



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA OBESIDAD: PAPEL DE LA MICROBIOTA, NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PRINCIPALES TRATAMIENTOS.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: FRANCISCO BOIX GUILABERT

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

ABREVIATURAS

AMP: péptido antimicrobiano.

ARNm: ARN mensajero.

BBS: Síndrome de Bardet Biedl.

BCR: Receptor de células B.

BMI: índice de masa corporal.

Breg: Linfocitos B reguladores.

CART: péptido relacionado con la cocaína y la anfetamina.

CB2: cannabinoide tipo 2.

CMC: carboximetilcelulosa.

CTL: Linfocito citotóxico.

dPP-4: dipeptidil peptidasa-4.

GIP: Péptido Inhibidor Gástrico.

GIPR: Receptor del Péptido Inhibidor Gástrico.

GLP-1: Péptido Similar al Glucagón tipo 1.

GLP-1R: Receptor del Péptido Similar al Glucagón tipo 1.

IFN- γ : Interferón Gamma.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgB: Inmunoglobulina B.

IgD: Inmunoglobulina D.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

IL-1 β : Interleucina 1 beta.

IL-2: Interleucina 2.

IL-4: Interleucina 4.

IL-6: Interleucina 6.

IL-8: Interleucina 8.

IL-10: Interleucina 10.

IL-12: Interleucina 12.

IL-13: Interleucina 13.

IL-14: Interleucina 14.

IL-17: Interleucina 17.

IL-18: Interleucina 18.

IL-21: Interleucina 21.

IMC: Índice de masa corporal.

Irf4: Interferón regulador del factor 4.

LEPR: Receptor de Leptina.

LPS: Lipopolisacárido.

MC4R: Receptor de melocortina 4.

MCP-1: Proteína Quimioatrayente de Monocitos-1.

MHC-I: Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I.

MHC-II: Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.

miRNA: Micro RNA.

MPP: Metaloproteinasas.

NET: Trampa Extracelular de Neutrófilos.

NK: Células Natural Killer.

P80: polisorbato 80.

PAID4: peptidilarginina diminasa 4.

PCR: Proteína C Reactiva.

POMC: Propiomelocortina.

ROS: Radicales Libres de Oxígeno.

TCR: Receptor de células T.

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta.

Th: Linfocitos T helper.

Th1: Linfocitos T helper 1.

Th2: Linfocitos T helper 2.

Th17: Linfocito T helper 17.

Tfh: Linfocitos T helper foliculares.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

Treg: Linfocitos T reguladores.

WHtR: relación cintura/altura.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1.INTRODUCCIÓN	7
1.1 ASPECTOS GENERALES DE LA OBESIDAD	7
1.2 HOMEOSTASIS Y CONCEPTOS BÁSICOS DEL SISTEMA INMUNE	8
1.3 MICROBIOTA INTESTINAL	13
2. HIPÓTESIS.....	20
3. OBJETIVOS	20
4. METODOLOGÍA.....	21
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
5.1 PAPEL DE LOS ADIPOCITOS EN LA OBESIDAD.....	22
5.2 PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LA OBESIDAD	26
5.3 PAPEL DE LOS NEUTRÓFILOS EN LA OBESIDAD	28
5.4 PAPEL DE LAS CÉLULAS NK EN LA OBESIDAD	31
5.5 PAPEL DE LOS LINFOCITOS T EN OBESIDAD	32
5.6 PAPEL DE LOS LINFOCITOS B EN OBESIDAD	34
5.7 IMPLICACIÓN DEL DESEQUILIBRIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD E INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO	37
6. CONCLUSIONES	46
7. BIBLIOGRAFÍA.....	47

RESUMEN

La obesidad es una patología de etiología muy diversa, que además puede ser factor de riesgo a padecer otras enfermedades. Se plantea la idea de que en la obesidad se produce una desregulación del sistema inmune que produce inflamación crónica que favorece más el aumento de peso. En este Trabajo Fin de Grado nos planteamos identificar y describir las alteraciones del sistema inmunitario en personas con obesidad, así como factores que influyen y tratamientos disponibles. Para la realización de la revisión se utilizaron artículos buscados en las bases de datos de Scopus y PubMed desde 2023. Se han analizado diferentes cambios en células como adipocitos o las células del sistema inmune innato y adaptativo. Estos cambios están relacionados con la mayor activación de vías metabólicas, secreción de citocinas inflamatorias y mayor diferenciación de células que promueven la respuesta a antígenos, inflamación y reducción de linajes de células capaces de limitar la inflamación. Estas modificaciones en su conjunto generan un estado crónico de inflamación en personas con obesidad que fomentan el deterioro, aumento de riesgo de sufrir otras enfermedades y complicaciones. Además, he revisado líneas de tratamiento para controlar inflamación en obesidad. Se ha establecido una relación directa entre disbiosis de la microbiota intestinal y el aumento de la inflamación en personas con obesidad, como el aumento de la relación entre las familias *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en obesidad. Por último, se analiza la influencia de los análogos de GLP-1 como tratamientos de la obesidad y la setmelanotida como tratamiento para la obesidad en enfermedades por trastornos o deficiencias genéticas. En conclusión, se confirma la idea de que hay una estrecha relación entre la obesidad, la disbiosis intestinal y la activación inflamación crónica. Además, en relación con esto surgen diferentes líneas de investigación para el tratamiento de la obesidad como los ejes SIRP α –CD47, TLR9–IRF4–IL-10. Por último, se describen los fármacos derivados de análogos de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad y la para tratamiento de la obesidad generada por alteraciones genéticas.

Palabras clave: Obesidad, sistema inmune, microbiota, inflamación, GLP-1

ABSTRACT

Obesity is a pathology with a very diverse etiology, and it can also be a risk factor for developing other diseases. It is proposed that obesity involves a dysregulation of the immune system, resulting in chronic inflammation that further promotes weight gain. This Final Degree Project aims to identify and describe alterations in the immune system in individuals with obesity, as well as influencing factors and available treatments. For this review, articles were retrieved from the Scopus and PubMed databases since 2023. Various changes in cells such as adipocytes and cells of the innate and adaptive immune system have been analyzed. These changes are related to increased activation of metabolic pathways, secretion of inflammatory cytokines, and greater differentiation of cells that promote antigen responses, inflammation, and a reduction in cell lineages capable of limiting inflammation. Altogether, these modifications create a chronic inflammatory state in individuals with obesity that fosters deterioration and increases the risk of developing other diseases and complications. In addition, treatment strategies to control inflammation in obesity have been reviewed. A direct relationship has been established between gut microbiota dysbiosis and increased inflammation in individuals with obesity, such as the increased ratio of Firmicutes to Bacteroidetes families in obesity. Finally, the influence of GLP-1 analogs as treatments for obesity and setmelanotide as a treatment for obesity caused by genetic disorders or deficiencies is analyzed. In conclusion, the idea is confirmed that there is a close relationship between obesity, intestinal dysbiosis, and chronic inflammatory activation. Furthermore, in relation to this, different lines of research have emerged for the treatment of obesity, such as the SIRP α –CD47 and TLR9–IRF4–IL-10 pathways. Lastly, drugs derived from GLP-1 analogs are described for the treatment of obesity and for obesity caused by genetic alterations.

Keywords: Obesity, immune system, microbiota, inflammation, GLP-1

1.INTRODUCCIÓN

1.1 ASPECTOS GENERALES DE LA OBESIDAD

La obesidad según la Organización Mundial de la Salud se define como una enfermedad que se caracteriza por un aumento excesivo de la masa grasa de un individuo que perjudica negativamente su salud. Tiene una etiología muy diversa que deriva en última estancia al consumo de una dieta hipercalórica muy superior al aporte de energía necesario a lo largo del día. Además, es un factor de riesgo para la evolución de infinidad de enfermedades. Las más comunes son el desarrollo de diabetes tipo II, colesterol, esteatosis hepática y algunos tipos de cáncer.

La forma más común para diagnosticar y clasificar la obesidad es mediante el cálculo del IMC. Como se muestra en la Tabla 1 se considera obesidad un IMC mayor a 30kg/m².

IMC=peso(kg)/altura ² (m)	NIVEL DE PESO
<18.5	Desnutrición
18,5-24,9	Intervalo Normal
25-29,9	Sobrepeso
30-40	Obesidad
30-34.9	Obesidad Clase I
35-39,9	Obesidad Clase II
>40	Obesidad clase III u Obesidad grave

Tabla 1. Clasificación y diagnóstico de la obesidad. El intervalo de IMC para personas sanas está establecido entre el 18,5 y 24,9. Por debajo de este, se considera desnutrición y por encima de este rango si se encuentra de 25 a 29,9 se considera sobrepeso. Se considera obesidad con un IMC mayor a 30, siendo más grave a medida que el IMC aumenta. Se puede subdividir en: Obesidad Clase I con un IMC entre 30-34,9, Clase II con IMC entre 35-39,5 y Clase III con IMC mayor a 40, esta última también conocida como obesidad grave. Elaboración propia según datos de la OMS (1).

Los datos registrados por la OMS durante las últimas décadas muestran que los casos de obesidad se han duplicado en adultos y se ha multiplicado por cuatro entre los adolescentes. En 2022, 2500 millones de personas adultas tenían sobrepeso y de estos 890 millones padecían obesidad. En cuanto a los niños y adolescentes la prevalencia de la obesidad era de 160 millones sin contar los que ya padecen sobrepeso. Por tanto, hoy en día se estima que 1 de

cada 8 personas a nivel mundial es obesa. Esta patología está más presente en los países desarrollados por ejemplo Estados Unidos siendo un problema grave (1).

El tema para la elaboración de esta investigación se ha realizado principalmente por la elevada prevalencia e impacto que tiene esta patología en el día a día de los que la sufren. Este trabajo se hace con la intención reunir las investigaciones de los últimos años para esclarecer los principales mecanismos por los cuales el sistema inmune se ve alterado produciendo una inflamación crónica de bajo grado en la obesidad. Por último, se procederá a explicar los principales tratamientos farmacológicos que existen hoy en día para tratar la obesidad y posibles líneas de tratamiento para un futuro.

1.2 HOMEOSTASIS Y CONCEPTOS BÁSICOS DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es el conjunto de células, tejidos, órganos y moléculas que trabajan de manera coordinada para defender al organismo frente a patógenos, toxinas o células tumorales. Su función principal es reconocer lo propio de lo extraño y activar una respuesta inmune para eliminar las amenazas y mantener la homeostasis del cuerpo. El sistema inmune se divide en dos: innato y adaptativo.

1.2.1 SISTEMA INMUNE INNATO

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa del organismo contra patógenos. Actúa de forma rápida y no específica, por tanto, tampoco tiene memoria. Actúa ante cualquier amenaza de la misma forma conteniendo la infección, mientras el sistema inmune adaptativo se activa.

Está compuesto por barreras físicas (la piel, barrera hematoencefálica) y barreras químicas (mucosas, lisozimas, el ácido gástrico etc.). Además, están formadas por diferentes tipos de células:

Los monocitos son las células precursoras de los macrófagos que se encuentran principalmente en el torrente sanguíneo. Sin embargo, también presentan funciones efectoras por sí solos en el sistema inmune como liberar citocinas, fagocitar antígenos o presentar el antígeno a linfocitos T en ganglios. Los monocitos se forman en la médula ósea y migran hasta los diferentes tejidos donde maduran a células dendríticas o macrófagos. Hay dos tipos de macrófagos: Los macrófagos M1 y M2. Los M1 son activados por la presencia de Interferón gamma (IFN- γ), lipopolisacárido (LPS) bacteriano y TNF- α (2). Su función principal es la de eliminar cualquier patógeno o sustancia no deseada mediante fagocitosis. Luego una vez digerido el antígeno se presenta a las células del sistema inmune adaptativo mediante la expresión del péptido del antígeno digerido en Complejo de histocompatibilidad (MHC-II) activando así dichas células. Por último, los M1 actúan produciendo citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 o IL-8) para iniciar y amplificar la respuesta inmunológica. Los M2 se activan por la presencia de la citocina IL-10 principalmente. Su función principal es la de la reparación tisular tras acabar la respuesta inmune con la liberación de IL-10 y TGF- β (3) (Tabla 2).

Una célula con una función parecida a los macrófagos son las células dendríticas. Se encuentran en los tejidos periféricos en su forma inmadura y su función principal es el reconocimiento de patógenos y eliminación mediante fagocitosis. Al igual que los macrófagos se encargan de presentar el antígeno hacia las células del sistema inmune adaptativo. La diferencia clave entre los macrófagos y células dendríticas es que estas tienen el MHC-I. Mientras que, el MHC-II presenta antígenos a las células T helper, el MHC I presenta antígenos a los linfocitos T citotóxicos (CTL)(4).

Otras células clave son los neutrófilos se localizan en la sangre y acuden al lugar de la infección por la liberación de la quimiocina IL-8 y proteína C Reactiva (PCR) entre otras por los macrófagos y otras quimiocinas y proteínas de adhesión secretadas principalmente por las células endoteliales del tejido infectado. Al llegar al lugar de la respuesta y activarse generan más citocinas inflamatorias para dar lugar a un mayor reclutamiento tanto de neutrófilos como macrófagos y otras células del sistema inmune innato y adaptativo (5).

Las células Natural Killer (NK) son células provenientes del linaje de las células del sistema inmune adaptativo (linfocitos) aunque forma parte del sistema inmune innato. Tienen la capacidad de destruir las infectadas por virus y tumorales. Para ello utiliza principalmente el reconocimiento de MHC-I, si las células no presentan MHC-I (el caso de las infectadas) son eliminadas. Sin embargo, hay otros receptores que activan o inhiben la función de eliminar la célula, por tanto, dependiendo de si el balance es positivo o negativo entre estos receptores se producirá la muerte de la célula o no. Por último, una vez la NK recibe la señal de eliminar la célula, libera sustancias como las perforinas y granzimas en la célula. Después un macrófago o célula dendrítica fagocitará la célula muerta. Otras funciones que desempeñan es que son una fuente temprana del IFN- γ que estimula otras células del sistema inmune para llevar a cabo la respuesta inmunológica. Por último, se diferencian en NK citotóxico, estas son las que están completamente maduras y las que se encuentran en mayor porcentaje, luego están las NK más específicas en secretar citocinas inflamatorias(6).

También tenemos mastocitos, eosinófilos y basófilos que son células que participan en las respuestas alérgicas y las producidas por parásitos principalmente.

Por último, se encuentran las que, aunque no forman parte de las células específicas del sistema inmune, participan en su homeostasis. Entre estas están los adipocitos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. Todas estas (en particular en los adipocitos) son capaces, en ciertas condiciones, de comenzar junto a los macrófagos residentes del tejido una respuesta inflamatoria mediante la liberación de exosomas. Los exosomas son pequeñas vesículas secretadas por los adipocitos, macrófagos y otras células. Estas vesículas contienen proteínas, lípidos, ARNm y miR que pueden actuar como señales de comunicación entre células, sobre todo en la inducción de respuestas inflamatorias(7).

Células del SI innato	Activación mediada por	Secreción de citocinas	Funciones
Monocitos	IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , LPS	IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, IL-8	Precursores de macrófagos, presentación de antígenos a linfocitos T (MHCII)
Macrófagos M1	IFN- γ , LPS, TNF- α	IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12, IL-23	Eliminan patógenos, presentan antígenos (MHC-II), fagocitosis
Macrófagos M2	IL-10, TGF- β	IL-10, TGF- β , IL-1Ra	Regulación de la cascada de inflamación y reparación de tejido previamente infectado
Células dendríticas	LPS, IFN- γ	No es su función principal	Fagocitan, presentan a linfocitos T citotóxicos (MHC-I)
Neutrófilos	IL-8, TNF- α	TNF- α , IL-6, IL-8, MMP, NETs	Primeros en llegar, degradar matriz extracelular, expansión de la respuesta inflamatoria
Células NK	No presencia de MHCI, ligandos de activación o IFN- α , IFN- β , IL-12, IL-15, IL-18	Perforinas, granzimas, IFN- γ , TNF- α	Destrucción de células infectadas o cancerígenas
Mastocitos, eosinófilos, basófilos	Histamina, IL-5	IL-1 β , IL-6, TNF- α	Participan en alergias y defensa contra parásitos principalmente
Células no inmunes	Estrés oxidativo (ROS), daño en el tejido, presencia de otras citocinas inflamatorias	IL-1 β , IL-6, TNF- α , adipocinas,	Capacidad de activar y atraer células inmunes al lugar del daño

Tabla 2. Tabla resumen de moléculas activadoras, secreción y funciones de las diferentes células del sistema inmune innato y células que, aunque no pertenecen al sistema inmune participan en la respuesta inmune. Elaboración propia.

1.2.2 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO

El sistema inmune adaptativo es la segunda línea de defensa del organismo. Se activa después del sistema inmune innato, se caracteriza por ser específico y adaptativo ante los diferentes antígenos. Además, es capaz de generar memoria inmunológica generando anticuerpos. Estos permitirán una mayor eficacia y especificidad en la respuesta y también tras la infección los

anticuerpos servirán para evitar una nueva infección o disminuir mucho el tiempo de respuesta del sistema inmune.

El sistema inmune adaptativo está formado principalmente por 2 tipos de células, linfocitos T y los linfocitos B.

Los linfocitos T están encargados de coordinar y ejecutar respuestas inmunes del sistema adaptativo específicas. Su desarrollo comienza a partir de progenitores derivados de la médula ósea, que migran al timo, donde se lleva a cabo un complejo proceso de maduración y selección. Finalmente, la interacción entre el tipo de MHC reconocido y la intensidad de la señal del TCR determina si la célula se convertirá en un linfocito helper con expresión de MHC II o citotóxico con la expresión de MHC I.

Tras su activación, los linfocitos Th, se diferencian en múltiples subpoblaciones efectoras, cada una con funciones especializadas y secreción de citocinas diferentes.

- Th1: Promueven la inmunidad celular frente a patógenos intracelulares mediante la secreción de IFN- γ . Su diferenciación depende de las citocinas IL-12 e IFN- γ .
- Th2: Participan en la respuesta contra parásitos y en la inmunidad humoral. Se caracterizan por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13.
- Th17: Son clave en la defensa mucosa frente a bacterias extracelulares y hongos, así como en enfermedades autoinmunes. Producen IL-17, IL-21 y IL-22.
- Tfh (foliculares): Asisten a los linfocitos B en los centros germinales promoviendo la producción de anticuerpos. Expresan Bcl-6, IL-21 y el receptor CXCR5, y su diferenciación es promovida por IL-6 e IL-21.
- Treg: Suprimen respuestas inmunes excesivas o autoinmunes. Se inducen en presencia de IL-2 y TGF- β .

Los linfocitos T citotóxicos son fundamentales en la defensa frente a infecciones virales y en la eliminación de células tumorales. Una vez activados, se diferencian en células efectoras citotóxicas que destruyen células infectadas

o malignas mediante la secreción de perforinas y granzimas. A diferencia de las NK estas células reconocen el antígeno específico presentado por MHC-I de otras células del sistema inmune y solo actúan cuando reconocen al antígeno específico por el cual fueron activadas, mientras que las NK solo detectan la ausencia o alteración del MHC-I (8).

El linfocito B es responsable de la producción de anticuerpos y la regulación de la respuesta inmune adaptativa. Se origina en la médula ósea y participan en la modulación de la inflamación y la tolerancia inmunológica (9,10). Se diferencian principalmente en:

- B naive: Son linfocitos B maduros no activados por ningún antígeno que se encuentran por la sangre hasta que reconozcan su antígeno específico.
- B-1: tiene funciones inmunorreguladoras mediante producción de IgM e IL-10.
- B-2 o foliculares: Se encuentran en sangre y órganos linfoides secundarios como ganglios o el bazo. Presentan una función proinflamatoria con la producción de IgG y la secreción de IL-6, IL-8, TNF, IFN- γ . Por último, dependiendo del ambiente y señales que reciben se pueden diferenciar en células plasmáticas cuya función principal es la secreción de anticuerpos específicos para un antígeno y linfocitos B memoria que tiene una larga vida y son eficaces para cuando el antígeno sea reconocido de nuevo poder actuar de forma rápida y específica.
- B reg (B reguladores): Origen diverso (derivan de B-1 y B-2), funciones antiinflamatorias, secreción de IL-10, TGF- β .

1.3 MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que habitan de forma natural en el tracto gastrointestinal humano, especialmente en el colon. Principalmente son bacterias, pero también está formada por virus, hongos y

arqueas. Esta comunidad microbiana desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la salud del huésped, influyendo en la digestión, la síntesis de vitaminas, el metabolismo y, de forma muy destacada, en la regulación del sistema inmunológico.

La colonización de la microbiota comienza en el nacimiento, está influida por factores como el tipo de parto (vaginal o cesárea), la alimentación (lactancia materna o artificial), el uso de antibióticos y el entorno. Con el tiempo, esta comunidad se diversifica y estabiliza, alcanzando una composición relativamente constante y única en cada individuo en la edad adulta.

En condiciones fisiológicas normales, el intestino mantiene una estructura defensiva altamente especializada que limita el contacto directo entre las bacterias residentes y el organismo huésped. Esta protección se basa en una doble barrera: por un lado, una capa de moco espesa que recubre el epitelio intestinal; y por otro, una fila de células epiteliales fuertemente unidas entre sí mediante complejos de unión estrecha. Estas células actúan impidiendo el paso de microorganismos y sustancias no deseadas hacia el interior del cuerpo.

Además de barreras físicas, existe un estado de equilibrio entre el sistema inmunitario intestinal y la microbiota. Esta interacción favorece un estado de tolerancia inmunológica frente a los microorganismos beneficiosos, a la vez que activa mecanismos de defensa frente a patógenos(11).

Durante la siguiente revisión se mostrará las diferencias que se han encontrado a lo largo de los años en la microbiota intestinal entre personas con peso saludable y personas con obesidad. Además, se describirá el proceso por el cual una disbiosis de la microbiota intestinal genera una inflamación local e inflamación a nivel sistemático, típica en enfermedades como la obesidad.

1.4 HORMONAS INFLUYENTES EN METABOLISMO Y EL APETITO

1.4.1 INSULINA

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células β del páncreas en respuesta a la ingesta de alimentos. Tras la comida, la insulina favorece la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa y promueve el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos. Durante el ayuno, los niveles bajos de insulina permiten la movilización de otros compuestos como el glucagón evitando episodios de hipoglucemia.

En personas con obesidad, la acción de la insulina se encuentra alterada, desarrollándose lo que se conoce como resistencia a la insulina. Esta condición implica una disminución de la eficacia de la insulina para estimular la captación de glucosa en los tejidos periféricos, particularmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Como respuesta compensatoria, el páncreas aumenta la producción de insulina. Esta combinación de hiperglucemia y aumento de la captación de triglicéridos por los adipocitos favorece la aparición de inflamación crónica, disfunción endotelial, hipertensión arterial y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular(12).

1.4.2 GLUCAGÓN

El glucagón es la hormona secretada por las células alfa del páncreas. Su liberación se activa en respuesta a niveles bajos de glucosa en sangre, mediada a través de señales del sistema nervioso parasimpático y del núcleo ventromedial del hipotálamo. Una vez liberado, el glucagón ejerce su acción principalmente sobre el hígado, donde promueve formación de nueva glucosa y degradación del glucógeno almacenado, aumentando así la concentración de glucosa plasmática.

1.4.3 GRELINA

La grelina se trata de una hormona producida en el estómago cuando el individuo está en ayunas promoviendo el consumo de alimentos. Actúa en el

hipotálamo aumentando la activación de neuronas que aumentan el hambre. Además, también actúa en áreas relacionadas con la segregación de dopamina como en el área tegmental ventral del cerebro. Por tanto, se crea el estado de placer y motivación por la comida. En el sistema digestivo mejora el vaciamiento gástrico y tiene un efecto antiinflamatorio ya que impide la secreción de citosinas inflamatorias como IL-6. En personas con obesidad, aunque en general hay menos niveles de grelina en el sistema circulatorio también se produce una disminución de los niveles de grelina menores tras la ingesta disminuyendo la sensación de saciedad. (14)

1.4.4 LEPTINA

La leptina es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo que actúa principalmente a nivel del hipotálamo y cuando aumenta su concentración inhibe neuronas que aumentan el hambre. Al mismo tiempo, activa las neuronas que provocan saciedad, neuronas que forman Propiomelocortina (POMC). Primero tras la ingesta de alimentos los adipocitos generan leptina que entre otras funciones atraviesa la barrera hematoencefálica llegando al hipotálamo donde están las neuronas con receptores de Leptina que al activarse producen POMC. Esta tras degradarse genera varios péptidos activos llamados melanocortinas. Las melocortina presentan varios receptores (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R) en otras neuronas que se activan al reconocer melocortina, en especial MC4R que es el receptor que tiene una mayor implicación en la inducción de saciedad y aumento del gasto energético. Esta vía es conocida como la vía melocortina-leptina (15).

A nivel general, tras la secreción de leptina crea una menor ingesta de alimentos. En contraposición a la grelina disminuye la respuesta placentera tras la ingesta de alimentos ayudando a regular el deseo de comer por placer. Sin embargo, en personas con obesidad, los niveles de leptina son elevados debido al aumento de tejido graso. Debido a este aumento de leptina y la continua activación de sus receptores se desarrolla resistencia a la leptina. Esta resistencia provoca una mayor ganancia de peso debido a que el apetito no disminuye, aumento por tanto de la inflamación de bajo grado, resistencia a

la insulina, dislipidemia y favoreciendo más enfermedades cardiovasculares como la diabetes.(16)

1.4.5 ADIPONECTINA

La adiponectina es otra hormona producida por los adipocitos que actúa de diferentes formas. Su liberación mejora la regulación del metabolismo de glucosa y lípidos. Además, favorece la respuesta de las células a la insulina. Incluso se conoce que reduce los niveles de radicales libres de oxígeno (ROS) producidos por falta de oxígeno en el tejido adiposo por lo que al liberar esta hormona se favorece el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos para mayor oxigenación. De esta forma, también aumenta la transición de macrófagos M1 a M2 que se encuentran en tejido adiposo suprimiendo factores inflamatorios como TNF- α o IL-6. En la obesidad ocurre que los niveles de esta hormona disminuyen considerablemente por el aumento de leptina y factores proinflamatorios(17).

1.4.6 INCRETINAS

Las hormonas incretinas son unos péptidos producidos por células del intestino delgado que producen un aumento de la secreción de insulina mediada por la glucosa. Estas permiten explicar porque la liberación de insulina tras la alimentación es mucho mayor que si se administra glucosa por vía intravenosa. Las dos incretinas más estudiadas son: GLP-1(el péptido similar al glucagón tipo 1) y el GIP (péptido inhibidor gástrico o péptido insulínico dependiente de glucosa)(18). (Figura 1)

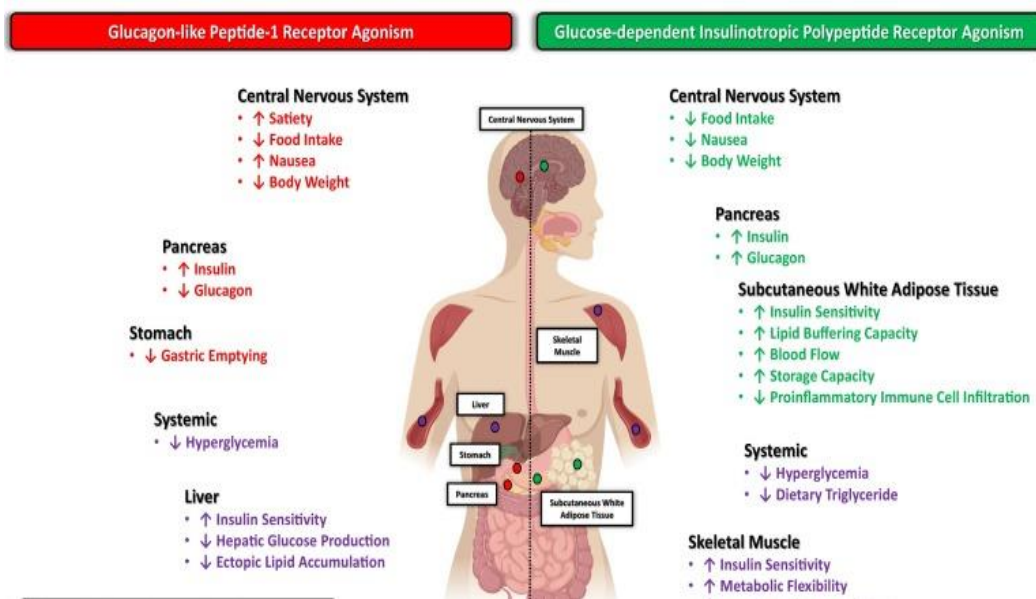


Figura 1. Mecanismo de acción de GLP-1 y GIP en el cuerpo humano. Tomado de la revisión “How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? (19)”.

GLP-1

GLP-1 es liberado por las células L intestinales tras el consumo de nutrientes, una vez liberados actúan sobre los receptores GLP-1R presentes en las células de distintas partes del cuerpo como en el páncreas, el sistema nervioso central, la hipófisis, el estómago, el corazón, el riñón y el tejido adiposo. Sin embargo, su efecto principal en el control del metabolismo es a partir de su modulación en páncreas, tejido adiposo, sistema nervioso central e intestino.

En las células beta del páncreas tras la activación de GLP-1R se produce un aumento de la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa están elevados. En contraposición, en las células alfa del páncreas presentadoras también del receptor GLP-1R, su activación produce la reducción de la secreción de glucagón, regulando así los niveles de glucosa en sangre. Además se ha observado que mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo.

El GLP-1 actúa en múltiples regiones del sistema nervioso central, donde activa neuronas que reducen el apetito, mientras que inhibe neuronas que aumentan el apetito tras aumentar la liberación de GABA. Además, actúa

sobre el sistema mesolímbico reduciendo el comportamiento relacionado con la recompensa tras ingerir alimentos

Por último, GLP-1 actúa a nivel gástrico ralentizando el vaciamiento gástrico mediante una disminución de la secreción de ácido gástrico y disminución de la motilidad intestinal (20).

GIP

GIP es otra hormona incretina. Se secreta por las células K del intestino delgado tras el aumento de la glucosa en sangre por el consumo de nutrientes. Esta actúa al activar el receptor GIPR de las células en las que se encuentra.

A diferencia de GLP-1, GIP a lo largo de la historia ha presentado incongruencias ya que produce efectos similares a GLP-1 como el aumento de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, disminuye el apetito (en menor medida). Sin embargo, favorece el almacenamiento de grasas por los adipocitos favoreciendo la obesidad. Cuando hay una hiperglucemia mantenida como en el caso de la diabetes u obesidad se produce una disminución de la expresión de GIPR y una desensibilización de este. Además, se han mostrado estudios que tanto agonistas como antagonistas de GIP producen un beneficio en el tratamiento de la obesidad. Ahora con el surgimiento de la tirzepatida ha aumentado su papel terapéutico(21)

1.4.7 AMILINA

La amilina se trata de una hormona peptídica que se secreta con la insulina en las células beta tras la ingesta de comida. La amilina actúa principalmente a nivel central en el tronco encefálico, en el área postrema donde se ha observado una gran cantidad de receptores de amilina. Estos receptores son heterodímeros de proteínas G de calcitonina y proteínas modificadoras de la actividad del receptor. A medida que la amilina se une a sus receptores

aumenta la afinidad de calcitonina a la amilina produciendo un aumento de glutamato produciendo la activación de neuronas supresoras del apetito como las secretoras de POMC/CART entre sus efectos se produce una disminución del glucagón y ralentización del vaciamiento gástrico. (22,23)

2. HIPÓTESIS

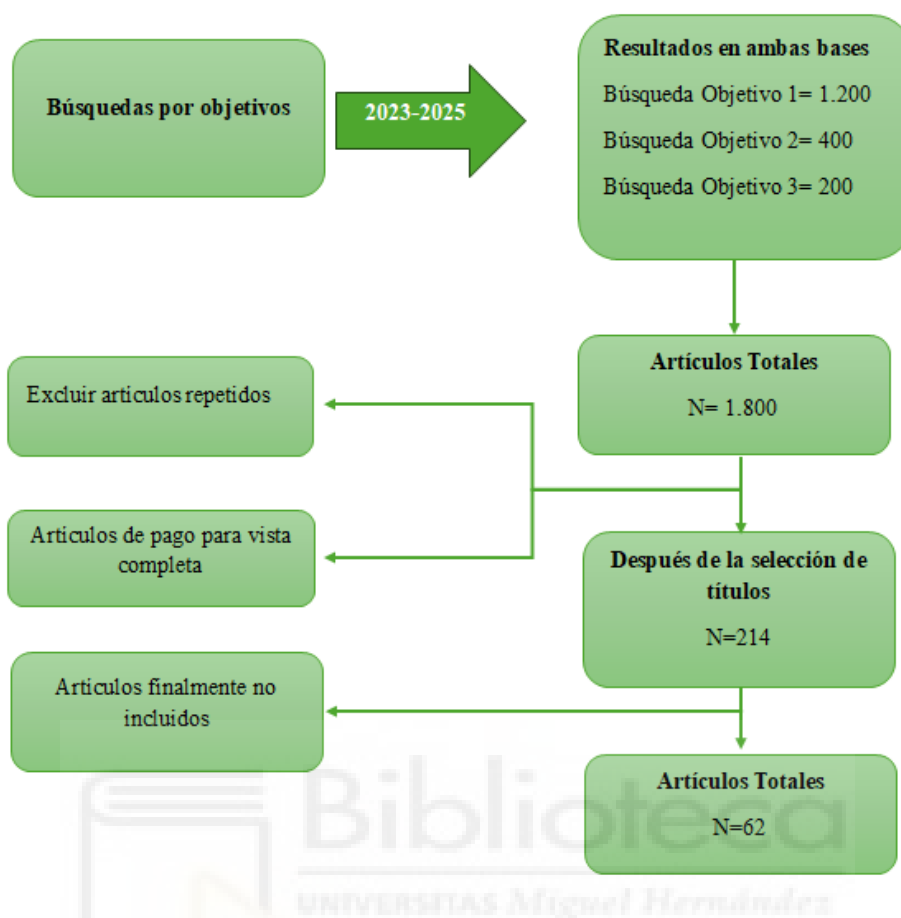
Se propone que la obesidad, más allá de su componente metabólico, genera una inflamación crónica de bajo grado que altera el equilibrio del sistema inmune del organismo favoreciendo un entorno proinflamatorio sostenido y una disminución de su eficacia en la respuesta ante antígenos. Además, se plantea que la disbiosis de la microbiota intestinal es un factor clave por el cual se produce dicha inflamación de bajo grado en personas obesas.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL: Identificar y describir las alteraciones del Sistema Inmune en personas con obesidad, así como factores que influyen y tratamientos disponibles.

1. Analizar la relación que hay entre la obesidad con las posibles alteraciones del sistema inmune y su relación con la aparición de otras enfermedades cardiometabólicas.
2. Evaluar el papel de la microbiota intestinal en el proceso de inflamación crónica dada en la obesidad.
3. Estudiar nuevos tratamientos para la obesidad y posibles líneas terapéuticas.

4. METODOLOGÍA



Para la realización de la siguiente revisión bibliográfica se han utilizado las bases de datos de PubMed y Scopus de los últimos 2 años. Además, se han tenido en cuenta artículos de años anteriores a 2023 para la explicación de algún mecanismo en concreto y que se consideraron esenciales para la comprensión del texto, ya que, aunque se traten temas muy específicos va dirigido tanto a personas del ámbito científico como para cualquier persona que esté interesada en su lectura.

Se realizaron varias búsquedas de cada objetivo. Para la selección de las palabras empleadas en las búsquedas se utilizaron las palabras MeSH correspondientes. Para ello, se usó la herramienta DeCS en la que se buscaron los MeSH de las palabras claves.

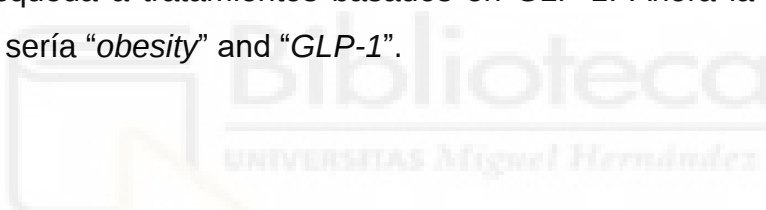
Debido a que este Trabajo de Fin de Grado tiene un tema a abordar muy amplio y con mucha investigación actual. La selección de los artículos se ha realizado tras una lectura de título y resumen de los primeros 200 artículos.

Los artículos que no se encuentran entre estas fechas de búsqueda son porque se han seleccionado tras leer revisiones bibliográficas actuales donde se citan.

Para la recopilación de artículos para la realización del primer objetivo, en ambas bases de datos se utilizaron el término MeSH "*Obesity*", y combinando en la fórmula de búsqueda una de los siguientes: "*Neutrophils*", "*Adypocytes*", "*Macrophages*", "*NK*", "*T-Lymphocytes*", "*B-Lymphocytes*".

Para la búsqueda del segundo objetivo se utilizó tanto en Scopus como en PubMed las palabras "*Obesity*" and "*microbiota*" y "*inflammation*" and "*microbiota*".

Para el objetivo 3, la primera fórmula que se utilizó fue "*obesity*" and "*treatment*", en esta se encontraron en PubMed cerca de 8.000 resultados y en Scopus 28.000. Tras ver los títulos y resúmenes de algunos de ellos se decidió acotar la búsqueda a tratamientos basados en GLP-1. Ahora la fórmula para este objetivo sería "*obesity*" and "*GLP-1*".



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 PAPEL DE LOS ADIPOCITOS EN LA OBESIDAD

El tejido adiposo en la obesidad tiene un papel crucial. Cuando hay un consumo de una dieta hipercalórica los adipocitos guardan el exceso de energía en forma de pequeñas gotas de grasa en su interior. A medida que se produce este almacenamiento se ha observado como se genera la hipertrofia (aumento del tamaño) e hiperplasia (aumento de la cantidad) de los adipocitos. Llega un momento que se produce una situación de hipoxia y estrés celular debido a la gran cantidad de adipocitos(24). En primer lugar, ocurre una disminución de la actividad de las mitocondrias debido al exceso de ácidos grasos que metabolizar y la falta de oxígeno, generando así la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La producción de ROS genera daño celular y estrés del retículo endoplasmático (RE) inhibiendo la síntesis de adiponectina (25,26). El daño celular genera la senescencia de los adipocitos

que es un estado en el que estas células ya no proliferan y secretan citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 β), quimiocinas como MCP-1 para atraer a macrófagos y MMP (metaloproteinasas) que degradan la matriz extracelular permitiendo el acceso de células inmune para llevar a cabo una respuesta inflamatoria (27). Se convierte en un círculo continuo de inflamación ya que el aumento de citocinas inflamatorias en el ambiente producidas por macrófagos aumenta la senescencia y producción de citocinas inflamatorias de los adipocitos (Figura 3).

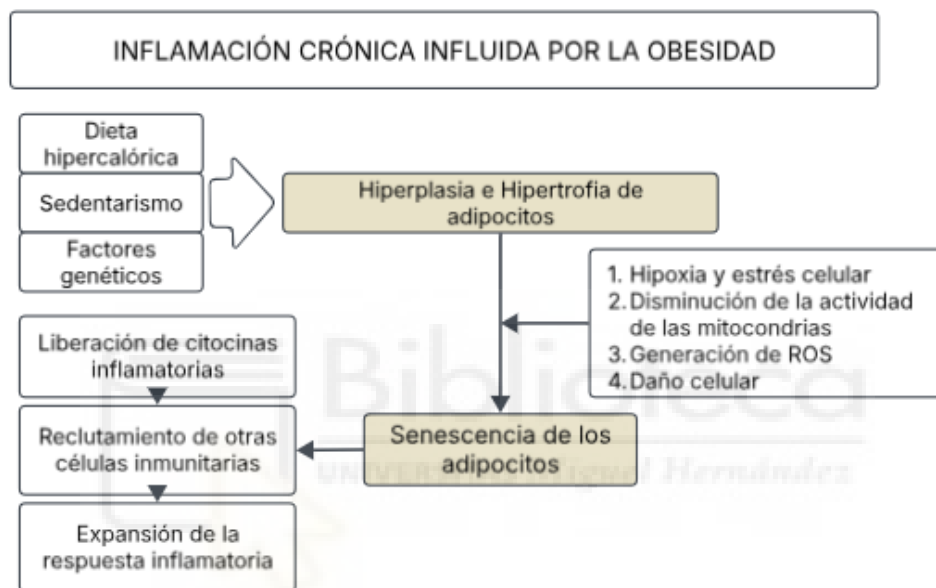


Figura 3. Resumen del mecanismo que induce a inflamación por los adipocitos. Figura de elaboración propia realizada con la herramienta *Lucidspark*.

Actualmente se sigue estudiando mediante análisis más sensibles y específicos para la corroboración de los mecanismos ya conocidos y para el descubrimiento de otros.

La expresión del gen SIRT1 es conocido por mediar distintas funciones en células como adipocitos, linfocitos T, macrófagos, neuronas, células dendríticas etc. Sin embargo, un estudio reciente realizado por De Limma y colaboradores se ha observado una reducción de la expresión del gen SIRT1 en la actividad y funcionalidad de las células dendríticas en ratones obesos (28). El estudio se realizó con ratones alimentados con una dieta alta en grasas. Durante distintos

análisis se observó que estos ratones presentaban niveles altos de citocinas inflamatorias como IL-6 o IL-1 y disminución de citocinas inmunoreguladoras como IL-10 o TGF- β en sangre. Una vez observado esto, se trató a un grupo de ellos con resveratrol (activador de SIRT1) y otro grupo con EX527 (inhibidor de SIRT1). Tras el tratamiento con resveratrol se observó que se redujeron los marcadores proinflamatorio e incrementando citocinas antiinflamatorias. Sin embargo, con EX527 aumentó estos marcadores inflamatorios. Además, los ratones tratados con resveratrol se incrementó la eficiencia mitocondrial, reduciendo la producción de ROS y el potencial de membrana mitocondrial. Por el contrario, EX-527 provocó disfunción mitocondrial, aumentando el estrés oxidativo y reduciendo la capacidad respiratoria.

Por último, se revelaron alteraciones en la accesibilidad de la cromatina en células dendríticas de ratones obesos, incluyendo una reducción significativa en la accesibilidad del locus genómico de SIRT1. Estos datos sugieren que SIRT1 es un gen esencial en la inmunoregulación de las células dendríticas y que en la obesidad se produce una disminución en su expresión favoreciendo un estado inflamatorio de bajo grado típico en personas con obesidad.

El artículo anterior está relacionado con un estudio muy reciente realizado por Tamkini y colaboradores que mostró que miR-186 altera la expresión de SIRT1 en adipocitos hipertrofiados. El estudio se hizo con cultivos in vitro de adipocitos, se realizaron pruebas con inductores e inhibidores de la acción de miR-186. En las pruebas realizadas con la adición de un inductor de miR-186 se observaba una disminución de la expresión de SIRT1 en adipocitos y con ello un aumento del recuento en sangre de citocinas inflamatorias como IL-6, IL-1 β , TNF- α y MCP-1. Con la adición de inhibidores de miR-186, aumentó la expresión de SIRT1 y disminuyó marcadores de inflamación(29). Esto sugiere una conexión entre la inhibición de SIRT1 inducida por miR-186 y un aumento de la inflamación, siendo una posible línea de investigación para tratamientos enfocados en controlar la inflamación en obesidad. Además, se observó un posible aumento de la resistencia a la insulina y trastornos metabólicos asociados, con el aumento de miR-186.

Según la revisión realizado por Paquet y colaboradores en la obesidad no solo hay un aumento del tejido adiposo visceral o subcutáneo sino también aumenta los adipocitos de la médula ósea. El principal resultado que se obtuvo tras análisis de ratones inducidos a obesidad con una dieta alta en grasas fue el aumento del tamaño, número y volumen de los adipocitos de la médula (30). Sugiriendo un aumento de la senescencia de adipocitos en médula ósea, pero no se llegó a investigar.

En adición a este, la revisión publicada este año por Hanghang Liu y colaboradores muestra que los adipocitos de la médula ósea en personas con obesidad aumentan hasta el doble en comparación con una persona de peso saludable. Este aumento de adipocitos genera senescencia de adipocitos en médula ósea y progenitores aumentando la secreción en la médula de citocinas inflamatorias como (IL-6 o TNF- α) y leptina. De igual forma, se produce una disminución de adiponectina que en condiciones normales es secretado por los adipocitos de la médula para evitar la proliferación excesiva y ambiente inflamatorio para las células madre y agotar su reservorio (31).

En concreto, en el estudio realizado con ratones por Yan y colaboradores se observó que en los inducidos a obesidad con una dieta alta en grasas presentaban en el ambiente hematopoyético de la medula ósea mayor cantidad IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 e IL-12 que en los ratones con peso normal. Además se observó una alteración significativa en la proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas provocando la disminución de las células madre y aumentando su diferenciación hacia macrófagos M1 (32). Estos resultados sobre el ambiente hematopoyético sugieren que en la obesidad los adipocitos de la médula ósea al igual que los adipocitos del tejido adiposo vascular generan citocinas proinflamatorias. Sin embargo, en este caso al liberarse en el interior de la médula ósea provocan una mayor diferenciación de las células madre hacia macrófagos M1 una vez salen de la médula ósea hacia el tejido.

5.2 PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LA OBESIDAD

En un estado de inflamación crónica como en el caso de la obesidad los macrófagos tienen una acción muy importante en la activación del sistema inmune innato en el tejido adiposo. Hay varios factores por el cuál los macrófagos se infiltran en el tejido adiposo para después dar la respuesta inmunológica. La infiltración de macrófagos es debida a la muerte de adipocitos, neutrófilos y senescencia de adipocitos hipertrofiados ya que estos últimos generan citocinas inflamatorias, por ejemplo, la MCP-1 que atraen a los monocitos hacia la zona.

Estas citocinas liberadas por los macrófagos una vez infiltrados en la zona promueven a su vez la liberación de más citocinas inflamatorias provocando así un círculo vicioso de continua inflamación (proceso explicado en el apartado anterior).

En el estudio publicado recientemente mediante métodos de análisis más precisos que los realizados en años posteriores se confirmó cómo el aumento del IMC se relacionaba con el aumento de los niveles de las quimiocinas CCL4, CCL22, CXCL10, y citocinas inflamatorias IL-1, IL-18, IL-6 y TNF α generadas principalmente por el tejido adiposo y macrófagos residentes del tejido adiposo (33).

En otro estudio realizado este año por Lin Y kai se investigó cómo los exosomas derivados del tejido adiposo visceral contribuyen al desarrollo de inflamación y disfunción metabólica en ratones. Además, muestra la influencia del eje SIRP α -CD47 en la obesidad(34). Se observó que la obesidad inducida por dieta alteró los exosomas derivados del tejido adiposo visceral. Estos, mostraron un aumento en esfingolípidos y glicerofosfolípidos, y un perfil de miRs cómo miR-200a-3p y miR-200b-3p que favorecía inflamación sistemática y un aumento de síntesis de lípidos. Figura 4

CD47 es una proteína transmembrana expresada en diversas células y también presente en los exosomas secretadas por los adipocitos. Cuando CD47 es reconocido por un macrófago u otras células del sistema inmune mediante su

receptor SIRP- α se activan señales intracelulares que impiden la fagocitosis. Se observó que al bloquear CD-47 con anticuerpos CD-47 en ratones obesos se producía una reducción de la inflamación y una mejora en el metabolismo. Además, se compararon ratones deficientes de SIRP- α y ratones controles inducidos ambos a obesidad por la dieta obteniéndose también reducción de la inflamación y mejora del metabolismo (Figura 4). Por tanto, la inhibición de la señalización CD47-SIRP- α parece mejorar la capacidad de los macrófagos para eliminar exosomas proinflamatorios derivados del tejido adiposo, reduciendo así la inflamación y mejorando el metabolismo en la obesidad. Por último, este estudio indica que modificar este receptor o proteína de membrana podría ser una estrategia potencial para tratar obesidad y sus complicaciones.

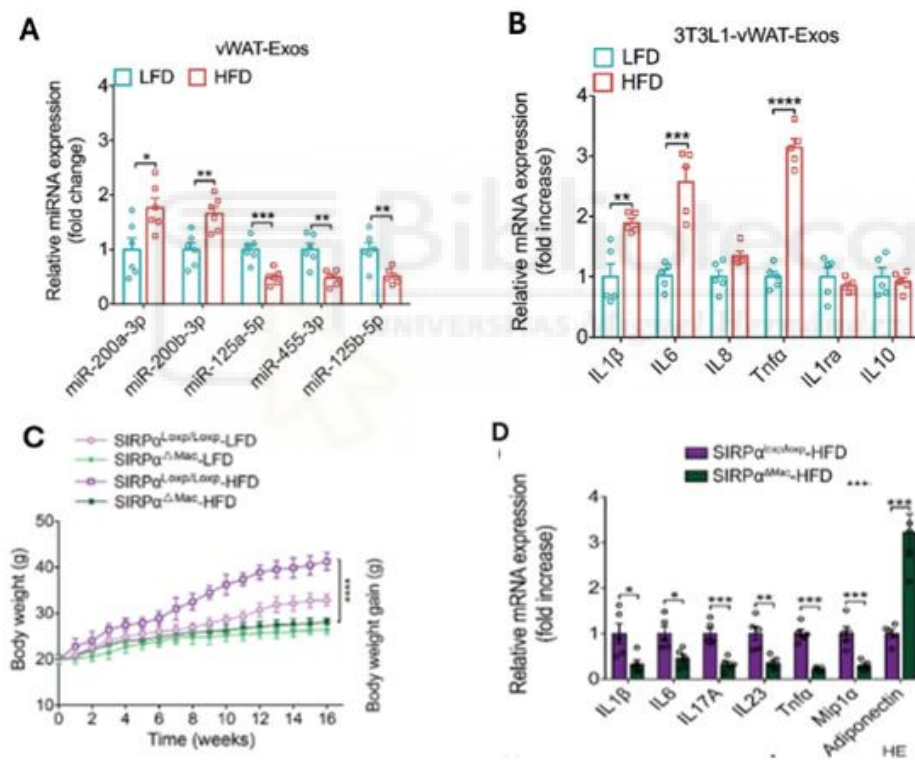


Figura 4. Implicación de los exosomas y el eje CD47-SIRP α en la obesidad. En el panel A se observa el número de veces que aumenta la cantidad de miRs de los exosomas generados por el tejido adiposo visceral en ratones con una dieta baja en grasa (LFD) y otros con una dieta alta en grasas (HFD). En el panel B se observa una comparación entre el análisis de la expresión de citocinas en exosomas producidos por adipocitos de tejido adiposo vascular (derivados de células progenitoras 3T3L1) en ratones con una dieta alta en grasas y una dieta baja en grasas. En el panel C se compara la evolución del peso semanalmente de los ratones **SIRP α ^{Loxp/Loxp}-LFD** (Ratones sin deficiencia del gen SIRP α con una dieta baja en grasas), **SIRP α ^{ΔMac}-LFD** (Ratones con deficiencia del gen SIRP α en macrófagos con una dieta baja en grasas), **SIRP α ^{Loxp/Loxp}-HFD** (Ratones sin deficiencia de SIRP α con una dieta alta en grasas), **SIRP α ^{ΔMac}-HFD** (Ratones con deficiencia de SIRP α en sus macrófagos con una dieta alta en

grasas). En el panel D se compara en porcentaje de veces los niveles de citocinas inflamatorias en ratones $SIRP\alpha^{\Delta^{Mac}}$ -LFD y $SIRP\alpha^{\Delta^{Mac}}$ -HFD. Tomado de "El bloqueo del eje $SIRP\alpha$ -CD47 promueve la fagocitosis de exosomas derivados del tejido adiposo visceral por parte de macrófagos y mejora la inflamación y el metabolismo en ratones."(37)

Por último, otro estudio reciente realizado por Rakib y colaboradores ha investigado el papel del receptor inmunológico Siglec-E en la regulación de la inflamación durante la obesidad inducida por una dieta alta en grasas en ratones. Siglec-E es un receptor expresado por macrófagos, monocitos y células dendríticas que tras su activación modula una respuesta reguladora del sistema inmune. Para la realización de dicho estudio se alimentaron ratones con una dieta alta en grasas a ratones deficientes de Siglec-E y ratones control(35).

Los ratones deficientes en Siglec-E presentaron una mayor infiltración de macrófagos proinflamatorios tipo M1 y quimiocinas atrayentes de estos. Asimismo, se detectó un aumento en la infiltración de neutrófilos y células NK, todos ellos implicados en la amplificación de la respuesta inmune innata.

Además, la ausencia de Siglec-E estuvo asociada con una mayor activación de vías que favorecen la síntesis de adipocitos como las vías TRAF3 y Akt2 generando así una mayor senescencia de adipocitos productores de citocinas proinflamatorias. Por tanto, Siglec-E se presenta como un posible objetivo terapéutico en el abordaje de las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad.

5.3 PAPEL DE LOS NEUTRÓFILOS EN LA OBESIDAD

Los neutrófilos son las células del sistema inmune más abundantes y que primero acuden al lugar de la inflamación. Durante las últimas décadas, diferentes estudios mostraron que el aumento de neutrófilos circulantes en sangre era indicador de empeoramiento en el estado de personas obesas. En situaciones de inflamación como en la obesidad se infiltran en el tejido adiposo por las citocinas liberadas de los adipocitos u otras células del sistema inmune

como neutrófilos y macrófagos residentes, como se muestra en la Figura 5. Además, la leptina formada también por los adipocitos genera un aumento de la hematopoyesis de neutrófilos, reduce la apoptosis de manera que aumenta la supervivencia de los neutrófilos y genera una activación cuando se une al receptor de leptina. (36).

Luego, los neutrófilos atraviesan la barrera vascular y se infiltran en el tejido adiposo donde liberan IL-8 (quimiocina que atrae más neutrófilos), PCR (quimiocina atrayente de macrófagos), MMP9 (enzima que rompe componentes de la matriz extracelular para facilitar la migración de células inmunes al tejido) y la MPO que aumenta durante procesos inflamatorios. Estas últimas, son moléculas que permiten expandir esta respuesta para activar el resto de las células inmunitarias. Además del aumento de las citocinas, se obtuvo una relación entre el número de neutrófilos en el tejido adiposo de personas obesas y la aparición de resistencia a la insulina por parte de los adipocitos (37).

Un estudio reciente realizado por Leinweber y colaboradores se muestra el papel clave que tiene la expresión del gen Bmal1 en neutrófilos como posible vía terapéutica para controlar la obesidad. El estudio se realizó en ratones con una dieta alta en grasas, un grupo sin Bmal1 funcional y el otro grupo con Bmal1 funcional. El grupo sin Bmal1 se observó que presentaban menos ganancia de peso, menos infiltración de macrófagos proinflamatorios M1 y más macrófagos antiinflamatorios M2 que el grupo con neutrófilos con Bmal1. Además, los siguientes datos se correlacionaban con una disminución de IL-6 y TNF- α y un aumento de IL-10 de los ratones con neutrófilos sin Bmal1 en comparación con los neutrófilos Bmal1(38). Justificando así el papel negativo que tiene el gen Bmal1 de los neutrófilos en la obesidad.

Sin embargo, otra forma de actuar de los neutrófilos para expandir la respuesta inmune es generando Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NET) como muestra la Figura 5. Esta forma de actuación se descubrió durante la última década. Las NETs son estructuras formadas por ADN, histonas y proteínas antimicrobianas, que se liberan al medio extracelular tras la activación de los neutrófilos. Se producen por la muerte de los neutrófilos, pero en ocasiones se pueden formar NETs manteniendo sus funciones vitales (39).

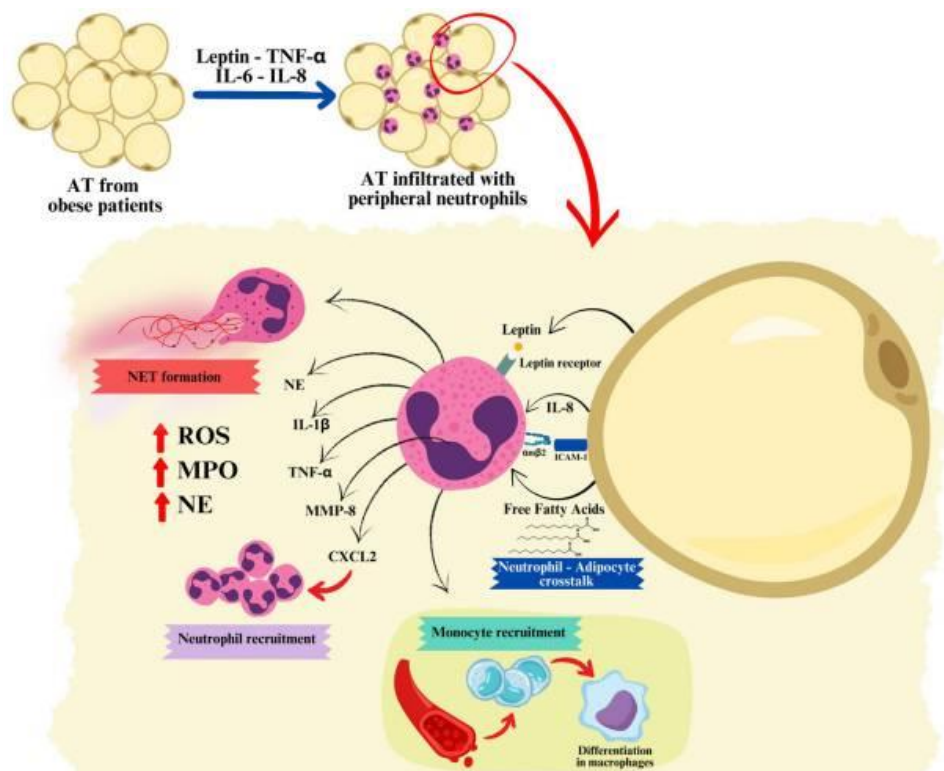


Figura 5. Resumen de la infiltración de neutrófilos en el tejido adiposo y expansión de la respuesta inmunitaria en la obesidad. Tomada de “El papel evolutivo de los neutrófilos y las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en la obesidad y enfermedades relacionadas: conocimientos y avances recientes (40)”.

Otro estudio muy reciente realizado por Van Bruggen y colaboradores corroboraron la relación que existe entre la peptidilarginina diminasas 4 (PAID4) con la formación de NETs en la obesidad(41). La PAID4 es una enzima cuya función en los neutrófilos es transformar los residuos de arginina de las histonas en citrulina. Esto, provoca una disminución de la compactación de cromatina y facilita la formación de NETs. En dicho estudio, se evaluaron 2 grupos de ratones con una dieta alta en grasas. El primer grupo eran ratones normales y el segundo eran ratones con deficiencia de PAID4. En el grupo deficiente de PAID4 se observó una alteración en la función de los neutrófilos ya que en los primeros 3 días se observó una disminución de la formación de NETs tras la dieta alta en grasas, pero a las 5 y 10 semanas aumentaron la activación y formación de NETs. Otro hallazgo importante fue que los ratones deficientes de PAID4 mostraron un aumento de peso significativamente menor que los ratones sin deficiencia. Esto sugiere que además de participar en la

inflamación sistémica podrían estar involucrados directamente los NETs en la fisiología metabólica.

Además, la formación de NETs puede afectar a diferentes órganos dependiendo de donde se acumulen. Se ha demostrado que la captación de neutrófilos en el hígado por el acúmulo de grasa favorecía la liberación de NETs y la evolución hacia esteatosis hepática no alcohólica (patología típica relacionada con la obesidad (42).

Dado el importantísimo papel de los neutrófilos en la inflamación, medir su recuento en el torrente sanguíneo es un método valioso para evaluar el nivel de inflamación en personas obesas para prevenir posibles complicaciones (43).

5.4 PAPEL DE LAS CÉLULAS NK EN LA OBESIDAD

Durante los últimos años no ha habido grandes descubrimientos sobre el papel de las células NK en pacientes obesos. Si bien es cierto, en la obesidad se produce una cierta inhibición de su actividad citotóxica.

La activación de las células NK depende de varias rutas metabólicas, especialmente de la vía mediada por la enzima mTOR. Esta vía regula procesos como la glucólisis, la biosíntesis de proteínas, la producción de energía, de IFN- γ y moléculas necesarias para llevar a cabo su función citotóxica (perforinas y granzimas). En obesidad, los adipocitos secretan diversas adipocinas proinflamatorias, entre ellas la leptina y la quimiocina MCP-1 que facilita el reclutamiento de células inmunitarias como más NK, desde la sangre periférica hacia el tejido adiposo.

Una vez en el tejido adiposo, las células NK experimentan cambios en su metabolismo. Debido a la gran cantidad de lípidos y ROS en la zona, en vez de activar la vía mTOR, se activa la proliferación de peroxisomas. Estos, son orgánulos responsables de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga y detoxificación de radicales libres. Este cambio, provoca una menor capacidad de producción de IFN- γ y gránulos citotóxicos, reduciendo así la efectividad de las NK (44).

Otro mecanismo para tener en cuenta por el cuál las NK utilizan los peroxisomas en vez de la vía mediada por mTOR es porque en circunstancias normales la leptina se une al receptor de leptina que tienen las células NK y promueven su supervivencia, proliferación y activación. Sin embargo, en la obesidad debido a su continua activación del receptor por la leptina se crea una desensibilización de este receptor que provoca una disminución de la citotoxicidad y de la capacidad de las células NK para responder a infecciones y células tumorales debido a la inactividad de la vía mTOR que de normal se activa con leptina(45,46).

5.5 PAPEL DE LOS LINFOCITOS T EN OBESIDAD

Durante estos años se ha podido observar la importante relevancia que tienen los linfocitos T en los procesos de inflamación crónica. Los estudios muestran de forma general un aumento del recuento de linfocitos T en sangre. Sin embargo, la cantidad de linfocitos T en sangre difiere dependiendo del subtipo. Además, se pueden encontrar en otros tejidos como el tejido adiposo, pulmonar o en el intestino.

Un estudio realizado por Balcerczyk y colaboradores reveló que las células madre adiposas presentaban mayor expresión de genes relacionados con la quimiotaxis, principalmente la quimiocina CCL5 que es la principal quimiocina que promueve la migración de los linfocitos T al tejido adiposo durante la obesidad. Se demostró ya que al trasplantar células madre adiposas con deficiencia en la expresión CCL5 a ratones obesos disminuía el reclutamiento de linfocitos T. Además, se ha demostrado que en la obesidad las células madre adiposas favorecen la formación de linfocitos T hacia el linaje de células Th1/Th17, generando a su vez una menor proliferación de los linajes Treg y Th2 (47). Como se muestra en la Figura 6.

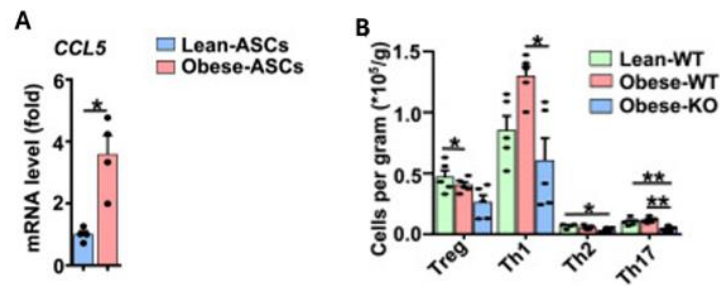


Figura 6. Análisis de infiltración y diferenciación de Linfocitos T en adipocitos de mujeres con obesidad, adipocitos de personas con peso saludable y adipocitos con deficiencia de CCL5. En la Gráfica A, se analiza los niveles de expresión de la quimiocina atrayente de linfocitos (CCL5) secretadas por células madre de adipocitos (ASC) en pacientes sanos y pacientes obesos. Gráfica B, comparación de los diferentes subtipos de linfocitos T en el tejido adiposo según tejido adiposo extraído de personas saludables (Lean-WT), con obesidad (Obese-WT) o con obesidad y deficiencia en la expresión de CCL5(Obese-KO). Tomado de “Adipose stem cells control obesity-induced T cell infiltration into adipose tissue (50)

De esta forma en otros estudios se ha visto, por ejemplo, que el recuento de linfocitos T helper sanguíneo, del tejido adiposo vascular y tejido adiposo subcutáneo son mayores en de personas obesas(48). En adición a este, otro estudio realizado por Rivera-Carranza y colaboradores se obtuvo que en las personas con obesidad había una disminución del porcentaje total de los linfocitos T citotóxicos CD8⁺. Sin embargo, los porcentajes de los linfocitos T helper y linfocitos T citotóxicos inmaduros aumentaron con el aumento del IMC(49).

En otro estudio realizado por Adad M. y colaboradores compararon los niveles de citocinas Th1 (INF- γ , TNF- α , IL-2) y citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) entre personas con obesidad y personas delgadas. Los resultados obtenidos mostraron un aumento significativo de IL-5 y TNF- α . Con esto se pudo comprobar un aumento en sangre de células Th1 y Th2 favorecía un estado inflamatorio en personas con obesidad (50).

Otro estudio reciente realizado por Cai y colaboradores se evaluó los efectos de una dieta alta en grasas en la conducta, en células inmunológicas y en el intestino de dos tipos de ratones distintos. Un tipo de ratones modificado genéticamente considerado como un modelo de trastorno del espectro autista BTBR y ratones control. Estos ratones se dividieron en 4 grupos: Grupo control con dieta normal, grupo control con dieta alta en grasas, grupo BTBR con dieta normal y grupo BTBR con dieta alta en grasas (51).

A nivel intestinal, los ratones con una dieta alta en grasas mostraron una reducción significativa en la expresión de proteínas asociadas a la integridad de la barrera intestinal (ZO-1, occludina y claudina-1). Los niveles de IL-17 e IL-22 aumentaron significativamente, mientras que los niveles de TGF- β e IL-10 disminuyeron.

En el análisis de subpoblaciones inmunes, se observó un aumento de células Th17 y una reducción de células Treg en intestino delgado en los ratones alimentados con una dieta alta en grasas. Este cambio se relacionó con una disminución en la expresión de la forma fosforilada de AMPK (p-AMPK), un sensor metabólico clave que, en condiciones normales, favorece la diferenciación de células Treg e inhibe la de Th17. La pérdida de actividad de AMPK, inducida por el exceso de grasa dietética, promueve así un entorno inmunológico proinflamatorio en la mucosa intestinal.

Por último, muestra que las alteraciones mencionadas fueron mayores en el grupo de ratones BTBR y por tanto la posible relación entre el trastorno del espectro autista y la obesidad.

5.6 PAPEL DE LOS LINFOCITOS B EN OBESIDAD

Los estudios actualmente sobre el papel de la obesidad en el sistema inmune se centran en las células del sistema innato y linfocitos T. Sin embargo, se ha presentado menos atención a pesar de su relevancia a los linfocitos B aunque si se conoce que hay cierto deterioro y alteraciones en varios subtipos de estas células. En el siguiente apartado se explican algunas de estas alteraciones y su implicación en la capacidad de respuesta e inflamación crónica del sistema inmune.

En un estudio reciente realizado por Prechtl y colaboradores en 2023, se investigó la relación entre la distribución de grasa corporal y las subpoblaciones de linfocitos B en sangre periférica(52). Los resultados mostraron que tanto la grasa visceral como la grasa corporal total se asocian significativamente con alteraciones en la composición del repertorio de linfocitos B.

En particular, se observó una disminución en la frecuencia de células plasmáticas y linfocitos B de memoria en sujetos con mayor adiposidad, lo que sugiere una posible reducción en la capacidad de respuesta humoral. Al mismo tiempo, se detectó un aumento en la proporción de células B naïve que son linfocitos B maduros sin activar, siendo productores solo de IgM e IgD. Por tanto, los resultados obtenidos muestran un perfil inmunológico menos maduro y efectivo en individuos con mayor porcentaje de grasa corporal.

Otro estudio reciente realizado por Daniela Frasca y colaboradores se estudió cómo un medio condicionado por tejido adiposo extraído de mujeres con obesidad afecta a linfocitos B de sangre periférica de personas delgadas(53). En el medio con tejido adiposo obeso, se obtuvieron niveles significativamente aumentados de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y IL-8. Tras la incubación durante 24 horas, se obtuvieron niveles aumentados también de p16, p21 y p53 que son marcadores del fenotipo secretor asociado a senescencia. Estas alteraciones con los linfocitos B incubados en un cultivo con adipocitos de personas con peso saludable no ocurrieron.

También, se confirmó un aumento de la actividad de β -galactosamida que es un marcador clave de senescencia celular, una mayor expresión de HLA-DR que es un marcador de inflamación y activación inmune y un aumento de la fosforilación oxidativa que indica un mayor consumo energético debido principalmente a mantener la secreción de citocinas inflamatorias. Sin embargo, a pesar de esta activación no se observó un aumento de la proliferación de linfocitos B lo que respalda el estado de senescencia de los linfocitos B.

Otro estudio reciente realizado por Wang y colaboradores obtuvieron evidencias sobre el papel que tiene el receptor tipo Toll 9 (TLR9) en la alteración de linfocitos B en la patología de la obesidad. Los resultados se evaluaron en ratones con una disfunción de TLR9 y otro grupo control de ratones, ambos tras llevar una dieta alta en grasas (54)

En los resultados se observó que los ratones con linfocitos B deficientes en TLR9 tras ingerir la misma cantidad de comida aumentaron significativamente el peso y el tejido adiposo hepático.

A nivel inmunológico, la deficiencia de TLR9 condujo a modificaciones en la maduración y función de linfocitos B. Se produjo una reducción de linfocitos Breg, productoras de IL-10 y un aumento de linfocitos B activados productores de anticuerpos en los centros germinales. También se observó un aumento de linfocitos Tfh, linfocitos Th y linfocitos T memoria con un aumento de IFN- γ e IL-17A. Este resultado sugiere que tras la disminución de IL-10 por los linfocitos B, el sistema inmune no frena la inflamación. Esto genera un aumento de la expansión de linfocitos T, aumentando la liberación de citocinas proinflamatorias y mayor presentación de linfocitos T de antígenos a linfocitos B produciendo un bucle de activación.

Otro hallazgo importante fue que las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA presentaron diferencias en su distribución normal en el intestino. Esto pudo ser un factor de riesgo para el aumento del coeficiente Firmicutes/Bacteroidetes en este grupo de ratones, vinculados a un metabolismo poco saludable

Finalmente, tras un análisis transcripcional se identificó una reducción significativa en la expresión de *Irf4* e *Il10* en los linfocitos B deficientes de TLR9. IRF4 es una proteína de los linfocitos B que activa la expresión de genes antiinflamatorios como IL-10. Su función es crucial para la diferenciación de linfocitos B a Breg. En la obesidad, si esta proteína no se activa bien, los linfocitos B pierden su capacidad reguladora favoreciendo un entorno inflamatorio. De este modo, se estableció el eje TLR9–IRF4–IL-10 como un regulador clave de la homeostasis inmunometabólica. Por tanto, se abre una ventana para estudiar este eje como una posible línea de tratamiento.

Por último, cabe destacar el papel de la Nesfatina-1 investigado por Tara L. Steffen y colaboradores. Se trata de un péptido que reduce el apetito y regula el metabolismo. Sin embargo, su papel ha ido más allá del control del hambre y ahora se estudia como posible regulador inmunometabólico(55).

En el estudio se evaluó el efecto del péptido nesfatina-1 sobre la respuesta de linfocitos B humanos derivadas de un linfoma de Burkitt, ya que presentan una alta tasa de proliferación y expresión de receptores inmunológicos funcionales. Tras la estimulación con LPS y un cóctel de fragmentos anti-IgM, anti-IgG y nesfatina-1, produjo una inhibición significativa de la proliferación celular a las 48 horas, en comparación con células estimuladas sin el péptido. Se observó reducción de los niveles de IgM liberados por las células B estimuladas, mientras que la secreción de TNF- α mostró una disminución moderada.

Además, se demostró que la nesfatina-1 inhibía el componente I κ B clave para la activación del factor de transcripción de la vía NF- κ B. Esta evidencia sugiere que la nesfatina-1 ejerce su efecto antiinflamatorio en linfocitos B por la inhibición de esa vía.

5.7 IMPLICACIÓN DEL DESEQUILIBRIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD E INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO

Durante los últimos años se han recopilado datos que muestran que la disbiosis intestinal se puede producir por varios factores como la toma de ciertos fármacos, estrés, sedentarismo, Sin embargo, el factor más determinante y estudiado en la literatura científica son los factores dietéticos.

Recientemente debido al avance en las tecnologías de secuenciación genómica se ha podido observar la composición de la microbiota en estado fisiológico está constituida en mayor medida por bacterias de la familia *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*. Aunque de estas Firmicutes y Bacteroidetes son las dos familias predominantes(56). Además, durante estos años, se ha podido corroborar que la familia *Bacteroidetes* son bacterias Gram negativas que en su mayoría participan en la descomposición de carbohidratos complejos como fibras en ácidos grasos de cadena corta. Estos tienen una acción protectora de la pared intestinal favoreciendo la integridad de la pared. Sin embargo, *Firmicutes* es una familia con bacterias Gram positivas que mejora la absorción de más calorías de los alimentos pudiendo favorecer el desarrollo de la

obesidad (57). En base a esto, en multitud de estudios se está demostrando que la proporción de estas dos familias en el intestino podría ser clave en el proceso de desarrollo de la obesidad mediante diferentes mecanismos.

Un estudio realizado por Gazi y colaboradores detectó diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre dos grupos, el primero con personas obesas y el segundo con personas con un peso saludable(58). Se obtuvo un aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*. Además, se observó un aumento de *Clostridium* y *Ruminococcus* en los individuos con sobrepeso y obesidad pertenecientes al grupo *Firmicutes*. Los grupos que más disminuyeron su presencia en el intestino fueron *Bacteroides* y *Akkermansia muciniphila* claves en el mantenimiento de la integridad del epitelio y regulación del estado inmunológico de la zona. Por último, como la gran mayoría de la literatura en el estudio se obtuvo una disminución de la diversidad bacteriana relacionada con una disminución de las células beneficiosas y por tanto disbiosis intestinal. Sin embargo, estudios como el realizado recientemente por Dhanasekaran y colaboradores con conejos inducidos a obesidad y conejos con peso normal mostró que una riqueza bacteriana similar entre ambos grupos, pero una mayor diversidad microbiana en los conejos obesos. Esto se asoció a una expansión de géneros bacterianos oportunistas(59).

De forma más específica se observó niveles significativamente disminuidos de las especies *Corallococcus* y especies de *Flavobacteriales (Bacteroidetes)* en el grupo de conejos obesos. Mientras tanto, especies como *Akkermansia glycaniphila* o pertenecientes a la familia *Clostridium*, *Mycoplasma* y *Firmicutes* presentaron un incremento. Estos hallazgos sugieren un desplazamiento hacia una microbiota más especializada en metabolismo lipídico para la obtención de mayor energía, menos eficiente en la digestión de fibra y producción de ácidos grasos de cadena corta como butirato, acetato o propionato. Además, como ya se ha comentado *Firmicutes* son bacterias Gram positivas por lo que presentan LPS que forman sus paredes bacterianas. También se ha observado que algunas bacterias de la microbiota que no son necesariamente Gram positivas generan LPS libres y trimetilamina-N-óxido(TMO) en disbiosis con el aumento de una dieta rica en grasas y azúcares (60). Estos liposacáridos y metabolitos

son clave en el proceso de inflamación intestinal y sistémica ya que producen daño en el epitelio y degradan las mucosas. Esto provoca daño intestinal, mayor permeabilidad del intestino y por ello, que pueden translocarse LPS y bacterias oportunistas hacia la sangre en cantidades suficientes para favorecer inflamación (61).

En este contexto, se produce un incremento de poblaciones celulares inmunes asociadas a la inflamación, como los linfocitos T citotóxicos, las células Th17 y los macrófagos M1. Paralelamente, disminuye la presencia de células inmunorreguladoras como las células Treg, lo que debilita los mecanismos de control de la inflamación. Además, se compromete la capacidad del epitelio para secretar AMP (péptidos antimicrobianos) e IgA, elementos clave para mantener el equilibrio microbiano en el intestino(62). Los AMP forman una barrera química que limita la interacción entre la microbiota y el epitelio, reduciendo la activación inmunitaria. IgA recubre bacterias y toxinas en la luz intestinal, facilitando su eliminación sin inducir inflamación. (Figura 7).

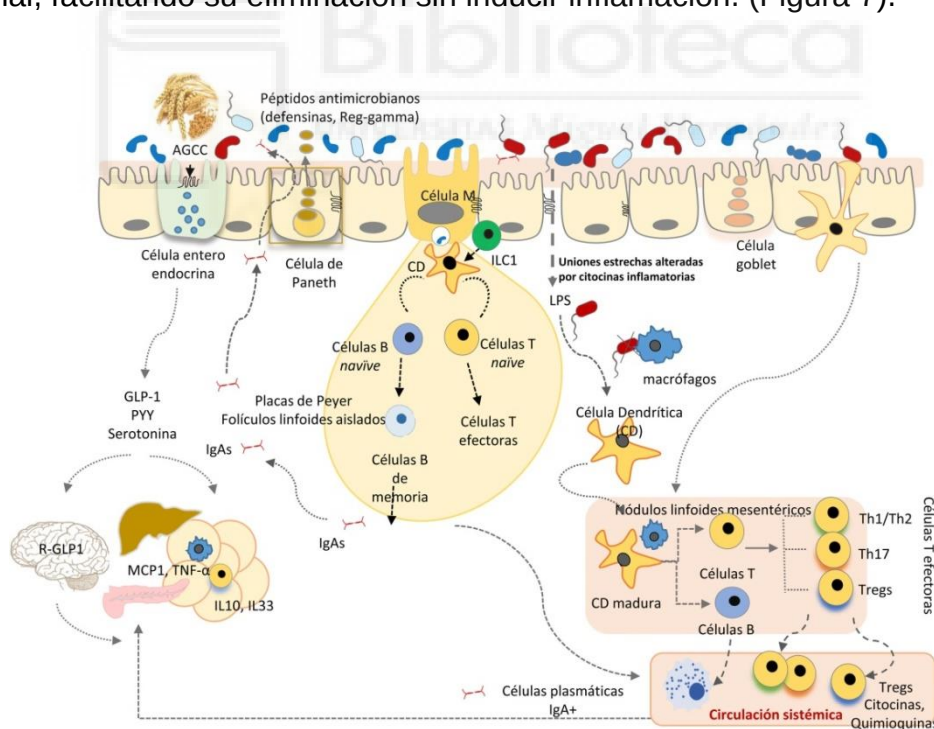


Figura 7. Representación de como los metabolitos de la microbiota modulan la barrera intestinal y el sistema inmune. Tomado de “Gut microbes and health (63)”

Siguiendo con el estudio realizado por Dhanasekaran y colaboradores se observaron diferencias entre la expresión de genes en el tejido del ciego del intestino. Se obtuvo una sobreexpresión en el grupo de ratones obesos de

varios genes relacionados con rutas de señalización metabólica, como PI3K-Akt y Wnt que favorece la resistencia a insulina y aumento del tejido adiposo. También se obtuvo la sobreexpresión de genes relacionadas con adhesión focal y señalización por calcio, vías claves para el reclutamiento de células inmunitarias.

Se identificaron interacciones relevantes entre diversas especies bacterianas, metabolitos y genes presentes en los conejos. En particular, se observó que el incremento de *Clostridium_sp* *Akkermansia glycaniphila* estaba vinculado con una mayor expresión de los genes IGFBP4, IGFBP6 y CAMK1, los cuales están involucrados en la regulación del metabolismo de lípidos y en la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, el gen PRKCDBP, relacionado con la respuesta inflamatoria intestinal mediada por TNF- α , mostró una correlación significativa con la presencia de *Mycoplasma_sp* y determinados metabolitos con actividad biológica. Estos resultados respaldan la idea de que la obesidad inducida por una dieta alta en grasas altera la relación entre la microbiota y el huésped mediante una compleja red de señales metabólicas e inmunitarias. Si bien es cierto aún se necesitan esclarecer algunas de estas vías pues no se tiene mucha información.

Otros estudios como el publicado en 2023 por Mengchen Guo y colaboradores muestran que hay bacterias beneficiosas que realizan un papel esencial en la protección, la integridad de la barrera intestinal y la salud metabólica. Estas son: *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum*.(64) Este estudio demostró que la administración de *Akkermansia muciniphila* y *Lactobacillus plantarum* produjo una disminución de los niveles de IL-6 e IL-17 y un aumento de la IL-10 en la circulación modulando y disminuyendo la respuesta crónica del sistema inmune en ratones obesos.

Otro estudio realizado por García-Gamboa y colaboradores además de analizar las diferencias bacterianas de la microbiota intestinal humana, también analizó los filos fúngicos presentes en la microbiota (65). En cuanto a las diferencias en la composición bacteriana entre personas obesas y no obesas se obtuvieron resultados similares a estudios mencionados anteriormente. Aumentó la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* a medida que aumentaba el IMC.

En cuanto al estudio de los filos fúngicos, los predominantes fueron *Ascomycota* y *Basidiomycota*. En pacientes obesos se observó una disminución significativa en los géneros *Nakaseomyces*, *Kazachstania*, *Kluyveromyces* y *Hanseniaspora*. Mientras tanto, los géneros *Saccharomyces*, *Debaryomyces* y *Pichia* aumentaron con el aumento del IMC.

5.8 NUEVAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ÚLTIMO AÑOS

Las terapias para el control de la obesidad hoy en día se basan en realizar ejercicio, cuidar la alimentación, la cirugía bariátrica y la terapia farmacológica(66). Este apartado sin embargo, se centra en las terapias farmacológicas más relevantes en los últimos años.

En los últimos años, el uso de fármacos basados en incretinas ha revolucionado el abordaje farmacológico de la obesidad. Fueron desarrollados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 pero debido a su gran eficacia en la reducción del peso corporal se han aprobado algunos de ellos y se está investigando para crear otros más seguros y eficaces en el tratamiento de la obesidad.

Los análogos de GLP-1 actúan como agonistas de los receptores GLP1-R imitando y potenciando los efectos de GLP-1 fisiológico. Como se comentó en la introducción los GLP-1 actúan disminuyendo el apetito, aumentando la saciedad, ralentizando el vaciamiento gástrico, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo el glucagón, favoreciendo el metabolismo de lípidos de los adipocitos y disminuyendo su almacenamiento.

Según los datos obtenidos de CIMA, el primer fármaco basado en incretinas aprobado en Europa para el tratamiento de la obesidad fue la liraglutida en 2015. Luego en 2021 fue aprobada por la EMA la semaglutida y por último desde el 2024 está autorizada la comercialización en Europa de la tirzepatida. Tanto la liraglutida como la semaglutida son análogos de las incretinas GLP-1, la tirzepatida es un análogo de GLP-1 y GIP.

La liraglutida ha demostrado que consigue una pérdida media entre 4,5- 8% (una reducción de entre 4,7-8,4kg) tras la administración de una dosis inicial de 0,6mg por vía subcutánea una vez al día durante una semana, luego un aumento de 0,6mg cada semana hasta llegar a 3mg diarios por vía subcutánea durante al menos 3 meses, mientras que pacientes con el placebo produjo una reducción del 2% (una pérdida de 2,8kg) de su masa corporal total. Además, produjo una reducción de la ingesta de alimentos, disminuyó los niveles de hemoglobina glicosilada, colesterol y triglicéridos(67,68).

Más tarde, tras la realización de los ensayos clínicos STEP, en 2021 se aprobó por la EMA la semaglutida tras evidenciar la eficacia en la pérdida de peso en pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes tipo II tras la administración por vía subcutánea de 2,4mg a la semana. Para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal al tratamiento primero se comienzan con dosis bajas y a medida que van aumentando las semanas se aumenta la dosis hasta llegar a la dosis de 2,4 mg por vía subcutánea(69). La semaglutida a diferencia de la liraglutida presenta una semivida mucho mayor permitiendo que su administración por vía subcutánea sea 1 vez por semana en vez de una vez al día. Esto es debido a la estructura de cada una, la liraglutida tiene una homología con respecto a la incretina GLP-1 del 97%. En la posición 34 tiene una arginina-lisina y en la posición 26 un residuo de ácido graso, de este modo la semaglutida es más resistente a ser degradada por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que la propia GLP-1 fisiológica(70). Sin embargo, la semaglutida tiene un 94% de similitud con la incretina GLP-1, las diferencias principales son la sustitución en la posición 8 de un aminoácido que lo hace más resistente aún que la liraglutida a la dipeptidil peptidasa-4 (dPP-4), mientras que se mantiene en la posición 34 la sustitución de lisina por arginina(71).

En el ensayo clínico STEP-8 realizado por Rubino DM y colaboradores compararan la eficacia entre la liraglutida y semaglutida lo que condujo a que los pacientes tratados con semaglutida redujeron su peso en un 15% aproximadamente mientras que la liraglutida se reducía un 6% aproximadamente (72).

Ante los datos que se han recopilado, aunque la liraglutida fue un antes y un después en el tratamiento de la obesidad, tras la aprobación de la semaglutida queda un poco renegada ya que la semaglutida es más eficaz. Además, se necesita sólo 1 administración a la semana frente a 1 al día de la liraglutida. Por último, la semaglutida debido a su menor frecuencia de administración resulta más económico que la liraglutida.

Una noticia publicada por la Sochob (Sociedad chilena de la obesidad) en el día 16/03/2025 muestra los resultados principales de los estudios del ensayo clínico REDEFINE2 un ensayo de fase 3 sobre un fármaco que combina cagrilitidina (análogo de amilina) más semaglutida (análogo GLP-1) llamado cargisema. Los resultados muestran una pérdida de peso de al menos un 13,7% con cargisema en comparación con una pérdida del 3,4% de peso con placebo tras 68 semanas(73).

Por último, aprobado recientemente en 2024 está la tirzepatida, actúa como los demás análogos de GLP-1 pero además al ser agonista de GIP potencia los efectos de GLP-1. El estudio más significativo que desvela la eficacia y seguridad de la tirzepatida en el tratamiento de la obesidad son los ensayos SURMOUNT. Se trata de un estudio realizado en un periodo de 72 semanas con personas con obesidad tratados con tirzepatida o placebo. La tirzepatida en dosis semanales de 5, 10 y 15 mg logró una reducción media de peso del 15 %, 19,5 % y 20,9 %, respectivamente frente al 3,1 % con placebo. Entre el 85 % y 91 % de los tratados con tirzepatida perdieron al menos un 5 % de su peso, y hasta el 57 % logró pérdidas del 20 % o más. Además, se observaron mejoras cardiometabólicas y los efectos adversos que se observaron fueron, principalmente gastrointestinales leves o moderados(74).

Además, otro estudio publicado en 2025 por Yin Xia y colaboradores muestra múltiples beneficios del uso de la tirzepatida en obesidad. Se observó una pérdida de peso de un 16%, una disminución de la hiperplasia de los adipocitos, una disminución de la expresión de genes proinflamatorios como la disminución de TNF- α , INF- γ o IL-6 en sangre. Se plantea la hipótesis de que el efecto antiinflamatorio que tienen la tirzepatida es por una acción selectiva en los macrófagos ya que se observó una mayor apoptosis de los macrófagos M1

del tejido adiposo en los ratones que fueron tratados con tirzepatida(75). Muchos de los pacientes afirman que su calidad de vida mejoró significativamente tras su tratamiento con tirzepatida(76).

Esta reducción de la inflamación puede estar también relacionado con los resultados que se obtuvieron en la diversidad microbiana tras el tratamiento con ciertos análogos de GLP-1. En estudios realizados con ratones tratados con semaglutida o tirzepatida mostraron una reducción significativa de la familia *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Alistipes* (productores de ácidos grasos de cadena corta). Además, se obtuvo una disminución de la familia *Bacteroidetes* y especies como *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp. y *Lactobacillus*. Con estos resultados podemos observar que el tratamiento con análogos de GLP-1 actúa recuperando el equilibrio de la microbiota con ayuda de la dieta y con ello disminuyendo la inflamación crónica de bajo grado (77,78).

Un estudio realizado por Cengiz y colaboradores se investigaron otras estrategias posológicas. Tras varias simulaciones obtuvieron que, manteniendo las mismas dosis y pauta posológica recomendadas, pero con una separación entre cada dosis de 2 semanas en vez de 1 semana presentaba una eficacia del 75%. Además, se observó que si cuando la administración era cada 2 semanas se aumentaba la dosis lo justo, la eficacia era del 100% ya que no había una relación lineal entre la frecuencia de administración y la eficacia del tratamiento. Plantea por último realizar más estudios ya que esta pauta presenta ventajas a nivel de adherencia y reduce el coste del tratamiento (79)

Aunque en principio la tirzepatida es un fármaco bastante seguro es importante recalcar el pequeño inconveniente en el uso de tirzepatida es que lleva muy poco tiempo en comercialización y podrían aparecer más efectos adversos que no se dieron en ensayos clínicos. Aunque no se puede afirmar su implicación en la aparición de apendicitis se observó en una paciente de 73 años sin factores de riesgo aparentes, el desarrollo de una apendicitis tras una semana de la administración de tirzepatida. Además, una vez que se le interrumpió el tratamiento la paciente mejoró notablemente, aunque al final se le sometió a cirugía para quitar el apéndice(80).

Otro estudio realizado por Dr. Edward Pratt y colaboradores sobre un ensayo de fase 1 sobre orforglipron, un agonista GLP-1 no peptídico y de administración diaria por vía oral con una escala de aumento de dosis de 6mg, 12mg y 21mg cada semana. Este, aunque se centró en el tratamiento de la diabetes tipo 2, obtuvo resultados que mostraron reducciones significativas tanto en la hemoglobina glucosilada como en el peso corporal con un perfil de seguridad similar al de otros agonistas del receptor GLP-1. Estos datos sugieren que orforglipron, al igual que otros GLP-1, podría ser una opción prometedora para el tratamiento de la obesidad(81).

5.9 OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Aunque el desarrollo de la obesidad es multifactorial, la mayoría de las personas con esta enfermedad se debe principalmente por la dieta hipercalórica y sedentarismo. Hoy en día se conocen mutaciones o deficiencias genéticas sobre la vía de la POMC, deficiencia del receptor de leptina o el síndrome de Bardet-Biedl. Estas provocan una deficiencia o inactivación de la vía leptina-melanocortina comentada en la introducción. Por tanto, este tipo de trastornos genéticos genera en los pacientes un consumo masivo de alimentos ya que no son capaces de saciarse o su capacidad para saciarse está muy reducida. Esto provoca a pacientes obesos desde la infancia y sin muchas opciones a tratamientos realmente eficaces.

En este contexto, surge la necesidad de tratamientos dirigidos capaces de restaurar la señalización alterada. Por ello desde 2021 en Europa se aprobó el uso de la setmelanotida tras observar su eficacia y seguridad tras estudios como realizado por Jesús Argente y colaboradores. En este estudio, se evaluó el índice IMC MetS-Z al inicio y a la semana 52 de 22 pacientes pediátricos con el Síndrome de Bardet Biedl (BSS) y alteraciones en POMC o LEPR tras el tratamiento con setmelanotida(82). El índice IMC MetS-Z es una puntuación para medir el riesgo metabólico basado principalmente en el IMC y otros componentes del síndrome metabólico como hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, etc. A mayor puntuación mayor riesgo metabólico.

De los 12 participantes, 10 (83%) lograron una reducción de 0,2 puntos o más en la puntuación Z del IMC al final de la semana 52. La reducción media del IMC en los pacientes del estudio fue del 18%. Sin embargo, en pacientes con deficiencias o alteraciones en POMC o LEPR obtuvieron una reducción del 26% del IMC, mientras que en pacientes con BBS redujeron una 10% su IMC.

Además, los pacientes tuvieron menos hambre que al inicio del tratamiento. En cuanto a los efectos adversos, en general fueron leves, se observaron hiperpigmentación cutánea, vómitos y reacciones en el lugar de la inyección,

Se trata de un fármaco agonista de los receptores melanocortina-4, actúa imitando la acción de las melanocortinas naturales activando directamente el receptor MCR-4 reduciendo el apetito y promoviendo la pérdida de peso mediante la reducción de la ingesta de alimentos y aumento del consumo energético en personas con alguna interacción en la vía leptina-melanocortina. Se trata de un fármaco de administración subcutánea que se administra diariamente, en las 2 primeras semanas se administran inyecciones de 1mg y después se va reajustando la dosis diaria hasta un máximo de 3 mg al día (87).

6. CONCLUSIONES

En conclusión, se confirma la hipótesis planteada ya que se han demostrado alteraciones inmunológicas clave en sujetos obesos. También se han observados diferencias en sujetos obesos en la composición de la microbiota intestinal. Por tanto, las conclusiones a las que se han llegado son:

- Durante la obesidad se produce hiperplasia e hipertrofia que desencadena en muerte y senescencia de adipocitos que generan citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-1 β . Además, se expone que la expresión de SIRT1 y miR-186 son claves en el desarrollo de la obesidad e inflamación, siendo posibles líneas de tratamiento para un futuro.
- En personas con obesidad hay una tendencia hacia la diferenciación de macrófagos hacia M1 generando concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α . Además, se enfatiza en la

importancia que tiene la vía SRIP α -CD47 y el receptor Singlec-E en la respuesta inflamatoria en pacientes con obesidad, siendo posibles líneas de tratamiento para un futuro.

- En obesidad los neutrófilos aumentan la infiltración al tejido adiposo de otras células inmunitarias mediante la secreción de citocinas inflamatorias y producción de NETs. Se destacan la influencia del gen *Bmal1* en el aumento de la secreción de citocinas y la inhibición de la enzima PAID4 para evitar la formación de NETs.
- En cuanto a las NK, se produce una disminución de su toxicidad mediada entre otros mecanismos por la desensibilización de sus receptores de leptina.
- En obesidad se produce un aumento de los linajes de linfocitos Th y una disminución de Treg en comparación con personas de peso saludable.
- En obesidad se muestra una disminución de la respuesta humoral por una diferenciación de linfocitos B hacia subtipos inmaduros, obteniendo mayores niveles en sangre de linfocitos B naive y senescencia de linfocitos B maduros. También, se estableció el eje TLR9–IRF4–IL-10 como un regulador clave de la homeostasis inmunometabólica.
- En obesidad se produce disbiosis intestinal con un aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes. Aumentan bacterias especialistas en la obtención de energía y bacterias oportunistas como *Clostridium* y *Ruminococcus*. Mientras disminuyen bacterias secretoras de metabolitos beneficiosos para el mantenimiento de la pared intestinal como *Bacteroides* y *Akkermansia muciniphila*. Esta última se propone como especie con un fuerte potencial como tratamiento y prevención de la obesidad.
- Por último, se establece el éxito de los análogos de GLP-1 para el tratamiento actual de la obesidad y la Setmelanotida para el tratamiento causado por alteraciones genéticas en la vía leptina-melanocortina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. 2024 [Internet]. 2024. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso .

2. De Maeyer RPH, Chambers ES. The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunol Lett.* febrero de 2021;230:1-10.
3. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality? *Clin Sci.* 14 de agosto de 2023;137(15):1067-93.
4. Bourque J, Hawiger D. Life and death of tolerogenic dendritic cells. *Trends Immunol.* febrero de 2023;44(2):110-8.
5. Maier-Begandt D, Alonso-Gonzalez N, Klotz L, Erpenbeck L, Jablonska J, Immler R, et al. Neutrophils—biology and diversity. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 27 de septiembre de 2024;39(10):1551-64.
6. Lanier LL. Five decades of natural killer cell discovery. *Journal of Experimental Medicine.* 5 de agosto de 2024;221(8).
7. Chaurasiya V, Nidhina Haridas PA, Olkkonen VM. Adipocyte-endothelial cell interplay in adipose tissue physiology. *Biochem Pharmacol.* abril de 2024;222:116081.
8. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 19 de junio de 2023;8(1):235.
9. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, Ma CS. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. *Journal of Experimental Medicine.* 3 de julio de 2023;220(7).
10. Stasevich EM, Zheremyan EA, Kuprash D V., Schwartz AM. Interaction Between Adipocytes and B Lymphocytes in Human Metabolic Diseases. *Biochemistry (Moscow).* 10 de febrero de 2023;88(2):280-8.
11. Colella M, Charitos IA, Ballini A, Cafiero C, Topi S, Palmirotta R, et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. *World J Gastroenterol.* 28 de julio de 2023;29(28):4368-83.
12. Guiducci L, Iervasi G, Quinones-Galvan A. On the paradox insulin resistance/insulin hypersensitivity and obesity: two tales of the same history. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 21 de junio de 2014;12(6):637-42.
13. Scott RV, Bloom SR. Problem or solution: The strange story of glucagon. *Peptides (NY).* febrero de 2018;100:36-41.
14. Espinoza García AS, Martínez Moreno AG, Reyes Castillo Z. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* noviembre de 2021;68(9):654-63.
15. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* junio de 2021;48:101206.
16. Espinoza García AS, Martínez Moreno AG, Reyes Castillo Z. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* noviembre de 2021;68(9):654-63.
17. Han Y, Sun Q, Chen W, Gao Y, Ye J, Chen Y, et al. New advances of adiponectin in regulating obesity and related metabolic syndromes. *J Pharm Anal.* mayo de 2024;14(5):100913.

18. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junio de 2016;4(6):525-36.
19. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends in Endocrinology & Metabolism.* junio de 2020;31(6):410-21.
20. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 24 de julio de 2024;15.
21. Müller TD, Adriaenssens A, Ahrén B, Blüher M, Birkenfeld AL, Campbell JE, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). *Mol Metab.* mayo de 2025;95:102118.
22. Fletcher MM, Keov P, Truong TT, Mennen G, Hick CA, Zhao P, et al. AM833 Is a Novel Agonist of Calcitonin Family G Protein–Coupled Receptors: Pharmacological Comparison with Six Selective and Nonselective Agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* junio de 2021;377(3):417-40.
23. Lutz TA. Creating the amylin story. *Appetite.* mayo de 2022;172:105965.
24. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* julio de 2008;49(7):1562-8.
25. Woo CY, Jang JE, Lee SE, Koh EH, Lee KU. Mitochondrial Dysfunction in Adipocytes as a Primary Cause of Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes Metab J.* 2019;43(3):247.
26. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. En: *Comprehensive Physiology.* Wiley; 2018. p. 1031-63.
27. Espinosa De Ycaza AE, Søndergaard E, Morgan-Bathke M, Carranza Leon BG, Lytle KA, Ramos P, et al. Senescent cells in human adipose tissue: A cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring).* agosto de 2021;29(8):1320-7.
28. de Lima J, Leite JA, Basso PJ, Ghirotto B, Martins da Silva E, Menezes-Silva L, et al. Sirtuin 1 regulates the phenotype and functions of dendritic cells through Ido1 pathway in obesity. *Cell Death Dis.* 18 de octubre de 2024;15(10):757.
29. Tamkini M, Nourbakhsh M, Movahedi M, Golestani A. Unveiling the role of miR-186 in SIRT1 regulation in adipocytes: implications for adipogenesis and inflammation in obesity. *J Diabetes Metab Disord.* 8 de enero de 2025;24(1):42.
30. Paquet A, Bahlouli N, Coutel X, Leterme D, Delattre J, Gauthier V, et al. Obesity and insulinopenic type 2 diabetes differentially impact, bone phenotype, bone marrow adipose tissue, and serum levels of the cathelicidin-related antimicrobial peptide in mice. *Bone.* abril de 2025;193:117387.
31. Liu H, Liu L, Rosen CJ. Bone Marrow Adipocytes as Novel Regulators of Metabolic Homeostasis: Clinical Consequences of Bone Marrow Adiposity. *Curr Obes Rep.* 14 de enero de 2025;14(1):9.
32. Yan J, Zhang P, Liu X, Pan C, Shi G, Ye P, et al. Obesity modulates hematopoietic stem cell fate decision via IL-1 β induced p38/MAPK signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 29 de septiembre de 2024;15(1):336.

33. Ameling S, Van der Auwera S, Holtfreter S, Wiechert A, Michalik S, Friedrich N, et al. Cytokine atlas of the population-based cohort SHIP-TREND-0 – Associations with age, sex, and BMI. *Cytokine*. mayo de 2025;189:156896.
34. Lin Y kai, Pan Y fei, Jiang T yi, Chen Y bin, Shang T yu, Xu M you, et al. Blocking the SIRP α -CD47 axis promotes macrophage phagocytosis of exosomes derived from visceral adipose tissue and improves inflammation and metabolism in mice. *J Biomed Sci*. 28 de febrero de 2025;32(1):31.
35. Rakib A, Mandal M, Al Mamun MA, Kiran S, Yasmen N, Li L, et al. Siglec-E augments adipose tissue inflammation by modulating TRAF3 signaling and monocytic myeloid-derived suppressor cells during obesity. *Front Immunol*. 4 de febrero de 2025;16.
36. Gomez-Casado G, Jimenez-Gonzalez A, Rodriguez-Muñoz A, Tinahones FJ, González-Mesa E, Murri M, et al. Neutrophils as indicators of obesity-associated inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 29 de marzo de 2025;26(3).
37. Shantaram D, Hoyd R, Blaszczyk AM, Antwi L, Jalilvand A, Wright VP, et al. Obesity-associated microbiomes instigate visceral adipose tissue inflammation by recruitment of distinct neutrophils. *Nat Commun*. 27 de junio de 2024;15(1):5434.
38. Leinweber B, Pilorz V, Olejniczak I, Skrum L, Begemann K, Heyde I, et al. Bmal1 deficiency in neutrophils alleviates symptoms induced by high-fat diet. *iScience*. marzo de 2025;28(3):112038.
39. Boeltz S, Amini P, Anders HJ, Andrade F, Bilyy R, Chatfield S, et al. To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ*. 8 de marzo de 2019;26(3):395-408.
40. Altamura S, Lombardi F, Palumbo P, Cinque B, Ferri C, Del Pinto R, et al. The Evolving Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Obesity and Related Diseases: Recent Insights and Advances. *Int J Mol Sci*. 20 de diciembre de 2024;25(24):13633.
41. Van Bruggen S, Sheehy CE, Kraisin S, Frederix L, Wagner DD, Martinod K. Neutrophil peptidylarginine deiminase 4 plays a systemic role in obesity-induced chronic inflammation in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. mayo de 2024;22(5):1496-509.
42. Wu J, Zhang C, He T, Zhang S, Wang Y, Xie Z, et al. Polyunsaturated fatty acids drive neutrophil extracellular trap formation in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Pharmacol*. abril de 2023;945:175618.
43. Gomez-Casado G, Jimenez-Gonzalez A, Rodriguez-Muñoz A, Tinahones FJ, González-Mesa E, Murri M, et al. Neutrophils as indicators of obesity-associated inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 29 de marzo de 2025;26(3).
44. Michelet X, Dyck L, Hogan A, Loftus RM, Duquette D, Wei K, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol*. 12 de diciembre de 2018;19(12):1330-40.
45. Ayed K, Nabi L, Akrouf R, Mrizak H, Gorraab A, Bacha D, et al. Obesity and cancer: focus on leptin. *Mol Biol Rep*. 25 de julio de 2023;50(7):6177-89.
46. Viel S, Besson L, Charrier E, Marçais A, Disse E, Bienvenu J, et al. Alteration of Natural Killer cell phenotype and function in obese individuals. *Clinical Immunology*. abril de 2017;177:12-7.

47. Balcerczyk A, Eljaafari A, Pirola L. Adipose stem cells drive T cell infiltration in obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. noviembre de 2024;35(11):931-3.
48. Haugstøyl ME, Cornillet M, Strand K, Stiglund N, Sun D, Lawrence-Archer L, et al. Distinct T cell subsets in adipose tissue are associated with obesity. *Eur J Immunol*. 13 de febrero de 2023;53(2).
49. Rivera-Carranza T, Nájera-Medina O, Bojalil-Parra R, Rodríguez-López CP, Zúñiga-León E, León-Téllez Girón A, et al. The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood and metabolic variables in patients with severe obesity. *PeerJ*. 13 de junio de 2023;11:e15465.
50. Salem AM. Th1/Th2 cytokines profile in overweight/obese young adults and their correlation with airways inflammation. *J Taibah Univ Med Sci*. febrero de 2022;17(1):38-44.
51. Cai Y, Deng W, Yang Q, Pan G, Liang Z, Yang X, et al. High-fat diet-induced obesity causes intestinal Th17/Treg imbalance that impairs the intestinal barrier and aggravates anxiety-like behavior in mice. *Int Immunopharmacol*. marzo de 2024;130:111783.
52. Prechtel P, Schmitz T, Pochert N, Traidl-Hoffmann C, Linseisen J, Meisinger C, et al. Association between body fat distribution and B-lymphocyte subsets in peripheral blood. *Immunity & Ageing*. 13 de septiembre de 2023;20(1):47.
53. Frasca D, Romero M, Garcia D, Thaller S, Bueno V. Adipocyte-derived inflammatory molecules induce senescent B cells through metabolic pathways. *Obesity*. 4 de agosto de 2024;32(8):1441-7.
54. Wang P, Yang X, Zhang L, Sha S, Huang J, Peng J, et al. Tlr9 deficiency in B cells leads to obesity by promoting inflammation and gut dysbiosis. *Nat Commun*. 18 de mayo de 2024;15(1):4232.
55. Steffen TL, Stafford JD, Bocke CR, Samson WK, Yosten GLC. The anorexigenic peptide nesfatin-1 dampens the B cell response to receptor-mediated stimulation through inhibition of NF-κB signaling. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1 de mayo de 2025;328(5):R601-10.
56. Pant A, Maiti TK, Mahajan D, Das B. Human Gut Microbiota and Drug Metabolism. *Microb Ecol*. 23 de julio de 2023;86(1):97-111.
57. Dhanasekaran D, Venkatesan M, Sabarathinam S. Efficacy of microbiome-targeted interventions in obesity management- A comprehensive systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. febrero de 2025;19(2):103208.
58. Gazi U, Kocer G, Ruh E, Holyavkin C, Tosun O, Celik M, et al. Gastric microbiome composition in obese patients and normal weight subjects with functional dyspepsia. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 30 de junio de 2024;18(06):909-18.
59. Li Y, Qi X, Wang Q, He Y, Li Z, Cen X, et al. Comprehensive analysis of key host gene-microbe networks in the cecum tissues of the obese rabbits induced by a high-fat diet. *Front Cell Infect Microbiol*. 14 de junio de 2024;14.
60. Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, et al. The TMAO-Producing Enzyme Flavin-Containing Monooxygenase 3 Regulates Obesity and the Beiging of White Adipose Tissue. *Cell Rep*. junio de 2017;19(12):2451-61.
61. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*. 23 de septiembre de 2019;11(10):2277.

62. Romaní-Pérez M, Llebana-García R, Flor-Duro A, Bonillo-Jiménez D, Bullich-Vilarrubias C, Olivares M, et al. Obesity and the gut microbiota: implications of neuroendocrine and immune signaling. *FEBS J.* marzo de 2025;292(6):1397-420.
63. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2021;44(7):519-35.
64. Guo M, Lu M, Chen K, Xu R, Xia Y, Liu X, et al. *Akkermansia muciniphila* and *Lactobacillus plantarum* ameliorate systemic lupus erythematosus by possibly regulating immune response and remodeling gut microbiota. *mSphere.* 24 de agosto de 2023;8(4).
65. García-Gamboa R, Díaz-Torres O, Senés-Guerrero C, Gradilla-Hernández MS, Moya A, Pérez-Brocal V, et al. Associations between bacterial and fungal communities in the human gut microbiota and their implications for nutritional status and body weight. *Sci Rep.* 8 de marzo de 2024;14(1):5703.
66. Temple N. The Origins of the Obesity Epidemic in the USA—Lessons for Today. *Nutrients.* 12 de octubre de 2022;14(20):4253.
67. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet.* abril de 2024;403(10434):e21-31.
68. Apperley L, Parkinson J, Senniappan S. Liraglutide Treatment Improves Glycaemic Dysregulation, Body Composition, Cardiometabolic Variables and Uncontrolled Eating Behaviour in Adolescents with Severe Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 23 de septiembre de 2024;
69. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine.* 18 de marzo de 2021;384(11):989-1002.
70. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int.* septiembre de 2019;128:94-105.
71. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 7 de junio de 2022;23(3):521-39.
72. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. *JAMA.* 11 de enero de 2022;327(2):138.
73. Sociedad Chilena de Obesidad. Dom 16 de Mar 2025. 2025. CAGRISEMA DEMUESTRA UNA PÉRDIDA DE PESO SUPERIOR EN ADULTOS CON OBESIDAD O SOBREPESO Y DIABETES TIPO 2 EN EL ENSAYO REDEFINE 2.
74. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine.* 21 de julio de 2022;387(3):205-16.
75. Xia Y, Jin J, Sun Y, Kong X, Shen Z, Yan R, et al. Tirzepatide's role in targeting adipose tissue macrophages to reduce obesity-related inflammation and improve insulin resistance. *Int Immunopharmacol.* diciembre de 2024;143:113499.
76. Gudzone KA, Stefanski A, Cao D, Mojdami D, Wang F, Ahmad N, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with

obesity: Results from the <scp>SURMOUNT</scp> -1 study. Diabetes Obes Metab. 4 de febrero de 2025;27(2):539-50.

77. Mao T, Zhang C, Yang S, Bi Y, Li M, Yu J. Semaglutide alters gut microbiota and improves NAFLD in db/db mice. Biochem Biophys Res Commun. mayo de 2024;710:149882.
78. Silva-Veiga FM, Marinho TS, de Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Tirzepatide, a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1), positively impacts the altered microbiota of obese, diabetic, ovariectomized mice. Life Sci. enero de 2025;361:123310.
79. Cengiz A, Wu CC, Lawley SD. Alternative dosing regimens of <scp>GLP</scp> -1 receptor agonists may reduce costs and maintain weight loss efficacy. Diabetes Obes Metab. 14 de abril de 2025;27(4):2251-8.
80. Chan G, Ansar M, Klein M. Appendicitis After Initiation of Tirzepatide. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. enero de 2025;Volume 18:261-5.
81. Pratt E, Ma X, Liu R, Robins D, Coskun T, Sloop KW, et al. Orforglipron (<scp>LY3502970</scp>), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A Phase 1b, multicentre, blinded, placebo-controlled, randomized, multiple-ascending-dose study in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. septiembre de 2023;25(9):2642-9.
82. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, et al. Setmelanotide in patients aged 2–5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. enero de 2025;13(1):29-37.

UNIVERSITAS Miguel Hernández