




Obesidad: genética e inmunopatogénesis

Obesity: genetics and immunopathogenesis

Enelis Reyes-Reyes^{1,2}, Carmen Rosa Valenciano-Rodríguez^{1,2}, Lisset del Carmen Romero-Portelles^{1,2}

¹Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Departamento Provincial de Genética Médica. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas. Cuba.

Recibido: 24 de marzo de 2023

Aprobado: 9 de junio de 2023



RESUMEN

Fundamento: a la variabilidad del peso corporal en individuos obesos o con sobrepesos se le pueden atribuir factores genéticos. Existe una clasificación genética de la obesidad según estos factores y en todos ellos se evidencia una compleja interacción entre células del sistema inmune innato y adaptativo, con desbalance y alteraciones en la homeostasis y control de la inflamación del tejido adiposo.

Objetivo: profundizar en el origen genético y en la inmunopatogenia de la obesidad, según la literatura científica actualizada.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica, en los idiomas inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon las palabras clave: obesidad, factores genéticos, sistema inmune, inmunopatogénesis.

Resultados: se detallan las obesidades monogénicas, sindrómicas y poligénicas, genes y factores genéticos, la interacción entre genética y epigenética, ambiente y microambiente, así como los principales mecanismos patogénicos inmunológicos involucrados. La obesidad es predominantemente de origen multifactorial, donde factores genéticos son componentes esenciales en la génesis. En su patogenia, se implica un desbalance inmune a predominio proinflamatorio, que deriva en una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva.

Conclusiones: se elaboró un artículo de revisión con contenidos acerca del origen genético y la inmunopatogenia de la obesidad.

Palabras clave: OBESIDAD; FACTORES GENÉTICOS; SISTEMA INMUNE E INMUNOPATOGÉNESIS.

Descriptor: OBESIDAD; GENÉTICA MÉDICA; SISTEMA INMUNOLÓGICO.

ABSTRACT

Background: variability of body weight in obese or overweight individuals can be attributed to genetic factors. There is a genetic classification of obesity according to these factors and in all of them there is evidence of a complex interaction between cells of the innate and adaptive immune system, with imbalances and alterations in homeostasis and control of inflammation of adipose tissue.

Objective: to deepen into the genetic origin and immunopathogenesis of obesity, according to the updated scientific literature.

Methods: a bibliographic review was carried out, in English and Spanish, through PubMed website and Google Scholar. The keywords used were: obesity, genetic factors, immune system, immunopathogenesis.

Results: monogenic, syndromic and polygenic obesities, genes and genetic factors, the interaction between genetics and epigenetics, environment and microenvironment, as well as the main immunological pathogenic mechanisms involved are detailed. Obesity is predominantly of multifactorial origin, where genetic factors are essential components in genesis. In its pathogenesis, it involves an immune imbalance to proinflammatory predominance, which results in a chronic and progressive inflammatory disease.

Conclusions: a review article was published with contents on the genetic origin and immunopathogenesis of obesity.

Keywords: OBESITY; GENETIC FACTORS; IMMUNE SYSTEM AND IMMUNOPATHOGENESIS.

Descriptors: OBESITY; GENETICS, MEDICAL; IMMUNE SYSTEM.

Translated into English by:
Julio César Salazar Ramírez



Citar como: Reyes-Reyes E, Rodríguez-Valenciano CR, Romero-Portelles LdC. Obesidad: genética e inmunopatogénesis. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2023; 48: e3338. Disponible en: <https://revzoolmarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3338>.

INTRODUCCIÓN

La obesidad como enfermedad tiene proporción epidémica. Se proyecta que para el 2030 entre el 40 y el 80 % de la población mundial estará entre las categorías de sobrepeso u obesa, considerándose un problema mayor de la salud pública de cualquier país. ⁽¹⁾

A la par que esta enfermedad incrementa su prevalencia, aparece de forma simultánea un grupo de enfermedades crónicas no transmisibles, que tienen como característica un comienzo clínico a edades más tempranas y una evolución más tórpida. Dentro de estas enfermedades se encuentran la diabetes tipo 2, la dislipemia, hipertensión, enfermedad coronaria y cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, nefropatías, colelitiasis, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de apnea del sueño, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas. De igual manera se han descrito una mayor susceptibilidad a padecer algunos tipos de enfermedades oncoproliferativas e infecciones, así como un incremento de los trastornos de la cicatrización posquirúrgica. ^(2,3)

Se ha reconocido que en la obesidad, a nivel del tejido adiposo (TA) corporal, se produce acumulación de energía en forma de triglicéridos, con aumento en el tamaño y número de los adipocitos y al mismo tiempo un cambio en el número y tipo de células del sistema inmune (SI), principalmente relacionado con los monocitos y granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) así como subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T atípicos de tipo NK, linfocitos T y B), en una dinámica interacción entre las células del SI innato y del adaptativo, de manera que el equilibrio que se alcance entre estas células inmunes se invocan en el logro de la homeostasis y en el control de la inflamación a ese nivel. Se genera una inflamación sistémica de bajo grado cuando esta homeostasis se pierde, por tal razón la obesidad es evaluada como un estado inflamatorio crónico. ^(2,4,5)

Hasta hace poco tiempo, la obesidad se contemplaba de manera simple al considerar como mecanismo causal un aumento de la ingesta, por encima de las necesidades corporales, asociado o no a una actividad física inadecuada; en estos casos, la mayor energía ingerida que sobrepasa la requerida por el organismo, lleva a la alteración del balance energético. Sin embargo, nuevos estudios sobre el tema han sugerido un papel a los factores genéticos, considerando que hasta el 70 % de la variabilidad del peso corporal se puede atribuir a esta causa. ⁽³⁾

Profundizar en el origen genético y en la inmunopatogenia ha sido el objetivo de esta revisión bibliográfica, que proporcione elementos teóricos a profesionales de la salud y estudiantes en formación, para una mejor comprensión de la enfermedad y que aporte las herramientas de intervención preventiva, curativa y rehabilitadoras oportunas.

La revisión bibliográfica se realizó en los idiomas inglés y español, utilizando como fuente principal de

información la base de datos PubMed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon las palabras clave: obesidad, factores genéticos, sistema inmune, inmunopatogénesis. Finalmente, este informe en forma de artículo de revisión, consta de 25 referencias bibliográficas, con el 72 y 44 % de los últimos cinco y tres años respectivamente.

DESARROLLO

Muchas investigaciones han defendido la importancia de la genética en el origen de la obesidad, más de una teoría ha sido expuesta por la comunidad científica, basadas en estudios antropológicos y evidencias epidemiológicas, pudiendo mencionarse la hipótesis de *Thrifty Genotype* o genotipo ahorrativo de 1962, que expone que las variaciones genéticas son el resultado de una mayor capacidad para almacenar energía en forma de grasa para tiempos de pocos alimentos, siendo esto, parte de una ventaja evolutiva. Existe una segunda hipótesis, que aparece en el 2007, denominada *Predator Release*, que se traduce como libre de la depredación, que defiende el incremento del peso en el ser humano en la era paleolítica con el descubrimiento del fuego, que les ayudó a escapar de los depredadores, con una reducción del gasto energético que el huir de estos les provocaba, además el fuego les facilitó al mismo tiempo cocinar los alimentos, con un mayor incremento de su absorción. Esta última teoría sugiere que el papel de la genética en la capacidad del cuerpo para bajar y subir de peso ha sido suprimido y perdido a lo largo de los milenios de la evolución. ⁽⁶⁾

Acorde a la genética, la obesidad es clasificada en monogénica, cuando se comprueba que genes mutados son responsables de la obesidad; si el gen afectado no sólo es responsable de la obesidad, sino que al unísono aparecen otras afectaciones como dismorfias, trastornos cognitivos, anormalidades en órganos específicos, hiperfagias y alteraciones hipotalámicas, son consideradas sindrómica. Existe además la clasificación como poligénicas, también llamada común o multifactorial, las cuales representan el 95 % de los casos. ^(6,7)

Obesidad monogénica: ocurre a partir de mutaciones en genes relacionados al sistema hipotalámico de control de balance energético, como el sistema leptina-melanocortina. Estas mutaciones provocan una alteración en la concentración y actividad de hormonas, receptores y enzimas, caracterizada clínicamente por hiperfagia y alteraciones endocrinas, fundamentalmente de tiroides y gónadas. Ejemplo de estas mutaciones está en los genes de la leptina, genes del receptor de leptina, de la propimelanocortina, del receptor 4 de la melanocortina (MC4R) y de la convertasa de la propeptin tipo subtilisina/hexina1 (PCSK1). ^(6,8)

En el cromosoma 7q-31,3 con 650 kb, se encuentra ubicado el gen de la leptina, con 3 exones separados y 2 intrones. En un inicio se consideró que la causa directa de la obesidad o sobrepeso ya se había

encontrado con su descubrimiento, sin embargo, las mutaciones defectivas en este gen son muy poco frecuentes, de hecho, en estos casos, solucionable la situación de salud por terapia de remplazo. Además, el hecho de encontrar niveles de leptina por encima de su valor normal en pacientes obesos sin haber mutaciones del gen y sin que se cumplieran sus funciones fisiológicas en el organismo, llevó a reconsiderar que la causa podría estar dada por un proceso de resistencia a la leptina. ⁽⁷⁾

Obesidad sindrómica: existen más de 100 síndromes asociados a la obesidad, entre ellos los más conocidos: Prader Willi, con una microdelección del segmento 15q11-q13 de origen paterno, disomia maternal, defecto por impronta genética o traslocación; el síndrome Bardet Bledl, en el cual hay implicado 12 genes (BBS1-12), el frágil X, asociado al cromosoma X (Xq 27.3) y la osteodistrofia hereditaria de Albright (20q13.2), entre otros. ⁽⁹⁾

Obesidad poligénica: la más frecuente de todas es multifactorial, no depende sólo de los genes, sino de la existencia de un ambiente favorable, conocido también como estilo de vida obesogénico, entre ellos, la sobrealimentación, el sedentarismo y el estrés. Se han determinado varios genes en el control del apetito, como NPY, POMC, MC4R, genes en la regulación de la maquinaria celular (FTO, DRD2, etc), genes del metabolismo de los lípidos (PPAR, APOE, PLIN, etc.), genes de la señal de la insulina (IRS, etc) y genes que participan en la inflamación (ADIPOQ, IL6, RETN, ACE, etc). ^(8,9) El amplio estudio del genoma ha aportado que, en relación con esta obesidad, es más importante determinar regiones genómicas que genes específicos.

Por otra parte, otros estudios sugieren que el desarrollo de la obesidad debe tener su origen en etapas tempranas de la vida, durante el periodo fetal, acorde a esto, un mecanismo de programación debe ser activado durante el periodo fetal por muchos factores, entre ellos nutricionales, hormonales, físicos y psicológicos, que deben modelar la fisiopatología de esta entidad.

Se debe considerar la epigenética, fenómeno que explica los cambios que ocurren en el ADN, que no modifican la secuencia de las bases nitrogenadas, pero que pueden interferir en la expresión de genes a través de mecanismos de metilación del ADN, modificación de histonas y silenciamientos de genes; como mecanismo invocado en la génesis de la obesidad. ⁽⁶⁾ La epigenética (epi, palabra griega que significa encima o sobre un gen), ha sido comparada con la ortografía del genoma o los genes, que hace se expresen o lean de manera diferenciada. Los mecanismos epigenéticos son heredables, pero pueden ser reversibles, a diferencia de una alteración secuencial específica de ADN.

El ambiente uterino y el aporte de nutrientes en los 1000 días (desde la concepción hasta el segundo año de vida) modulan la expresión de los genes implicados en la regulación del apetito y la saciedad, los relacionados con la sensibilidad a la insulina y

otros, que son responsables de variar el riesgo a desarrollar la obesidad y otras enfermedades metabólicas; sin duda, es la obesidad materna un factor que influye en ese ambiente uterino, que altera la regulación del apetito, la saciedad y el funcionamiento durante el primer trimestre del embarazo; de igual manera hay estudios que demuestran que hiperglicemias maternas alteran la metilación del ADN de genes de leptina y adiponectina y otros implicados en la obesidad. En el caso de la leptina, se ha descrito su participación en el desarrollo de la vía de la saciedad en el feto, tanto la sintetizada por el TA como la sintetizada por la placenta, aunque se acota que la desregulación debe resultar en ambas condiciones nutricionales, deficiencias o excesos de grasas, pero no discutible como elemento causal asociado al fenotipo obeso en humanos. ⁽⁶⁾

El hecho de que, no todos los individuos que se exponen al mismo ambiente nutricional relacionado con la obesidad y con una actividad física inadecuada desarrollan la enfermedad, o de desarrollarla aparece con fenotipos clínicos diferentes, refuerza el criterio que, similar a otras enfermedades genéticas comunes, los factores exógenos actúan sobre la información genética propia de cada individuo, lo cual explicaría, al menos en parte, la heredabilidad familiar de la obesidad. Se conoce en estudios familiares un índice de heredabilidad para el sobrepeso y obesidad en un rango de 50 a 75 %; es decir, la base genética determina la susceptibilidad, pero son los estímulos ambientales los que determinan el desarrollo de la enfermedad. Pero como consenso es bueno declarar que es la relación entre genética y epigenética, entre el ambiente y el microambiente, los factores decisivos para el desarrollo de la obesidad. ^(10,11)

Independientemente del origen genético de la obesidad, en esta se producen cambios inmunológicos, descritos como una compleja interacción entre células de la inmunidad innata y adaptativa, alteración de la homeostasis y el control de la inflamación a nivel del tejido adiposo.

En este fenómeno se describe la infiltración del TA visceral por células del sistema inmune debido al aumento de su supervivencia y proliferación, así como una quimiotaxis defectuosa producida por mayor reclutamiento hacia este tejido y menor retorno de estas células hacia la sangre periférica, lo cual asociado al menor número de células T helper tipo 2, macrófagos M2 y células T reguladoras crea un microambiente inflamatorio local de bajo grado. ^(2,4,5,12)

Estaremos profundizando sobre los mecanismos inmune, involucrados en este microambiente inflamatorio. Partimos del tejido adiposo, de su papel fisiológico en el almacenamiento energético en forma de triglicéridos y evaluando además, su función endocrina como productor de hormonas y otras moléculas con diversas funciones homeostáticas.

Una de estas moléculas es la leptina, anteriormente referida en este artículo, la cual pertenece a la familia de las citocinas, moléculas pleotrópicas del SI. La leptina es similar en la estructura a la IL-5, IL-6 e IL-15, y en su función no sólo se implica en el equilibrio energético, sino también en la regulación de la función inmune. ⁽³⁾ La palabra leptina significa delgado, según su origen griego (leptos), en sangre su concentración varía según el ritmo circadiano, que a su vez está en relación con la regulación de la cantidad de insulina y de otras hormonas. ⁽¹³⁾

Como se comentó anteriormente, la sospecha de que el déficit de leptina fuera la causa de la patogénesis de la obesidad ya fue cuestionada, por la baja prevalencia de las mutaciones de este gen, sin embargo, en la mayor parte de los pacientes con obesidad se ha encontrado niveles de leptina elevados, en estos casos no hay déficit de producción, se ha verificado que existen dificultades en la transportación desde la sangre al interior del sistema nervioso central, a través de la barrera hematoencefálica, también se ha considerado una resistencia periférica a la leptina.

La leptina a nivel cerebral involucra un grupo de mediadores químicos, entre ellos el neuropéptido, la hormona estimulante de melanocitos, el neupéptido *Agouti related protein*, la hormona liberadora de corticotropina y la colecistoquinina en su función reguladora del apetito. De igual manera a nivel del núcleo ventromedial y del núcleo arqueado del hipotálamo, regula la actividad neuronal, donde inhibe el hambre y la ingestión de comida y al mismo tiempo incrementa el metabolismo basal, la oxidación de ácidos grasos, así como la regulación de la función de las células β del páncreas. ^(13,14)

Existe un paralelismo directo entre concentraciones plasmáticas de leptina y masa grasa, sus valores fluctúan entre 1-15 ng/mL en personas normopeso, mientras que es mayor a 30 e incluso con valores superiores en personas con elevado índice de masa corporal (IMC). El sexo femenino tiene concentraciones hasta tres veces superiores a la del sexo masculino. ^(3,13)

La leptina, forma un vínculo de unión entre las células inmunes adaptativas como los linfocitos Th-1 y su respuesta pro-inflamatoria (IL-2, IFN- γ) con el estado nutricional y el equilibrio energético. Estimula la activación de linfocitos a agentes mitógenos, inhibe la producción de linfocitos T de memoria e incrementa la producción de linfocitos B. ^(3,15) La vía leptina- melanocortina ha sido invocada tanto en obesidad de tipo monogénica como en las poligénicas.

Otra molécula del TA, la adiponectina, se le atribuye una función antagonista en la patogénesis de la obesidad, es de naturaleza proteica con 244 aminoácidos y 30 kDa (conocida como Acrp30, AdipoQ, apM1 o GBP-28), codificada por el gen Adipo Q (gen reconocido del grupo de genes inflamatorio de la obesidad poligénica), ubicado en la posición 3q27 con tres exones; su nivel plasmático es alto, de 3 a 20 μ g/mL y depende de distintos factores; pero

en el individuo obeso se ha observado que es menor en comparación con individuos delgados. ⁽¹⁶⁾

La adiponectina se expresa en concentraciones elevadas en adipocitos funcionales y se regula negativamente en adipocitos disfuncionales, los cuales se relacionan con la obesidad; su síntesis y liberación es impedida por mediadores proinflamatorios como las citoquinas TNF e IL-6, de igual manera por hipoxia y estrés oxidativo. Una reducción de los niveles de adiponectina es un predictor de mortalidad cardiovascular, desarrollo de diabetes tipo 2, anormalidades metabólicas, calcificaciones de la arteria coronaria e infarto. (16-18)

Otra de las citocinas pro-inflamatorias con mayor secreción durante la obesidad es el TNF- α , producida por monocitos y macrófagos principalmente. Esta citocina está asociada a los mecanismos inmunopatogénicos de la obesidad, se significa su alta expresión en el TA de los obesos y sobrepesos y en correspondencia sus altas concentraciones séricas. ⁽⁹⁾

Estas altas concentraciones de TNF- α favorecen a la resistencia a la insulina, de lo cual se deriva que sus receptores (receptor de la fosforilación, receptor del sustrato de insulina IRS-1), expresados en músculo y TA queden inhibidos. ^(9,19)

El TNF- α al actuar sobre monocitos, macrófagos y otras células del TA, promueve la expresión de otras citocinas pro-inflamatorias, pero también aquellas citocinas con efecto en la coagulación que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis; por otra parte estimula la expresión de la E-selectina e ICAM-1 (moléculas de adhesión), con importante rol en la formación de placas ateromatosas en células endoteliales y vasculares, mecanismo que explica la asociación de la obesidad con comorbilidades vasculares. ⁽⁹⁾

A partir de los receptores extracelulares del TNF (TNFR-1 y TNFR-2) se le atribuye un papel ambivalente en las enfermedades relacionadas con la obesidad, de tal manera el TNFR-1 está relacionada con un efecto pro-apoptótico y pro-inflamatorio, mientras que TNFR-2 está relacionado con la reparación celular y angiogénesis. ⁽¹³⁾

El estado proinflamatorio generalizado es una característica distintiva en el individuo obeso, no sólo acompañado por alteraciones moleculares, sino también por modificaciones celulares, como el aumento en el número y migración de macrófagos hacia el TA, fenómeno relacionado con el proceso inflamatorio sistémico, así como con la resistencia a la insulina. Existen dos fenotipos celulares del macrófago, relacionado con el perfil de secreción de citocinas; en el paciente obeso aparece el tipo M-1 con sus citocinas, a diferencia de las personas delgadas que secretan proteínas del fenotipo alternativo o el tipo M-2. ^(9,11,20) En el perfil de citocinas del macrófago M1 predominan las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α).

A nivel molecular se han implicado la activación de JNK y el NF-KB, consideradas las vías más

significativas en elevar la síntesis de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y mediadores quimiotácticos; todos asociados en provocar infiltración de monocitos en el tejido adiposo y su diferenciación a macrófagos M1. Una vez activada estas vías moleculares se inician la transcripción de genes proinflamatorios y la inhibición de la vía de señales de la insulina.⁽⁹⁾

Se invoca el papel de otras células, los linfocitos T CD4+, polarizado a su perfil TCD 4+ Th-1, que contribuye al fenotipo M-1 de los macrófagos. Este fenotipo del macrófago produce citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-6, IL-12 y especies reactivas de oxígeno, responsable de la fibrosis del tejido adiposo y de la respuesta inmune local; mientras los macrófagos del tipo M-2 (regulado por el perfil TCD4+ Th-2) participan en la homeostasia del TA y contribuye a una mayor sensibilidad a la insulina; los M-2 expresan citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10), receptor antagonista de IL-1, responsable de mantener esa sensibilidad a la insulina.^(4,13)

Además de los macrófagos, principalmente M1 y linfocitos T CD4 Th1, actúan otras células en este proceso inflamatorio (linfocitos T CD8, linfocitos B y granulocitos, entre otros). Estas células en su fase activadas secretan citocinas (TNF- α , INF- γ , IL-6), que son mediadores amplificadores de la respuesta inmunológica inflamatoria.⁽⁴⁾

Otro elemento inmunológico muy discutido ha sido el papel de la microbiota, mecanismo innato de defensa; varios estudios han demostrado su relación a través de diversos mecanismos, como el control de la permeabilidad e inflamación intestinal, la inhibición del factor de adiposidad inducido por ayuno, la alteración en el metabolismo del ácido

biliar y la liberación de hormonas intestinales, todos ellos incrementan la habilidad del tubo digestivo para extraer energía de la dieta y para regular el apetito, además de provocar modificaciones en el comportamiento alimentario, con el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas con el consecuente desarrollo de disbiosis y una menor diversidad genética de la microbiota intestinal.

Una de las investigaciones realizadas demostró la mediación de los receptores *Toll Like* (receptores de la inmunidad innata) en la inflamación a nivel intestinal relacionado con la patogénesis de la obesidad. Los TLR4 reconocen lipopolisacáridos en las bacterias gramnegativas, mientras los TLR5 lo reconocen en bacterias flageladas, activando al sistema inmune innato a nivel del intestino.⁽¹¹⁾

La combinación de la disbiosis y la disfunción de la barrera intestinal, con la traslocación bacteriana e inflamación por todos los mecanismos anteriormente referidos, a partir de la activación generada por microorganismos y receptores inmunes, desencadenan cascada inflamatoria con participación de metabolitos activos como el etanol y el estrés oxidativo, formando parte de la patogénesis de la obesidad.^(11,21-25)

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad predominantemente de origen multifactorial, donde los factores genéticos son componentes esenciales en la génesis, proporcionada por la interacción entre genética y epigenética, ambiente y microambiente. En su patogenia, se implica un desbalance inmune a predominio proinflamatorio, que deriva en una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:


1. Olson G. Obesity and implications for future generations American. Journal of Obstetrics & Gynecology [revista en internet]. 2012 [citado 4 de octubre 2022]; 206(3): 255-257. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.005>.
2. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity [revista en internet]. 2021 [citado 4 de octubre 2022]; 55(1): 31-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.
3. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM. Obesidad y sistema inmune. Nutr. Hosp. [revista en internet]. 2004 [citado 4 de octubre 2022]; 19(6): 319-324. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3504.pdf>.
4. Rodríguez López CP, González Torres MC, Aguilar Salinas CA, Nájera Medina O. Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. Invest. Clín. [revista en internet]. 2017 [citado 4 de octubre 2022]; 58(2): 175-196. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/ic/v58n2/art08.pdf>.
5. Park CS, Shastri N. The Role of T Cells in Obesity-Associated Inflammation and Metabolic Disease. Immune. Netw. [revista en internet]. 2022 [citado 4 de octubre 2022]; 22(1): e13. Disponible en: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e13>.
6. Pinto RM, Steinmetz LDS, Barbosa JMG, Mendes AFCDS, Curado MP, da Cruz AP. The role of genetics in the pathophysiology of obesity: A systematic review. Obes. Res. Open. J. [revista en internet]. 2019 [citado 4 de octubre 2022]; 6(1): 11-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17140/OROJ-6-137>.
7. Quiroga-de Michelena MI. Obesidad y genética. An. Fac. med. [revista en internet]. 2017 [citado 4 de octubre 2022]; 78(2): 192-195. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13216>.


8. Pigeyre M, Meyre D. Monogenic obesity. En: FreemarkMS,ed. Pediatric Obesity Etiology, Pathogenesis and Treatment. [en línea] 2nd ed. New York, USA: Humana Press; 2018 [citado 5 de septiembre 2022]. p. 135-152. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-68192-4>.
9. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Physiology* [revista en internet]. 2020 [citado 5 de septiembre 2022]; 10: 1607. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.0160>.
10. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev. chil. Nutr.* [revista en internet]. 2017 [citado 5 de septiembre 2022]; 44(3): 226-233. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>.
11. Lin X and Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*. [revista en internet]. 2021 [citado 5 de septiembre 2022]; 12: 706978. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
12. Malo-Castillo J, Ludeña-Meléndez V, Luján-Benites M, Jimenez-Alvarez H, Laiza-Pajilla D, Ishikawa-Arias P, et al. Respuesta inmune desregulada en pacientes obesos como agravante por COVID-19. *Rev. Méd. Trujillo* [revista en internet]. 2021 [citado 5 de septiembre 2022]; 16(3): 213-21. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe>.
13. Irecta Najera CA, Álvarez Gordillo GdC. Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* [revista en internet]. 2016 [citado 4 de enero 2023]; 35(2): 174-183. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubinbio/cib-2016/cib162f.pdf>.
14. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, Laufs U, Blüher M, Garten A, Le Duc D. Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules* [revista en internet]. 2021 [citado 4 de agosto 2022]; 11(10): 1426. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11101426>.
15. Guerrero F, López RM. Obesity, immunity and vaccination. *Vacunas* [revista en internet]. 2021 [citado 4 de enero 2023]; 22(3): 174-182. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/315460/1-s2.0-S2445146021X00040>.
16. Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM Pérez-Cabeza de VR, Mondragón-Terán Paul, et al. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Med. interna Méx.* [revista en internet]. 2019 [citado 10 de enero 2023]; 35(3): 389-396. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000300389&lng=es.
17. Luft, VC, Schmidt MI, Pankow, Couper D, Ballantyne Ch, Young H. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab. Syndr.* [revista en internet]. 2013 [citado 10 de enero 2023]; 31(2013). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-31>.
18. Ellulu M, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci.* [revista en internet]. 2017 [citado 10 de enero 2023]; 13(4): 851-863. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>.
19. Dopico-Ravelo D, Ledesma-Gómez I, Morera-Rojas B. Síndrome metabólico en adultos mayores pertenecientes al área de salud Cortés, Sandino, Pinar del Río. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2022 [citado 10 de enero 2023]; 47(3). Disponible en: <https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/3082>.
20. Chung KJ, Nati M, Chavakis T, Chatzigeorgiou A. Innate immune cells in the AT. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* [revista en internet]. 2018 [citado 10 de enero 2023]; 19: 283-292. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11154-018-9451-6>.
21. Pacheco-Pérez Y, Bello-Fernández Z, Góngora-Parra K. Microbioma humano, implicaciones en el proceso salud-enfermedad. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2018 [citado 5 de enero 2023]; 44(1) Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/>.
22. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. *Rev. Cubana Pediatr.* [revista en internet]. 2020, Mar [citado 10 de agosto 2022]; 92(1): e927. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000100008&lng=es.
23. Gao R, Zhu C, Li H, Yin M, Pan C, Huang L, et al. Dysbiosis Signatures of Gut Microbiota Along the Sequence From Healthy, Young Patients to Those With Overweight and Obesity. *Obes (Silver Spring)* [revista en internet]. 2018 [citado 10 de enero 2023]; 26(2): 351-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.22088>.
24. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Payal K, Bhavesh P. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus* [revista en internet]. 2022 [citado 10 de agosto 2022]; 14(2): e22711. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>.

25. López Y, Gamboa Y, Rodríguez Y. Microbiota intestinal y obesidad. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [revista en internet]. 2021 [citado 10 de agosto 2022]; 5(6). Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v5i6.1152.

Contribución de los autores

Enelis Reyes-Reyes |  <https://orcid.org/0000-0003-4409-7716>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; análisis formal; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición.

Carmen Rosa Rodríguez-Valenciano |  <https://orcid.org/0000-0001-6141-7780>. Participó en: investigación; redacción, revisión y edición.

Lisset del Carmen Romero-Portelles |  <https://orcid.org/0000-0002-9027-988X>. Participó en: redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.