchas enfermedades crónicas. La microbiota intestinal contribuye a la fisiología humana mediante la transformación de fibra dietética o mucopolisacáridos en azúcares simples, ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes que pueden ser absorbidos, la producción de vitaminas K, B₁₂ y ácido fólico, la participación en el metabolismo y recirculación de ácidos biliares, la transformación de carcinógenos potenciales como los compuestos N-nitroso y aminas heterocíclicas y la activación de algunos compuestos bioactivos como los fitoestrógenos.²³

Una inequívoca evidencia de que la microbiota intestinal es esencial para la vida y el metabolismo la aporta el hecho de que los mamíferos que crecen libres de gérmenes y no adquieren su microbiota intestinal normal al nacimiento, suelen tener un desarrollo corporal anormal con pared intestinal atrófica y motilidad alterada, metabolismo reducido, corazón, pulmones e hígado de bajo peso, bajo gasto cardiaco, baja temperatura corporal, cifras elevadas de colesterol en sangre y SI inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas y sistema linfático atrófico.⁵²

Sistema inmunológico. Comunicación microbiota intestinal-hospedero. Mecanismos de protección de la mucosa intestinal

El SI en mamíferos dispone de mecanismos innatos y adaptativos que protegen al individuo de patógenos ambientales. Los mecanismos innatos funcionan independientemente de exposiciones previas a agentes infecciosos e incluyen las barreras mecánicas (piel, epitelio de las mucosas) y componentes celulares (principalmente macrófagos y neutrófilos). En contraste con el SI innato, los elementos celulares (fundamentalmente linfocitos B y T) y moleculares del sistema adaptativo requieren del contacto previo con el agente invasor. Ambos mecanismos, actuando de manera concertada, conducen finalmente a la instauración de la memoria inmunológica; propiedad a través de la cual, después de contactar un antígeno por primera vez, el organismo adquiere la capacidad de responder mejor y más rápidamente ante la reexposición al mismo antígeno.²⁷

La mucosa gastrointestinal constituye la superficie de intercambio y comunicación más extensa del cuerpo (entre 300 y 400 m², si se considera la superficie total, con las vellosidades desplegadas);⁵⁸ expuesta, además, a millones de microorganismos. Se calcula que alrededor del 50 % de la masa fecal está constituida por bacterias.⁵⁹ Entre el hospedero y la microbiota intestinal existe una permanente comunicación e intercambio de señales e información que regulan, por una parte, el equilibrio entre las diferentes especies de microorganismos que conviven con él y por otra, la respuesta del hospedero hacia estos agentes externos.⁶⁰ Las interacciones entre microorganismos, epitelio y tejidos linfoides intestinales son múltiples, diversas en sus características y continuas, de modo que remodelan constantemente los mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad, adaptándolos al ambiente microbiano.⁶¹

No obstante los beneficios que reporta al hospedero, la microbiota intestinal debe ser mantenida dentro de ciertos márgenes de seguridad, tanto en el sentido de las cantidades de gérmenes presentes en un momento dado, como de los diferentes tipos que de ellos existan, evitando que escapen de la vigilancia del sistema inmunológico, entren en contacto con los tejidos profundos y ocasionen daño. El epitelio de la mucosa intestinal posee potentes mecanismos de defensa que le permiten mantener su integridad y la de todo el organismo, al mismo tiempo que confieren capacidad para discriminar entre patógenos y comensales.^{58,62}

Los mecanismos de protección incluyen una barrera física constituida por las fuertes uniones entre las células epiteliales que sellan los espacios paracelulares, el borde en cepillo de los enterocitos que dificulta la adherencia de los microorganismos y el flujo permanente de moco que recubre íntegramente el intestino y en el cual quedan atrapados los gérmenes para ser eliminados por el peristaltismo. Adicionalmente a la barrera física, a la luz intestinal se incorpora la lisozima, enzima hidrolítica con actividad bactericida y un amplio espectro de péptidos antimicrobianos (más de 500) producidos por las células de Paneth, que funcionan abriendo poros en las paredes bacterianas, además de inducir el reclutamiento de células del SI adaptativo.^{58,62}

Componentes del SI también participan en los mecanismos de protección de la mucosa, además de ser principales efectores de la comunicación entre microbiota y hospedero. Se estima que alrededor del 70 % de las células del sistema inmunológico se encuentra en, o alrededor del intestino, ya sea como células aisladas o formando parte de tejidos especializados (apéndice, placas de Peyer y folículos linfáticos aislados, todos incluidos en las siglas inglesas GALT, de "gut-associated lymphoid tissue" y los nódulos linfáticos mesentéricos).⁶³ El repertorio de células incluye a los macrófagos, que representan entre el 10 y el 20 % de todas las células mononucleares en la lámina propia y hacen del intestino su mayor reservorio en humanos. Estas células despliegan una potente actividad fagocítica y bactericida y son los principales elementos con estas funciones en el SI innato.⁶⁴

Las células M y las células presentadoras de antígenos (APC siglas en inglés) actúan de conjunto y son un eslabón intermedio entre la entrada de componentes celulares de microorganismos y su reconocimiento por el SI. Las primeras transfieren partículas antigénicas solubles e incluso, microorganismos íntegros desde la luz intestinal; y las segundas, que incluyen a las células dendríticas, están especializadas en transformar componentes microbianos y presentarlos al SI para su reconocimiento. Las células dendríticas de la lámina propia son capaces de extender sus apéndices entre las células epiteliales y mediante los TLR₂ y TLR₄ (se describirán más adelante) de su superficie, muestrean patrones moleculares de microorganismos patógenos y comensales.⁶⁵

La interacción de las células dendríticas con antígenos de diferente origen conduce a su maduración y a la liberación de citoquinas, que promueven la conversión de las células T-auxiliadoras indiferenciadas (Th₀) en una respuesta madura balanceada de células T-auxiliadoras (Th₁, Th₂ y Th₃/Tr₁), un componente importante en la prevención de enfermedad. La polarización de la respuesta Th₁/Th₂ depende del patrón de citoquinas a que sea expuesta la célula Th₀; este patrón está condicionado por el tipo de antígeno procesado por las células presentadoras de antígenos. La respuesta Th₁, cuyo patrón de citoquinas está integrado por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , siglas en inglés), interferón gamma (INF- γ , siglas en inglés) y las interleuquinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25 e IL-27, va dirigida fundamentalmente contra patógenos intracelulares (clásicamente bacterias y virus); mientras que la Th₂, con un patrón de citoquinas constituido por IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-11 e IL-13, va dirigida contra patógenos extracelulares.^{63,66}

Existen múltiples factores moleculares, algunos inductores y otros efectores que también participan, pero dos de ellos tienen un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmune: los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, siglas en inglés) y la inmunoglobulina A (IgA) liberada en las secreciones intestinales (IgA secretoria).

Receptores de reconocimiento de patrones

A diferencia de la inmunidad adaptativa, en la cual un infinito número de antígenos potenciales pueden ser reconocidos por las células T y B como consecuencia de las reorganizaciones que, de forma aleatoria, se producen en los genes que codifican para los receptores de antígenos específicos, las células del SI innato reconocen determinados antígenos en virtud de un grupo de receptores codificados en las líneas de células germinales y conservados, incluso, filogenéticamente. Como resultado de la limitada expresión de tales receptores, las células del SI innato no son capaces de reconocer cada posible antígeno, sino que solo lo hacen para determinadas estructuras que son expresadas por varios tipos de microorganismos (bacterias, parásitos, hongos y virus) y que han sido evolutivamente conservadas, debido a que muchas de ellas son imprescindibles para la supervivencia de dichas especies. Estos motivos estructurales conservados han sido llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, siglas en inglés) e incluyen determinados lípidos, LPS, lipoproteínas y ácidos nucleicos. Los receptores del SI innato que reconocen estas estructuras se denominan receptores de reconocimiento de patrones (PRR, siglas en inglés). Las interacciones entre PRR y PAMP resultan en activación de señales intracelulares que culminan con la producción de citoquinas inflamatorias, quimoquinas o interferones. Estas sustancias actuando coordinadamente alertan al organismo sobre la presencia de un agente externo y la posibilidad de una infección.^{27,67}

Entre otros, los PRR incluyen a los miembros de la familia de los receptores Toll like (TLR, siglas en inglés), los receptores de los dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos (NOD-like receptors; NLR, siglas en inglés) y los genes tipo helicasa inducibles por ácido retinoico (RIG-like helicases, RLH, siglas en inglés). Desde su descubrimiento, se hizo evidente el papel decisivo, tanto para TLR como para NOD en la protección del hospedero contra las infecciones microbianas y en la homeostasis de la colonización por la microbiota intestinal.²⁷

Hasta la fecha, los PRRs mejores caracterizados son los TLRs, una familia de receptores transmembrana evolutivamente conservados desde las plantas hasta los vertebrados, de los cuales se han identificado 13 en mamíferos: 10 en humanos (TLR₁₋₁₀) y 12 murinos (TLR₁₋₉ y TLR₁₁₋₁₃); entre ellos, algunos son homólogos.²⁷ Los correspondientes PAMPs para los TLRs comprenden lipoproteínas di y triaciladas, el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de la pared celular de bacterias; el zymosan de la pared celular de hongos; ARN de doble cadena, generado durante la replicación de virus ARN; LPS bacterianos; flagelina, monómero del flagelo de algunas especies de bacterias; regiones ricas en guanina-uracilo (GU) del ARN de una sola cadena y regiones de bajo grado de metilación del ADN bacteriano y viral.²⁷

Es de resaltar el hecho de que varios de los PAMPs que constituyen ligandos de TLRs, son o contienen lípidos entre sus componentes y que además esta porción lipídica es esencial para su actividad agonista. Tal es el caso, de los LPS, ligandos de TLR₄, en los que la fracción lipídica soporta la mayor parte de la actividad biológica; o de los lipopéptidos que activan a TLR₂.⁶⁸ Adicionalmente, los ácidos grasos del componente lipídico son generalmente saturados y están acetilados y cuando, experimentalmente, estos ácidos grasos insaturados son desacetilados o sustituidos por ácidos grasos insaturados, se pierde la actividad agonista o actúan, incluso, como antagonistas.⁶⁹ A ello se deben adicionar los hallazgos que relacionan los tipos de ácidos grasos de la dieta con la activación o no de los TLRs. Los saturados, por sí solos, son capaces de actuar como ligandos y estimular a TLR₂ y TLR₄ y modular la expresión de determinados genes, mientras que los insaturados inhiben las señalizaciones derivadas de estos receptores, en presencia, incluso de LPS.⁷⁰

La expresión de TLR es amplia en células del SI innato como monocitos y macrófagos tisulares. Varios de ellos se expresan también en células del SI adaptativo (linfocitos B, linfocitos T y células dendríticas), en células epiteliales y endoteliales, en adipocitos y en células del parénquima de algunos órganos. En adipocitos se ha descrito la presencia de TLR₂ y TLR₄, fundamentalmente el primero.²⁷

El reconocimiento de componentes microbianos a través de PRRs tales como TLRs es considerado el paso inicial a través del cual el SI informa a las células inmunocompetentes para que estas respondan adecuadamente ante cada estímulo ambiental.⁷¹ Posterior a la interacción entre un ligando y su correspondiente TLR, la cascada de interacciones y señalizaciones que se producen entre factores de diferente naturaleza conducen, fundamentalmente, a la disociación del complejo formado entre el factor nuclear kappa B (NF-κB, siglas en inglés) y su proteína reguladora, el inhibidor de κB (IκB, siglas en inglés), como consecuencia de la fosforilación de esta última. El resultado de esta disociación es la traslocación de NF-κB desde el citoplasma al interior del núcleo, donde induce la regulación de genes involucrados en la expresión de mediadores proinflamatorios TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-12, en la generación de quimiotaxis, fagocitosis y producción de especies reactivas del oxígeno y en la polarización de la respuesta Th₁/Th₂ a predominio de la primera, sobre todo por influencia de IL-12.^{71,72}

Se ha propuesto que la discriminación entre patógenos y comensales es altamente dependiente del rasgo bacteriano reconocido por los PRRs. A diferencia de los patógenos, las bacterias comensales conviven en armonía con su hospedero, porque solo promueven una activación transitoria de los NF-κB, sin mayores consecuencias para su supervivencia o porque son capaces de suprimir su activación, a través de mecanismos que involucran la exportación de NF-κB desde el núcleo, inhibición de la degradación de NF-κB posterior a su fosforilación en la células epiteliales, regulación de la expresión de TLR e inducción de citoquinas inflamatorias como IL-10.^{71,73}

IgA secretoria

La IgA es la inmunoglobulina más abundante en el intestino y su producción obedece a varios mecanismos conservados evolutivamente. En humanos, al menos el 80 % de todas las células plasmáticas están localizadas en la lámina propia del intestino, y juntas producen más IgA (40-60 mg/kg/día) que cualquiera de los otros isotipos de inmunoglobulinas combinados. La IgA es secretada como dímero, después de incorporársele la cadena J y posterior asociación con la glicoproteína epitelial transmembrana conocida como receptor de inmunoglobulinas poliméricas.⁷⁴

Las células B humanas expresan dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2; la segunda es más resistente a la acción de las proteasas bacterianas y tiene, como consecuencia, una vida media más larga en la luz intestinal.⁷⁵ La presencia de IgA en el tracto gastrointestinal es necesaria para la regulación de la comunidad de bacterias que allí residen y su adecuada distribución en cada uno de los segmentos intestinales. En ratones, la ausencia de IgA conduce a una expansión anormal de bacterias anaerobias en todos los segmentos del intestino delgado, mientras que su restablecimiento produce un regreso de estas bacterias a los segmentos del intestino grueso donde habitualmente viven y una restitución de la microbiota normal del intestino delgado.⁷⁴

Además de regular cuáles microorganismos convivirán con el hospedero y cuáles no, la IgA, protege la superficie de la mucosa intestinal de la colonización e invasión

por patógenos (IgA dependiente de células T, monoreactiva y de elevada afinidad) y al mismo tiempo confina las bacterias comensales a la luz intestinal (IgA independiente de células T, polireactiva y de baja afinidad) impidiendo que abandonen este sitio y alcancen los tejidos extraintestinales, en un proceso conocido como "exclusión inmune". Estos hechos parecen tener implicaciones importantes en el proceso de desarrollo de tolerancia a los comensales y de una adecuada respuesta inmune contra los patógenos. IgA, por otro parte, media la traslocación de antígenos a través de las células M y limita la penetración de bacterias intestinales a los linfonodos mesentéricos. Evidencia de ello son los hallazgos de que *Shigella flexneri*, una bacteria Gram negativa incapaz de atravesar el epitelio intestinal en ratones, es rápidamente detectada en las placas de Peyer y nodos mesentéricos cuando son cubiertas por IgA secretoria específica antes de ser administrada a los animales. Esta entrada controlada de los complejos inmunes IgA-antígenos a través de las células M parece ser crítica para una adecuada iniciación y amplificación de la respuesta inmune intestinal, incluyendo la propia producción de IgA. Además de controlar a patógenos y comensales, los anticuerpos IgA neutralizan epítomos derivados de estos con actividad proinflamatoria, como los LPS y ejerce un profundo efecto sobre la expresión de genes bacterianos involucrados en el daño oxidativo; restringiendo, de esta forma, la respuesta inflamatoria de las células inmunes intestinales.⁷⁶

Por otro lado, la expresión de IgA en las secreciones intestinales es grandemente influenciada por los estímulos antigénicos provenientes de la colonización del intestino mediada por los TLRs. Animales criados en condiciones libres de gérmenes tienen placas de Peyer extremadamente pequeñas y un reducido número de células plasmáticas productoras de IgA en la lámina propia.^{52,77}

Los humanos al nacer producen escasas cantidades de IgA, las cuales se incrementan gradualmente desde los primeros días en la misma medida en que entran en contacto con las diferentes especies microbianas. La vía y forma de nacimiento, el tipo de lactancia y duración de la misma, así como la introducción de la alimentación complementaria, son factores que exponen al niño a diferentes ambientes y en consecuencia a diferentes perfiles microbianos que impactarán fuertemente el inmaduro SI del neonato y la consiguiente expresión de IgA en respuesta a los diferentes estímulos antigénicos.⁵² Evidencias experimentales han encontrado, por ejemplo, que *Bacteroides* (anaerobios obligados Gram negativos, género más abundante del filum *Bacteroidetes*) induce una mayor producción de IgA que *Lactobacilos* (también anaerobios obligados, pero Gram positivos y pertenecientes al filum *Firmicutes*).⁷⁸ Asimismo, un estudio dirigido a identificar modificaciones en la microbiota intestinal asociadas a diferentes regímenes dietéticos para reducir el peso corporal encontró una disminución en la proporción de bacterias cubiertas por IgA, paralela a una reducción significativa en la proporción de microorganismos Gram positivos (*Firmicutes*), en individuos con una mayor pérdida de peso.²⁶

Evidentemente IgA no es el único factor involucrado en el mantenimiento de las proporciones adecuadas de comensales y la exclusión de patógenos en el tracto digestivo, pero las evidencias se inclinan hacia un rol preponderante de esta inmunoglobulina en dichas funciones, incluido el hecho de su casi exclusivo predominio en el intestino y la existencia de múltiples vías para su generación. Este balance parece ser función tanto de las concentraciones de IgA producidas en respuesta a determinado estímulo antigénico, como del tipo de ella producido, dependiendo o no de la inducción por las células T. Las bacterias cubiertas por IgA dependiente de linfocitos T son expuestas al SI y en consecuencia eliminadas; aquellas cubiertas por IgA no dependiente de células T "escapan" de la "vigilancia" del SI y son mantenidas como comensales en la luz intestinal. La respuesta de IgA a los comensales es mucho más independiente de las células T que la respuesta a

patógenos.⁵² De esta forma, la existencia de IgA en las secreciones del intestino depende del efecto que sobre el SI tiene la presencia de determinados tipos de microorganismos y a su vez las cantidades, poblaciones y distribución de estos depende, en gran medida, de que se secrete esta inmunoglobulina.

Adipocito, tejido adiposo e interacciones entre el sistema inmune y el metabolismo

Los organismos pluricelulares han evolucionado de manera que su supervivencia descansa fundamentalmente, en la habilidad para enfrentar las infecciones y defenderse del daño que estas pueden ocasionar, así como en la capacidad de almacenar energía para los momentos de baja disponibilidad de nutrientes o elevadas demandas energéticas. El SI y el metabolismo están, por tanto, entre los requerimientos más elementales en todo el reino animal y muchos sistemas que sirven de sensores para los nutrientes y el reconocimiento de patógenos han sido altamente conservados desde organismos como *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*, hasta los mamíferos. No resultaría sorprendente, entonces, que vías del SI y el metabolismo hayan evolucionado estrechamente vinculadas e interdependientes. Muchas hormonas, citoquinas, proteínas y péptidos de señalización, factores de transcripción y lípidos bioactivos tienen importantes roles tanto en el metabolismo como en el SI, más aún, ambos sistemas pueden regularse mutuamente.⁷⁹

A pesar de la aparente independencia entre los campos de la inmunología y la nutrición, muchas observaciones, algunas ya más antiguas, otras más recientes, muestran claramente que el SI no puede funcionar adecuadamente en condiciones de malnutrición, ya sea por defecto o por exceso. El desbalance metabólico conduce a un desequilibrio inmunológico, con malnutrición e inmunosupresión en un extremo del espectro, y la obesidad y enfermedades inflamatorias en el otro extremo. Así, la integración entre el metabolismo y el SI, la cual en condiciones normales es beneficiosa y necesaria para el mantenimiento de una buena salud, puede convertirse en perjudicial en condiciones de sobrecarga metabólica.⁷⁹

El adipocito y el tejido adiposo

Hasta hace poco tiempo el tejido adiposo era considerado un mero compartimento cuya función principal era el almacenamiento de triglicéridos, debido a la capacidad del tipo de células más abundante en su estructura, el adipocito, capaz de almacenar hasta el 95 % de su masa en grasa. En la actualidad se considera que el adipocito, además de almacenar lípidos, es una célula endocrina extremadamente activa con roles centrales en la homeostasis energética de todo el organismo e importante influencia sobre otros procesos fisiológicos, entre ellos la función inmune, lo cual ejecutan no solo actuando sobre la homeostasis lipídica sistémica, sino a través de la producción y liberación de factores hormonales, algunos propios y otros compartidos con otros tejidos; citoquinas y componentes de la matriz extracelular (denominados todos adipoquinas).⁹

Entre las principales adipoquinas producidas por el tejido adiposo se encuentran la adiponectina (única adipoquina secretada exclusivamente por el adipocito), leptina, resistina, amiloide sérico A3, omentina, visfatina y la proteína ligadora de retinol 4 (RBP4, siglas en inglés);^{9,80,81} aunque los patrones de secreción varían ampliamente entre la grasa del tejido celular subcutáneo y la grasa visceral.^{82,83}

Tejido adiposo y sistema inmune

Los nexos entre el tejido adiposo y el SI van desde el nivel anatómico hasta vínculos de diferentes vías, sobre todo del metabolismo energético. Se ha sugerido, por estas razones, que el tejido adiposo debiera formar parte del SI.⁸⁴ A nivel anatómico es un hecho que gran parte del tejido linfoide, sobre todo los ganglios linfáticos, se encuentran rodeados y fuertemente asociados al tejido adiposo,⁸⁵ lo cual tiene importantes repercusiones estructurales y funcionales.⁸⁶ En respuesta a una agresión foránea, se requiere que la energía esté disponible rápidamente para una inmediata reacción del organismo. Por tanto, el tejido adiposo que rodea los ganglios linfáticos sirve como principal suministrador de ácidos grasos para ser utilizados como combustible. Se ha observado, *in vivo*, una inmediata lipólisis en los adipocitos que rodean los ganglios linfáticos posterior a activación inmune local.⁸⁷ Los ácidos grasos poliinsaturados del tejido adiposo periganglionar son, por otra parte, precursores de prostaglandinas y leucotrienos, ambos involucrados en la inflamación.⁸⁸ Desde el punto de vista estructural se ha observado que el contenido de lípidos de la membrana plasmática de células dendríticas y linfoides de los ganglios linfáticos, se correlaciona con el patrón lipídico de los adipocitos adyacentes, lo cual, adicionalmente, tiene implicaciones en las señalizaciones entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T y en la orientación de la respuesta Th₁/Th₂.^{89,90}

Histológicamente la composición del tejido adiposo no es homogénea. Además de los adipocitos, existen otros tipos celulares que incluyen: pericitos, monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales y del músculo liso vascular; varios de ellos con actividad inmunocompetente.⁹ Más aún, por si esta cercanía morfológica entre células adiposas e inmunes no fuese suficiente, los preadipocitos muestran una potente actividad fagocítica y pueden diferenciarse en macrófagos en respuesta a un estímulo apropiado.⁹¹ Muchos genes que son críticos para el adipocito, incluyendo aquellos que codifican factores de transcripción, citoquinas, moléculas inflamatorias, transportadores de ácidos grasos y receptores barreneros, se expresan también en los macrófagos y tienen un importante rol en la biología de esta células.⁹²

Un rasgo característico en la obesidad, además del incremento del volumen del adipocito, es la infiltración del tejido adiposo por macrófagos, los cuales pueden venir desde los monocitos circulantes al diferenciarse, o por proliferación y diferenciación de preadipocitos.⁹³ El mayor porcentaje de macrófagos que aparece en el tejido adiposo proviene de la diferenciación a partir de monocitos. Esta diferenciación conduce a dos subpoblaciones de macrófagos: M₁ (producen una amplia variedad de citoquinas inflamatorias y tienen una considerable actividad antimicrobiana) y M₂ (generan productos antiinflamatorios y median la reparación de tejidos). La diferenciación de monocitos en macrófagos M₁ ó M₂ es muy parecida a la diferenciación de los linfocitos Th en Th₁ ó Th₂ y está regulada por diferentes estímulos.⁹⁴ Los TLRs promueven el fenotipo M₁ y ello se correlaciona con un incremento de la expresión de citoquinas y quimoquinas proinflamatorias incluyendo el TNF, IL-6, IL-8, proteína quimioreactante monocitaria 1 e IL-18 en el tejido adiposo.⁹³

En términos de respuesta inmune, la integración entre macrófagos y adipocitos tiene sentido, dado que ambos tipos celulares participan en la respuesta inmune innata: los macrófagos que en su rol de células inmunes eliminan patógenos y secretan citoquinas inflamatorias y quimoquinas, y los adipocitos que liberan lípidos moduladores del estado inflamatorio o participan en la neutralización de patógenos.⁷⁹

Otro punto de convergencia entre metabolismo y SI son los receptores nucleares conocidos por sus siglas en inglés PPAR (receptor activado del proliferador de peroxisomas) y LXR (receptor hepático X). Ambos son factores de transcripción

activados por lípidos.⁹⁵ El primero tiene como ligandos endógenos a los ácidos grasos insaturados, eicosanoides, componentes de las lipoproteínas LDL y VLDL y derivados del ácido linoleico y actúa modulando varias funciones celulares que incluyen la diferenciación del adipocito, la oxidación de los ácidos grasos y el metabolismo glucídico, además de inhibir la expresión de genes inflamatorios que involucra la represión de los genes diana de NF-κB. El segundo responde a varios metabolitos del colesterol y regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo de esta sustancia en tejidos específicos y el control de su contenido total en todo el organismo. Adicionalmente a las funciones metabólicas, LXR atenúa la expresión de los productos de genes en respuesta a LPS y ha emergido como un importante regulador de la inmunidad innata.⁹⁵

Microbiota intestinal y obesidad

Recientes estudios sugieren una asociación de las modificaciones de la microbiota intestinal con la etiopatogenia de la obesidad y su comorbilidad asociada. Tanto en humanos, como en modelos animales, se describe un incremento en la razón *Firmicutes/Bacteroidetes* en individuos obesos.^{23,96} La proporción de material genético de *Firmicutes* es más elevada en adultos obesos que en delgados. Esta proporción se hace más semejante cuando los obesos pierden peso durante un año, independientemente del hecho de que la reducción se logre limitando grasas o carbohidratos.⁴⁶ El mecanismo subyacente propuesto es el de sistemas y estilos de vida que generan el desarrollo de una microbiota intestinal orientada hacia la generación de obesidad en la vida posterior.

Los ratones genéticamente obesos (*Lep ob/ob*), tienen niveles dramáticamente más altos de *Firmicutes* y mucho más bajos de *Bacteroidetes* que sus similares delgados.⁴⁶ Estudios de metagenómica muestran que la microbiota del intestino distal de esos ratones obesos está enriquecida con genes relacionados con el almacenamiento de energía.⁹⁷ Adicionalmente, resulta sorprendente reconocer que ese fenotipo generador de obesidad puede ser transmisible y la implantación de esa microbiota intestinal obesogénica en ratones libres de gérmenes trae como resultado una adiposidad incrementada, en comparación a lo que sucede cuando la que se trasplanta es la microbiota intestinal de ratones delgados.⁹⁷ Cuando se suministra a ratones normopeso una dieta típica occidental elevada en calorías durante 8 sem (aceptado mecanismo de generación de obesidad en ratones), se observa también una marcada reducción de *Bacteroidetes* y una manifiesta elevación de *Firmicutes*.⁹⁸

Todos esos datos sugieren que la dieta, puede efectivamente, ser capaz de modificar la estructura de la microbiota del tracto intestinal, pero por supuesto, se requerirá de extensos estudios epidemiológicos que confirmen si ciertamente la obesidad se encuentra asociada, causalmente o no, con una modificación de la microbiota intestinal en seres humanos. Una vez que esa asociación pueda ser clarificada, entonces tendría que definirse si la modificación de la microbiota intestinal es capaz de generar obesidad. En este sentido hay resultados que muestran que ratones que han crecido de forma natural tienen más grasa corporal que sus contrapartes libres de gérmenes y que la colonización de esos individuos libres de gérmenes con bacterias que forman parte de la microbiota intestinal normal induce lipogénesis hepática y almacenamiento incrementado de lípidos en los adipocitos.⁹⁹ Si estos resultados fuesen también detalladamente descritos en seres humanos, las implicaciones terapéuticas podrían ser de importancia.

Cuando se comparan ratones libres de gérmenes con convencionales, la microbiota intestinal funciona como un factor ambiental que regula el almacenamiento de grasa corporal.⁵² La colonización del intestino de ratones adultos libres de gérmenes con una microbiota recolectada del ciego de animales convencionales produce un significativo incremento del contenido de grasa corporal y una resistencia relativa a la insulina dos semanas después, a pesar del reducido consumo de alimentos.¹⁰⁰ Esta colonización eleva la utilización de polisacáridos indigeribles, modula genes que afectan la deposición grasa y energética, incrementa el ingreso de glucosa en el intestino y la fermentación de carbohidratos hasta ácidos grasos de cadena corta en el intestino distal, su absorción y adicional estimulación de la síntesis *di novo* de triglicéridos en hígado.^{101,102}

No obstante las evidencias, la asociación entre el peso corporal y las diferencias en las proporciones de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* puede que no sea tan simple. Un estudio realizado con gemelos mono y dicigóticos publicado en Nature en 2009 mostró que existe un núcleo de microorganismos común a cada individuo y que las desviaciones de este núcleo se asocian con diferentes estados fisiológicos (obesos y no obesos); pero este núcleo, compartido y conservado, existe más a nivel de genes que a nivel de diferentes tipos o especies de microorganismos e incluye un componente importante relacionado con varias funciones metabólicas. Los gemelos monocigóticos tienen una ganancia de peso más cercana y reproducible entre un individuo y otro ante una sobrealimentación y son más concordantes con el índice de masa corporal que la que tienen individuos dicigóticos,³⁴ lo cual deja una puerta abierta a otros posibles mecanismos, que eventualmente, también podrían estar involucrados.

La mayor parte de las investigaciones se ha centrado en la búsqueda de bacterias *per se*, pero el tracto gastrointestinal también es hábitat de otros microorganismos como las arqueas.¹⁰³ Las arqueas (Archaea) son organismos procariotas, pero con características que las separan de las bacterias. Producen gas metano a partir de varios sustratos como H₂ y CO₂; acetato y metilaminas, de ahí la denominación de arqueas metanogénicas o simplemente metanógenos. Son capaces de vivir en ambientes extremos en los que la temperatura, presión, pH y salinidad son incompatibles con la vida de células humanas y de la mayoría de los animales. El principal nicho ecológico de las arqueas en humanos es el colon distal aunque también se han encontrado en las encías y vagina. Las arqueas también han sido vinculadas a una acumulación incrementada de grasa en adipocitos en interacción con las bacterias reductoras de sulfato y el resto de la microbiota intestinal.¹⁰⁴

Ya se han mencionado los efectos que sobre la instauración de un determinado patrón de microbiota intestinal tienen los eventos que ocurren en la infancia precoz, incluida la lactancia materna; pero mucho más que tener una influencia sobre la composición de la microbiota intestinal infantil mediante el suministro de bacterias beneficiosas y factores de crecimiento prebiótico,¹⁰⁵ la lactancia materna exclusiva pudiera también afectar la tendencia al desarrollo de la obesidad durante la adolescencia o en la edad adulta.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

Producto del hecho de que una alterada microbiota intestinal puede ser uno de los factores que contribuyan al desarrollo de obesidad, los estudios prospectivos sobre esta afección deberán ser estructurados en el futuro con el objetivo de identificar en qué medida los diferentes factores ambientales como forma de nacimiento, tipo de lactancia, alimentación complementaria, tratamientos antibióticos recibidos afectan tanto la colonización microbiana del intestino durante la infancia precoz, como la formación de comunidades microbianas estables y de qué forma estas modificaciones, favorecen o no, el desarrollo ulterior de la obesidad.

Posibles mecanismos que asocian el comportamiento de la microbiota intestinal con la obesidad

La microbiota intestinal expresa un amplio repertorio de enzimas glicósido hidrolasas que los humanos no codifican en su genoma. Estas enzimas transforman polisacáridos complejos de la dieta a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato. Los monosacáridos y AGCC constituyen una fuente importante de energía adicional para el hospedero, estimada en alrededor del 10 % de toda la energía que el organismo absorbe. La capacidad para fermentar carbohidratos de la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con sobrepeso para degradar los carbohidratos no digeribles de los vegetales.¹¹⁰ Los AGCC no solo difunden pasivamente o son recuperados vía transportadores de ácidos monocarboxílicos, sino que también pueden actuar como moléculas de señalización. El propionato y el acetato son ligandos de los receptores acoplados a la proteína G (GPCRs, siglas en inglés): Gpr41 y Gpr43, expresados fundamentalmente por las células enteroendocrinas del epitelio intestinal. Se ha encontrado que los GPCRs inhiben la expresión del péptido YY, un factor producido por las células enteroendocrinas y el sistema nervioso central y periférico que normalmente tiene efecto anorexígeno, acelera el tránsito intestinal y reduce la extracción de energía de la dieta. Los monosacáridos absorbidos estimulan factores de transcripción claves como la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP, siglas en inglés), factor que estimula la lipogénesis hepática.¹¹¹

Otro mecanismo postulado se refiere a la supresión intestinal de la expresión del factor adiposo inducido por el ayuno (Fiaf, siglas en inglés), también conocido como proteína 4 semejante a la angiopoyetina. Fiaf es un inhibidor circulante de la lipasa lipoproteica (LPL, siglas en inglés), producido también por intestino, hígado y tejido adiposo. La actividad incrementada de LPL conduce a una mayor incorporación de ácidos grasos a la célula y a la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo.¹¹¹

Un mecanismo adicional involucra a la proteína quinasa activada por AMP (AMPK, siglas en inglés). AMPK es una enzima conservada evolutivamente desde levaduras hasta los humanos que funciona monitoreando los niveles de energía en el organismo y se activa en respuesta al estrés metabólico que resulta en un incremento en la razón AMP/ATP. La forma desfosforilada de la enzima estimula la oxidación de ácidos grasos en tejidos periféricos y conduce a una disminución de los niveles de glucógeno en el hígado e incremento de la sensibilidad a la insulina, mientras que la forma fosforilada induce lo contrario. La ausencia de microbiota intestinal en ratones libres de gérmenes se asocia a incrementos en la actividad de AMPK fosforilada en hígado y músculo.¹¹¹

Un último mecanismo propuesto está relacionado con el estado de endotoxemia metabólica generado por la traslocación de LPS desde la luz del intestino, debido a alteraciones en la permeabilidad del epitelio intestinal, asociado todo a las dietas ricas en grasa. La modulación de la microbiota intestinal que sigue a las dietas con elevado contenido de grasa incrementa fuertemente la permeabilidad intestinal por reducción de la expresión de dos genes que codifican para proteínas (ZO-1 y ocludina) encargadas de mantener las fuertes uniones entre las células del epitelio intestinal.^{112,113} Se propone que los LPS de la microbiota Gram negativa, continuamente liberados a partir de las células muertas, son traslocados a los capilares intestinales a través de un mecanismo dependiente de TLR₄. Los LPS son transportados más eficientemente junto a los lípidos de la dieta por quilomicrones

recién formados, inducen un estado de endotoxemia y en los tejidos diana, interactuando nuevamente con TLR₄, promueven la inflamación y el resto de los fenómenos característicos de la obesidad.¹¹⁴

Epigenética, sistema inmune y obesidad

El fenotipo de un individuo no es exclusivamente determinado por el genotipo. La secuencia de cuatro nucleótidos contenida en el código genético es como la tinta indeleble, que salvo raras excepciones es fielmente copiada de una célula a otra, de generación a generación. Pero, por encima de este código existe otro, literalmente "epigenético", representado por la metilación o desmetilación de las bases citosina del ADN en la secuencia CpG o por acetilación, fosforilación, ADP ribosilación o biotilación de las histonas. Gosden y Feinberg definen la epigenética como "un código escrito a lápiz en los márgenes del ADN". El término hace referencia a cambios en la expresión de determinado gen sin que ocurran modificaciones en la secuencia de nucleótidos de dicho gen.¹¹⁵ Los procesos epigenéticos pueden ser influenciados por nutrientes y otros factores ambientales y, dependiendo de su naturaleza e intensidad, determinan el silenciamiento o activación de determinados genes.¹¹⁶ Estudiados en gran medida han sido los efectos de los donadores de grupos metilo de la dieta (metionina y colina) y folato sobre el grado de metilación del ADN, tanto en humanos como en animales.¹¹⁷

Aún cuando la genética distingue, en gran medida, a un individuo de otro, el epigenoma o información epigenética, distingue un tipo de célula de otra y cambia rápidamente en la embriogénesis temprana a medida que la célula se diferencia. Los errores que pueden ocurrir durante este proceso pueden ser eliminados en la misma línea germinal, sin embargo, existen evidencias de que pueden quedar "borrones", que potencialmente permitirían que una enfermedad sea transmitida epigenéticamente, tal como sucede con la transmisión genética.¹¹⁸ En mamíferos se describen dos períodos críticos de modificaciones epigenéticas, uno ocurre durante la gametogénesis, con una amplia desmetilación seguida de remetilación, posterior a la fertilización y el otro durante la embriogénesis temprana, también con un evento de desmetilación, aunque procesos epigenéticos pueden ocurrir durante toda la vida.¹¹⁷

Se ha propuesto que el posible origen de enfermedades metabólicas en etapas tardías de la vida, incluyendo la obesidad, estaría determinado en gran parte por exposiciones a un medio adverso (esencialmente disminución o carencia de determinados nutrientes) durante la etapa embrionaria, o edades tempranas posteriores al nacimiento.¹¹⁹ Las modificaciones epigenéticas durante estos períodos críticos tienen el mayor efecto sobre el fenotipo.¹²⁰ En 1986, David Barker de la Universidad de Southampton, propuso la llamada "hipótesis del origen fetal de las enfermedades crónicas". El concepto subyacente consiste en que el ambiente nutricional *in utero*, programa, de alguna manera, un fenotipo que se constituye en riesgo para el desarrollo de varias enfermedades. Implícita en esta hipótesis está la idea de que el genoma fetal puede detectar las modificaciones de su ambiente y realizar las adaptaciones necesarias para sobrevivir en dicho medio. Estos cambios inducidos por la disponibilidad de nutrientes pueden ser transitorios, pero, según la hipótesis de Barker, si ellos ocurren dentro de determinado período crítico del desarrollo, el resultado puede generar modificaciones irreversibles, que persisten a lo largo de toda la vida.¹¹⁶

Se conoce que las marcas epigenéticas pueden ser heredables. La mayoría de las metilaciones del ADN son eliminadas en la misma línea germinal, sin embargo,

algunos sitios metilados pueden persistir y ser replicados entonces, por la enzima ADN metiltransferasa, cada vez que la célula se divide. Cuando los genes pasan de una línea germinal a la otra, el ADN es transferido junto a sus histonas asociadas. Si las histonas son marcadas epigenéticamente, estas marcas pueden ser también copiadas en cada división celular, influyendo la expresión de los genes a lo largo de la vida.¹¹⁸

La mayoría de los trabajos en este campo se han centrado en la búsqueda de modificaciones que afecten directamente determinadas funciones metabólicas relacionadas, sobre todo, con el metabolismo energético.¹²⁰⁻¹²³ Sin embargo, ¿podrían las modificaciones epigenéticas afectar la funcionalidad del SI, de modo que se favoreciese el desarrollo de un determinado patrón de composición de microbiota intestinal sobre otro? Tal vez, incluso, la modificación de la microbiota pueda ser un efecto colateral, y el factor causal en todos estos fenómenos sería entonces la disfunción del SI.

La ontogenia del SI, y en consecuencia la inmunocompetencia del individuo, es altamente dependiente de micronutrientes. Las carencias de cinc, cobre, hierro, selenio y de vitaminas A, C, E y complejo B generan alteraciones en gran parte de sus funciones específicas.¹²⁴ Adicionalmente, algunos de estos minerales y vitaminas están involucrados directamente en los procesos epigenéticos.¹¹⁶ Las enzimas ADN metiltransferasa, algunas histonas lisina metiltransferasas y la histona desacetilasa, por ejemplo, son todas cinc-dependientes y la deficiencia de este mineral, en ratas, reduce significativamente la metilación del ADN e histonas.¹²⁵

Existen informes sobre genes, cuyos productos participan de alguna forma en funciones específicas del SI, los cuales pueden ser afectados por modificaciones epigenéticas. El gen de la leptina, hormona hoy reconocida como modulador inmune similar a citoquinas, es uno de ellos.¹¹⁷ La deficiencia congénita de leptina es un trastorno poco frecuente que se manifiesta por obesidad grave e hiperfagia acompañada de disfunción metabólica, neuroendocrina y del SI.¹²⁰ La biosíntesis de prostaglandinas, por otro lado, se ha encontrado afectada en tejidos placentarios, tanto por metilación del ADN, como por acetilación de las histonas del gen prostaglandina H sintasa 2 que codifica para este mediador inflamatorio.¹¹⁷ En la cascada de señalizaciones mediada por TLR₄ en macrófagos estimulados por LPS, se han identificado dos clases de genes cuya regulación descansa en modificaciones de las histonas: unos, que solo responden a un estímulo inicial de LPS y otros que responden a estímulos repetidos. Los primeros incluyen genes de citoquinas proinflamatorias, mientras los segundos, corresponden a genes que codifican para antimicrobianos como el péptido relacionado con la catelicidina.¹²⁶ Adicionalmente, se ha informado que las concentraciones de ARN mensajero de PPAR α en ratas recién nacidas son sensibles a cambios en el contenido de ácido fólico de la dieta materna.¹²⁷ A todo lo anterior hay que agregar los hallazgos de que la diferenciación de las células T inmaduras y la polarización de la respuesta Th₁/Th₂ y sus patrones de citoquinas, dependen en gran medida de mecanismos epigenéticos asociados a factores ambientales, como dieta y situaciones estresantes.^{72,128}

Topología de la grasa corporal. Grasa visceral, inflamación y resistencia a insulina y leptina

La acumulación excesiva de energía en forma de grasa corporal es una condición de riesgo para la salud. Sin embargo, hay evidencias de que la extensión de su depósito en el organismo, no es necesariamente un determinante de morbilidad en la obesidad. Las mujeres acumulan más grasa que los hombres y sin embargo

viven más y muestran menos morbilidad por complicaciones metabólicas relacionadas con obesidad. *Vague* citado por *Matsuzawa*, fue el pionero de este concepto hace cerca de 60 años, y propuso clasificar el exceso de peso tipo androide como de alto riesgo, mientras que la obesidad tipo ginoide implicaba un bajo riesgo.¹²⁹ Los luchadores de sumo (grandes obesos), consumen dietas con elevada carga energética (7 000-10 000 kcal/día), a fin de ganar peso corporal, sin embargo, sus estudios de tomografía axial computarizada muestran elevadas cantidades de grasa subcutánea y niveles adecuados de grasa intraabdominal con parámetros metabólicos casi normales. Cuando los luchadores de sumo se retiran del deporte activo, reducen su actividad física y mantienen el consumo energético, se incrementa, entonces, la incidencia de diabetes mellitus.¹²⁹ La acumulación de grasa visceral también se observa en algunos individuos no obesos; estos son más propensos a padecer trastornos relacionados con la obesidad que sujetos obesos sin acumulación de grasa en esta zona.¹²⁹

En los años 80, se clasificó la obesidad según la diferente distribución de la grasa en el organismo humano. La más reciente de estas clasificaciones corresponde a *Matsuzawa*,¹²⁹ el cual la divide en obesidad por grasa visceral y obesidad por grasa subcutánea, la primera implica un riesgo incrementado de trastornos metabólicos. Desde ese momento el tejido adiposo visceral (intraabdominal) se convertiría en el «chivo expiatorio» en esta historia de excesos, "responsable" de cuanta complicación se presentase asociada a la obesidad. De hecho, en años recientes, y en un tema tan controvertido como el síndrome metabólico, se le ha restado importancia al IMC como predictor de esta condición, para adjudicarle más fuerza a la medición de la circunferencia de la cintura (indicador de acumulación de lípidos en los tejidos intraabdominales).¹³⁰ En efecto, la acumulación de grasa intraabdominal tiene importantes implicaciones epidemiológicas. Varios estudios han mostrado asociaciones importantes con la probabilidad de sufrir muchos de los padecimientos que hoy se asocian a la obesidad.¹³¹⁻¹³³

La expresión de los diversos factores que produce el tejido adiposo es proporcional a las dimensiones del adipocito.¹³⁴ Particularmente la grasa visceral secreta cerca de 250 proteínas. Las mayores concentraciones de factor de crecimiento visceral, IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno, TNF- α , y proteína C reactiva en el organismo, son producidas por la grasa visceral y todos participan de alguna forma en la inflamación.^{82,83} El gen de adiponectina se expresa solamente en el tejido adiposo. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina son extremadamente altas (entre 10 y 15 mg/mL) en individuos normales, lo cual excede los niveles típicos de hormonas o citoquinas. Los niveles en plasma tienen una correlación fuertemente negativa con la adiposidad visceral, pero no con la subcutánea. Los mecanismos que explican los valores reducidos en individuos con grasa visceral aumentada aún no están esclarecidos. Se supone que el tejido adiposo visceral produce factores que inhiben la síntesis o secreción de adiponectina y en este sentido se describe a TNF- α como potente inhibidor de la actividad de esta hormona. Adiponectina, además de sus funciones metabólicas, modula al SI e inhibe los procesos inflamatorios suprimiendo la activación del factor NF- κ B.¹²⁹

Muchas interrogantes permanecen, sin embargo, sin recibir respuestas. ¿Por qué si la capacidad de almacenar energía en forma de grasa ha sido conservada a través de la evolución, el organismo reacciona causándose daño a sí mismo? ¿Por qué se acumula grasa en la cavidad abdominal en algunos individuos más que en otros, convirtiendo a aquellos con abdómenes prominentes en condenados que con una alta probabilidad desarrollarán trastornos, que a la larga acortarán su esperanza de vida? Desde el punto de vista biológico no representa ninguna ventaja acumular grasa en esta zona, sino todo lo contrario, se eleva la carga de morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad. ¿Cuál es el imperativo entonces de almacenar grasa en esta zona del cuerpo, si existen otros sitios donde también puede ocurrir

lo mismo y es menos "riesgoso", asumiendo *a priori* que la función más importante del tejido adiposo es la de servir de reservorio energético? ¿Se almacena energía en forma de grasa en el abdomen, solo por un efecto físico debido a que ese tejido es más laxo y por tanto más expandible que el tejido celular subcutáneo, o esta acumulación tiene, por el contrario, algún significado fisiológico? ¿El riesgo que implica el exceso de grasa visceral es atribuible únicamente al hecho de su simple presencia o es riesgosa la condición que subyace a esta acumulación? ¿Por qué razón, la obesidad se acompaña de inflamación?

Si se acepta este escenario de interacciones entre microbiota intestinal, SI, inflamación, obesidad y comorbilidades, como plausible desde el punto de vista biológico, a lo cual debe añadirse la cercanía morfológica y funcional del tejido adiposo y el SI, lo que sugiere, un rol de la adiposidad en los mecanismos de defensa del huésped y remodelación de los tejidos,¹³⁵ sería entonces razonable pensar que el tejido graso intraabdominal prolifera en respuesta a estímulos ambientales, en este caso a un patrón de microbiota intestinal "modulado", al cual ya está expuesto extensiva y mantenidamente y que el organismo interpreta como una agresión y responde con todo su sistema de defensa, incluyendo los procesos inflamatorios.

¿Podría la acumulación de grasa conducente a obesidad, ser interpretada entonces como un mecanismo homeostático natural de protección, más allá de la protección física y energética clásica que se le ha atribuido al tejido adiposo? Recordemos evidencias de un ejemplo vecino respecto a la selección del fenotipo sicklémico o drepanocítico como ventajoso evolutivamente que protege contra la malaria. La sicklemia es desventajosa, pero la infección por *Plasmodium* puede, en muchos casos, ser mortal en poco tiempo si no se trata.^{136,137} ¿Qué sería deseable en términos evolutivos y de conservación de la especie? La obesidad y sus comorbilidades acortan la esperanza de vida; sin embargo: ¿Podrían ser las exposiciones a la microbiota intestinal asociada a la obesidad fenómenos suficientes que atentan contra la vida en un tiempo más o menos corto y la naturaleza entonces, en un intento de preservación, hace que se desplieguen tales mecanismos protectores? Parecería desacertada la comparación entre obesidad y sicklemia en términos de adaptaciones evolutivas. Es más, no es este el objetivo de la comparación. En la sicklemia la presión de la selección natural hizo que se favoreciese la preservación de genes que a largo plazo resultaron en protectores para la especie. En la obesidad no es posible hablar de selección de genes protectores; pero sí se puede hablar de vías metabólicas e interacciones de diferentes mecanismos que han existido siempre y que responden ante una sobrecarga. En ambos casos el resultado final sería la protección del individuo ante las agresiones del medio.

La inflamación crónica y de bajo grado que acompaña al exceso de grasa corporal, está relacionada sobre todo, con el patrón de adipoquinas liberado por la grasa visceral.¹³⁸ La inflamación podría ser una alerta que el SI da al organismo de que algo anormal está ocurriendo y podría ser, a su vez, el común denominador que subyace en el resto de los padecimientos acompañantes de la obesidad. La intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus y varias enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ligadas a la aterosclerosis tienen un punto de confluencia en la inflamación. Se sugiere que los efectos de diferentes factores aterogénicos, incluyendo la dieta, están mediados por el estado de endotoxemia, la interacción de los PAMPs con los TLRs y el desencadenamiento de mecanismos inflamatorios.¹³⁹ Asimismo, se ha informado reducción de la glucosa sanguínea en ayunas, incremento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la proteína C reactiva y disminución del peso corporal en pacientes diabéticos cuando utilizan altas dosis de aspirina.^{140,141} Más recientemente, un estudio publicado en Nature Medicine,

advierde que la obesidad y la resistencia a la insulina podrían revertirse mediante inmunoterapia.¹⁴²

La resistencia a la insulina que se observa en la evolución clínica del individuo obeso, también parece tener su origen en la inflamación inducida por endotoxemia.¹¹⁴ Se postula que el principal mecanismo por el que la inflamación puede interferir con la acción de la insulina involucra modificaciones postraduccionales de los sustratos moleculares del receptor de la insulina, particularmente fosforilación de los residuos de serina. El retículo endoplásmico (RE) es el principal sitio de la célula involucrado en la modificación postraduccional y maduración de las proteínas y junto al aparato de Golgi, transportación y liberación de proteínas en su conformación tridimensional funcionalmente activa. Bajo condiciones que se constituyen en estrés para este organelo se desata una respuesta denominada, respuesta de proteínas desenrolladas (UPR, siglas en inglés), que conduce a la formación de proteínas que no son activas o lo son parcialmente. Condiciones que pueden disparar esta respuesta incluyen el incremento de la síntesis de proteínas, inhibición de la glicosilación, desbalance de los niveles de calcio en el RE, privación de glucosa y energía, hipoxia, toxinas y patógenos o componentes asociados a patógenos. La obesidad, y la microbiota intestinal asociada a ella, manifiestan muchas de las condiciones que estresan el RE en los tejidos metabólicamente activos.¹⁴³

Pero, ¿por qué se acompaña la obesidad de resistencia a la insulina? Se sabe que las infecciones agudas también se manifiestan con una respuesta alterada de los tejidos periféricos a los efectos de la insulina y que en individuos diabéticos con sepsis de algún tipo, aún en ausencia de obesidad, resulta más difícil el control metabólico y las cifras de glicemia muestran incrementos más significativos. El SI, por sus funciones, está en permanente actividad y muchos factores de tipo proteico, entre otros, son producidos constantemente. Todo el sistema de señalizaciones y los procesos de proliferación/activación en la respuesta inmune consumen elevadas cantidades de energía provenientes, sobre todo, de la glucosa. Las células inmunes expresan diferentes patrones de transportadores de glucosa (GLUT, siglas en inglés). La estimulación *in vitro* con mitógenos o LPS incrementa las isoformas GLUT 1, 3 y 4, las que manifiestan una elevada afinidad por la glucosa. GLUT 4 es dependiente de insulina, pero no GLUT 1 ni GLUT 3. Se ha observado una considerable expresión de GLUT 1 en todos los tipos celulares posterior a estimulación. Esta puede ser la isoforma que asegura la provisión de glucosa para las necesidades metabólicas básicas, quedando el SI "libre", en cierta forma, del requerimiento de insulina para mantener su soporte energético.²⁷ Se ha informado, adicionalmente, que el incremento de la glucosa extracelular puede proteger a neutrófilos de la muerte por apoptosis y este efecto protector se correlaciona con la tasa de utilización de glucosa por la célula.¹⁴⁴ La apoptosis es un rasgo importante en la biología de los neutrófilos y la prevención de la muerte de neutrófilos por las altas concentraciones de glucosa podría ser vista como un efecto beneficioso, puesto que estas células son componentes claves en la inmunidad innata.²⁷ ¿Sería entonces la resistencia a la insulina un mecanismo que el organismo despliega para reservar los sustratos oxidables y ponerlos a disposición del SI? Es esta otra interrogante por responder.

Un panorama similar, aunque por vías diferentes, da explicación a la anemia que acompaña a las infecciones. El mecanismo en sí involucra a la hepcidina, principal regulador de la homeostasis del hierro en mamíferos.¹⁴⁵ La hepcidina es un péptido producido por el hígado y también por el tejido adiposo que funciona inhibiendo la transferencia de hierro desde la ferroportina a la transferrina, para evitar la sobrecarga de hierro en el organismo, puesto que éste no cuenta con mecanismos para su excreción. La expresión de hepcidina es inhibida cuando se depletan las reservas de hierro. Se ha propuesto que es vital para el hospedero privar a los

patógenos del suministro de hierro, con lo que se limitaría su multiplicación.^{146,147} El incremento en la expresión de hepcidina inhibe la absorción de hierro y como consecuencia se reducen sus concentraciones séricas. Las señalizaciones a través de los TLRs, la inflamación, los niveles incrementados de leptina y últimamente la UPR por estrés del RE son, hasta el presente, las vías que se proponen como inductoras del aumento de los niveles de hepcidina.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Coincidentemente estas mismas vías se manifiestan también en la obesidad.

¿Por qué el individuo obeso no detiene la ingestión de alimentos? Resistencia a la leptina en el sistema nervioso central

¿Por qué si la adiposidad, más allá de ciertos límites, resulta dañina para el organismo, el individuo obeso sigue ingiriendo alimentos? Existen mecanismos que normalmente participan en la regulación de la ingestión de alimentos y dentro de ellos, un grupo de factores estimulantes (orexígenos) unos, e inhibidores (anorexígenos) otros, del apetito. ¿Fallan estos mecanismos, o son regulados a favor de que el individuo se mantenga ingresando energía?

La leptina es uno de los factores anorexígenos más potentes. Es una hormona peptídica de 146 aminoácidos producida por estómago, hipófisis, hipotálamo, músculo esquelético, placenta; pero principalmente por el tejido adiposo. La leptina tiene un efecto directo sobre las neuronas del hipotálamo, pero también sobre otros tejidos fuera del Sistema Nervioso Central. Bajo sus efectos se inhiben las neuronas liberadoras de neuropéptido (NPY) y la proteína relacionada con el gen agoutí (AGRP) (orexígenas) y se estimulan las liberadoras de proopiomelanocortina y la hormona estimulante de melanocitos (a MSH) (anorexígenas). Es, en consecuencia, una señal aferente en el balance energético producida, sobre todo, por los adipocitos en respuesta a la acumulación de energía, bajo el control de la insulina y los glucocorticoides. Sus niveles circulantes se correlacionan con el porcentaje de grasa corporal y por lo tanto transmite información al hipotálamo sobre las reservas energéticas a largo plazo. La disminución de la leptina es interpretada por el hipotálamo como "desnutrición" y ello genera respuestas de adaptación que aumentan el apetito y reducen el gasto energético de reposo. El aumento de leptina reduce la curva de ingreso de alimentos y aumenta la actividad del sistema nervioso autónomo produciendo un aumento del gasto energético.¹⁵¹

Las concentraciones de leptina en suero se incrementan proporcionalmente al aumento de la grasa corporal, sin embargo, en obesos se ha documentado un estado de resistencia a sus efectos sobre el hipotálamo. Se postula que el estado de resistencia es consecuencia de un fallo en el transportador de leptina desde la sangre al interior del Sistema Nervioso Central, a través de la barrera hematoencefálica.^{152,153} Trabajos recientes informan sobre la expresión de TLRs en la mayoría de las células del SNC, incluidas las células fagocíticas de la glia (microglías), y que un estado inflamatorio de bajo grado, sobre todo en hipotálamo, podría ser subyacente a la no respuesta de los tejidos centrales a los estímulos anorexígenos.^{154,155} Un estudio en ratas ha mostrado que los ácidos grasos saturados de la dieta inducen una respuesta inflamatoria en hipotálamo a través de la activación de señalizaciones dependientes de TLR₄.¹⁵⁶ ¿Sería entonces la resistencia a las señales anorexígenas un mecanismo que el organismo emplea para que se mantenga el consumo de alimentos, sustento de las necesidades energéticas básicas del SI, y de esta forma hacer frente a señales de agresión que le llegan desde la microbiota intestinal?

No se ha documentado en individuos obesos resistencia a la leptina en los tejidos periféricos, por lo que el SI queda, adicionalmente, a merced de las elevadas concentraciones de leptina que modulan varias de sus funciones.¹⁵⁷ Leptina, además de sus efectos anorexígenos, estimula la proliferación de diferentes estirpes celulares, incluidas las células endoteliales, mejora la actividad fagocítica del sistema monocitos/macrófagos, regula el balance Th₁/Th₂ y sus correspondientes patrones de citoquinas, incrementa la producción de IL-2 e interferón- γ y reduce los niveles de IL-4, tiene además, propiedades antiapoptóticas y promueve la agregación plaquetaria.¹⁵⁸

Todos estos elementos podrían ser explicaciones perfectamente plausibles al hecho de que una persona con sobrepeso, a pesar de lo perjudicial de esta condición, no sea capaz de controlar su apetito a favor de reducir el ingreso de energía a su organismo.

CONCLUSIONES

En años recientes se han registrado importantes avances en la comprensión de los múltiples mecanismos involucrados en la génesis de la obesidad, sin embargo, no existen aún conclusiones sobre un factor en específico. Es más, probablemente nunca se llegue a identificar ese posible único factor. Por el contrario, las evidencias cada vez más se inclinan a apoyar la hipótesis de la multicausalidad en la obesidad. Las fuertes relaciones entre el tejido adiposo y el SI y más recientemente los hallazgos que asocian la obesidad con determinados patrones de microorganismos en el sistema digestivo, hacen de este un contexto en el cual podrían encontrarse respuestas a múltiples preguntas sobre los verdaderos orígenes de la obesidad.

La malnutrición previa a la concepción y el inadecuado aporte de nutrientes durante la vida intrauterina podrían condicionar modificaciones que alteren la funcionalidad del SI. Unido a ello, la insuficiente lactancia materna, la dieta occidental obesogénica con exceso de energía y deficiente en micronutrientes y la inactividad física contribuirían a la disfuncionalidad del SI y al predominio de una microbiota intestinal distorsionada, tal vez más "agresiva". El SI y la microbiota intestinal modulándose mutuamente y en estrecha interacción podrían conducir al estado inflamatorio crónico y de bajo grado, característico de la obesidad.

La resistencia a insulina y leptina y tal vez a otros factores anorexígenos podrían ser mecanismos protectores para sostener las funciones de defensa del SI. La proliferación del tejido adiposo y eventualmente obesidad, sobre todo visceral, podría ser interpretada como consecuencia de una respuesta del organismo ante el cúmulo de agresiones, potenciada por la resistencia central a estímulos anorexígenos.

En toda esta secuencia de eventos no es posible descartar que otros factores ambientales como la polución, aditivos alimentarios y exposición a químicos ambientales pudieran participar como adyuvantes. La carga genética de un individuo, podría adicionalmente interpretarse como factor predisponente amplificador de los restantes factores.

La obesidad seguirá siendo por décadas un problema para investigadores y clínicos, y ninguna esfera de la vida quedará excluida de su impacto. Su magnitud hoy se compara con los efectos del calentamiento global. Las dificultades para su solución radican en su multicausalidad, aun por ser totalmente esclarecida, pero sobre todo en el hecho de que, tal como ocurre con el SIDA, su génesis está indisolublemente

ligada a requerimientos básicos para la supervivencia de la especie, en este caso la alimentación.

No caben dudas de que modificaciones sostenidas en los estilos de vida, sin tener que renunciar necesariamente a las bondades de la modernidad, tendrían un impacto inmediato. Sin embargo, no siempre existe la disposición personal de asumir tales cambios o las condiciones medioambientales no son propicias para que estos cambios tengan lugar. Si las posibles soluciones hoy más cercanas son aún insuficientes, corresponde entonces a la investigación básica diseñar estrategias sobre la base de los conocimientos ya existentes y otros que aparecerán. Es este un terreno fértil para dicha empresa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caballero B. The global epidemic of obesity: An overview. *Epidemiol Rev.* 2007;29:1-5.
2. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007;29:49-61.
3. McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev.* 2007;29:29-48.
4. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity.* 2006;14(4):529-644.
5. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med.* 2007;357(4):370-9.
6. Tamburlini G, Cattaneo A. The spread of obesity in a social network. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1886.
7. Dhurandhar NV. Infectobesity: Obesity of infectious origin. *J Nutr.* 2001;131:2794S-97S.
8. Kolakowski N. The obesity virus? Researchers suggest viral infection may cause obesity. *DOC News.* 2005;2(1):13.
9. Desruisseaux MS, Nagajyothi, Trujillo ME, Tanowitz HB, Scherer PE. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infect and Immun.* 2007;75(3):1066-78.
10. Van Ginneken V, Sitnyakowsky L, Jeffery JE. Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Med Hypotheses.* 2009;72(4):383.
11. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes Res.* 1997;5(5):464-9.
12. Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Gislason T, Jögi R, Janson C. Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(5):381-6.

13. Toplak H, Wascher TC, Weber K, Lauermann T, Reisinger EC, Bahadori B, et al. Increased prevalence of serum IgA Chlamydia antibodies in obesity. *Acta Med Austriaca*. 1995;22(1-2):23-4.
14. Ekesbo R, Nilsson PM, Lindholm LH, Persson K, Wadström T. Combined seropositivity for *H. pylori* and *C. pneumoniae* is associated with age, obesity and social factors. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7(3):191-5.
15. Lajunen T, Vikatmaa P, Bloigu A, Ikonen T, Lepäntalo M, Pussinen PJ, et al. Chlamydial LPS and high-sensitivity CRP levels in serum are associated with an elevated body mass index in patients with cardiovascular disease. *Innate Immun*. 2008;14(6):375-82.
16. Pasarica M, Mashtalir N, McAllister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P, et al. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment, differentiation, and lipid accumulation in human adipose-derived stem cells. *Stem Cells*. 2008;26(4):969-78.
17. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007;22(Supl. 2):14-9.
18. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(12):6578-83.
19. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(5):431-8.
20. Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):81-5.
21. Kinross JM, von Roon AC, Holmes E, Darzi A, Nicholson JK. The human gut microbiome: Implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(4):396-403.
22. Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(1):4-10.
23. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-9.
24. Mai V. Dietary modification of the intestinal microbiota. *Nutr Rev*. 2004 Jun;62(6 Pt 1):235-42.
25. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes*. 2008;32(11):1720-4.
26. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obesity*. 2009;33(7):758-67.

27. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, et al. Feeding our immune system: Impact on metabolism. *Clin Dev Immunol.* 2008; 2008 February 25. doi: 10.1155/2008/639803.
28. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol.* 1984;28(9):975-86.
29. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acids profile. *Gut.* 2001;48(2):198-205.
30. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004;12(3):129-34.
31. Bjursell MK, Martens EC, Gordon JI. Functional genomic and metabolic studies of the adaptations of a prominent adult human gut symbiont, *Bacteroides thetaiotaomicron*, to the suckling period. *J Biol Chem.* 2006;281(47):36269-79.
32. Macpherson AJ, Slack E. The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(6):673-8.
33. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177.
34. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-4.
35. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):1035S-45S.
36. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr.* 1999;46:353-82.
37. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol.* 1982;15(2):189-203.
38. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118(2):511-21.
39. Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotizing enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(6):463-70.
40. Bettelheim KA, Bredon A, Faiers MC, O'Farrell SM, Shooter RA. The origin of O serotypes of *Escherichia coli* in babies after normal delivery. *J Hyg (Lond).* 1974;72(1):67-70.
41. Brook I, Barrett CT, Brinkman CR, Martin WJ, Finegold SM. Aerobic and anaerobic bacterial flora in the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prospective study. *Pediatrics.* 1979;63(3):451-5.

42. Lennox-King SM, O'Farrell SM, Bettelheim KA, Shooter RA. Colonization of caesarean section babies by *Escherichia coli*. *Infection*. 1976;4(3):134-8.
43. Lennox-King SM, O'Farrell SM, Bettelheim KA, Shooter RA. *Escherichia coli* isolated from babies delivered by caesarean section and their environment. *Infection*. 1976;4(3):139-45.
44. Lotz M, Gütle D, Walther S, Ménard S, Bogdan C, Hornef MW. Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. *J Exp Med*. 2006;203(4):973-84.
45. Bennet R, Nord CE. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. *Infection*. 1987;15(5):332-6.
46. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.
47. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development of differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics*. 1983;72(3):317-21.
48. Bullen CL, Tearle PV, Willis AT. Bifidobacteria in the intestinal tract of infants: an in-vivo study. *J Med Microbiol*. 1976;9(3):325-33.
49. Maendar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate*. 1996;69(1):30-5.
50. Fujita K, Kakuya F, Ito S. Vitamin K1 and K2 status in faecal flora in breast fed and formula fed 1-month-old infants. *Eur J Pediatr*. 1993;152(10):852-5.
51. Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in fecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;243(1):141-7.
52. Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect*. 2001;3(12):1021-35.
53. Labeta MO, Vidal K, Nores JE, Arias M, Vita N, Morgan BP, et al. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD 14. *J Exp Med*. 2000;191(10):1807-12.
54. LeBouder E, Rey-Nores JE, Rushmere NK, Grigorov M, Lawn SD, Affolter M, et al. Soluble forms of Toll like receptor (TLR) 2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast-milk. *J Immunol*. 2003;171(2):6680-9.
55. LeBouder E, Rey-Nores JE, Raby AC, Affolter M, Vidal K, Thornton CA, et al. Modulation of neonatal microbial recognition: TLR-mediated innate immune responses are specifically and differentially modulated by human milk. *J Immunol*. 2006;176(6):3742-52.

56. Laitinen K, Hoppu U, Hämäläinen M, Linderborg K, Moilanen E, Isolauri E. Breast milk fatty acids may link innate and adaptive immune regulation: analysis of soluble CD14, prostaglandin E2, and fatty acids. *Pediatr Res*. 2006;59(5):723-7.
57. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
58. Gaurner F. Papel de la flora intestinal en la salud y la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007;(Supl 2):14-19.
59. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65(11):4799-807.
60. Werner T, Haller D. Intestinal epithelial cell signalling and chronic inflammation: From the proteome to specific molecular mechanisms. *Mutat Res*. 2007;622(1-2):42-57.
61. Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Sem Immunol*. 2007;19(2):106-15.
62. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Sem Immunol*. 2007;19(2):70-83.
63. Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol*. 2008;1(1):31-7.
64. Schenk M, Mueller C. Adaptations of intestinal macrophages to an antigen-rich environment. *Sem Immunol*. 2007;19(2):84-93.
65. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2(4):361-7.
66. Kidd P. Th1/Th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*. 2003;8(3):223-46.
67. Janeway CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*. 1992;13(1):11-6.
68. Raetz CR. Biochemistry of endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 1990;59:129-70.
69. Kitchens RL, Ulevitch RJ, Munford RS. Lipopolysaccharide (LPS) partial structures inhibit responses to LPS in a human macrophage cell line without inhibiting LPS uptake by a CD14-mediated pathway. *J Exp Med*. 1992;176(2):485-94.
70. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Mol Cells*. 2006;21(2):174-85.

71. Sanz Y, Santacruz A, De Palma G. Insights into the role of gut microbes in obesity. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2008; Article ID 829101, 9 pages doi:10.1155/2008/829101.
72. Sanders VM. Epigenetic regulation of Th1 and Th2 cell development. *Brain Behav Immun*. 2006;20(4):317-24.
73. Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(Suppl 3):S60-S64.
74. Suzuki K, Ha S, Tsuji M, Fagarasan S. Intestinal IgA synthesis: A primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut. *Semin Immunol*. 2007;19(2):127-35.
75. Cerutti A. Location, location, location: B-cell differentiation in the gut lamina propria. *Nature*. 2007;1(1):8-10.
76. Cerutti A, Rescigno M. The Biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity*. 2008;28(6):740-50.
77. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*. 2008;1(1):11-22.
78. Yanagibashi T, Hosono A, Oyama A, Tsuda M, Hachimura S, Takahashi Y, et al. Bacteroides induce higher IgA production than Lactobacillus by increasing activation-induced cytidine deaminase expression in B cells in murine Peyer's patches. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73(2):372-7.
79. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-9.
80. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
81. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9.
82. Alvarez-Llamas G, Szalowska E, de Vries MP, Weening D, Landman K, Hoek A, et al. Characterization of the human visceral adipose tissue secretome. *Mol Cell Proteomics*. 2007;6(4):589-600.
83. Fain JN, Madan AK, Hiler MLI, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-82.
84. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, Segafredo C, Nibbelink M, André M, et al. Adipose tissues as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity. *FEBS Lett*. 2005;579(17):3487-92.
85. Pond CM, Mattacks CA. Interactions between adipose tissue around lymph nodes and lymphoid cells in vitro. *J Lipid Res*. 1995;36(10):2219-31.
86. Matarese G, La Cava A. The intricate interface between immune system and metabolism. *Trends Immunol*. 2004;25(4):193-200.

87. Pond CM, Mattacks CA. In vivo evidence for the involvement of the adipose tissue surrounding lymph nodes in immune responses. *Immunol Lett.* 1998;63(3):159-67.
88. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001;294(5548):1871-5.
89. Balamuth F, Leitenberg D, Unternaehrer J, Mellman I, Bottomly K. Distinct patterns of membrane microdomain partitioning in Th1 and Th2 cells. *Immunity.* 2001;15(5):729-38.
90. Mattacks CA, Sadler D, Pond, CM. The effects of dietary lipids on dendritic cells in perinodal adipose tissue during chronic mild inflammation. *Br J Nutr.* 2004;91(6):883-92.
91. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Pénicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9850-5.
92. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1785-88.
93. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-1808.
94. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Rev Immunol.* 2003;3(1):23-35.
95. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature.* 2008;454(7203):470-7.
96. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(8):631-4.
97. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(31):11070-5.
98. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(4):1073-8.
99. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3(4):213-23.
100. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JL. Molecular analysis of comensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001;291(5505):881-4.
101. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718-23.

102. Bäckhed F, Manchester JK, Clay F, Jeffrey I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(3):979-84.
103. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M, Urdí J. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):123-9.
104. Conway de Macrio E, Macario AJ. Metanogenic archaea in health and disease: A novel paradigm of microbial pathogenesis. *Int J Med Microbiol*. 2009;299(2):99-108.
105. Liepke C, Adermann K, Raida M, Mägert HJ, Forssmann WG, Zucht HD. Human milk provides peptides highly stimulating the growth of bifidobacteria. *Eur J Biochem*. 2002;269(2):712-8.
106. Agras WS, Kraemer HC, Berkowitz RI, Hammer LD. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age. *J Pediatr*. 1990;116(5):805-9.
107. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 1999;319(7203):147-50.
108. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001;285(19):2461-7.
109. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA*. 2001;285(19):2453-60.
110. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon GI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
111. Tilg T, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1476-83.
112. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck A, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
113. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;58(8):1091-103.
114. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
115. Gosden RG, Feinberg AP. Genetics and epigenetics-nature's pen-and-pencil Set. *N Engl J Med*. 2007;356(7):731-3.

116. Institute of Medicine (IOM). *Nutrigenomics and beyond: Informing the future*. Washington, DC: The National Academies Press; 2007.
117. Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, Morison IM. Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease? *Pediatr Res*. 2007;61(5):68R-75R.
118. Zeisel SH. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1488S-93S.
119. Smith NH, Ozanne SE. Intrauterine origins of metabolic disease. *Rev Gynecol Perinatal Practice*. 2006;6:211-7.
120. Haemer MA, Huang TT, Daniels SR. The effect of neurohormonal factors, epigenetic factors, and gut microbiota on risk of obesity. *Prev Chronic Dis*. 2009;6(3):A96.
121. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr*. 2005;135:1382-6.
122. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, et al. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(31):12796-800.
123. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. *Int J Obes*. 2008;32(Suppl 7):S62-71.
124. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1119-28.
125. Maret W, Sandstead HH. Possible roles of zinc nutrition in the fetal origins of disease. *Exp Gerontol*. 2008;43(5):378-81.
126. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: A new frontier of human biology. *DNA Res*. 2009;16(1):1-12.
127. Symonds ME, Stephenson T, Gardner DS, Budge H. Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows. *Reprod Fertil Dev*. 2007;19(1):53-63.
128. Merlot E, Couret D, Otten W. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity. *Brain Behav Immun*. 2008;22(1):42-51.
129. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes*. 2008;32(Suppl 7):S83-92.
130. Crepaldi G, Maggi S. El síndrome metabólico: contexto histórico. *Diabetes Voice*. 2006;51:8-10.

131. Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. *Obesity*. 2009;17(Suppl 3):S27-33.
132. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(5):560-77.
133. Schelbert KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care*. 2009 Jun;36(2):271-85.
134. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1023-33.
135. Saillan-Barreau C, Cousin B, André M, Villena P, Casteilla L, Pénicaud L. Human adipose cells as candidates in defense and tissue remodeling phenomena. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(3):502-5.
136. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet*. 2002;359(9314):1311-2.
137. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, Alexander ND, Weatherall DJ, Wambua S, et al. An immune basis for malaria protection by the Sickle Cell trait. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e128.
138. Fontana L, Eagon C, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
139. Erridge C. The roles of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(2):52-6.
140. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1321-6.
141. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science*. 2001;293(5535):1673-7.
142. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009;15(8):921-31.
143. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int J Obes*. 2008;32(Suppl 7):S52-4.
144. Healy DA, Watson RWG, Newsholme P. Glucose, but not glutamine, protects against spontaneous and anti-Fas antibody-induced apoptosis in human neutrophils. *Clin Sci*. 2002;103(2):179-89.
145. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr*. 2007;137(11):2366-70.

146. Lynch S. Iron metabolism. In: Kraemer K, Zimmermann MB, editors. Nutritional Anemia. Basel: SIGHT AND LIFE Press;2007. p. 59-76.
147. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1251-3.
148. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood.* 2006;107(9):3727-32.
149. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-6.
150. De Domenico I, Kaplan J. A new wrinkle in the fold: hepcidin links inflammation to the unfolded protein response. *Cell Metab.* 2009;10(4):245-6.
151. Sánchez JC. Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Médica.* 2005;36(1):50-9.
152. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell.* 2004;116(2):337-50.
153. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70.
154. Kielian T. Toll-Like Receptors in Central Nervous System Glial inflammation and homeostasis. *J Neurosci Res.* 2006;83(5):711-30.
155. Wisse BE, Schwartz MW. Does hypothalamic inflammation cause obesity? *Cell Metab.* 2009;10(4):241-2.
156. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signalling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009 Jan14;29(2):359-70.
157. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2792-800.
158. Fantuzzi G, Faggioni F. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46.

Recibido: 20 de mayo de 2010.

Aprobado: 2 de junio de 2010.

Dr. *Vladimir Ruiz Álvarez*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana, Cuba. Correo electrónico: vladimirruiz@infomed.sld.cu