

La obesidad y la inflamación crónica de bajo grado

Obesity and low-grade chronic inflammation

La obesidad (Ob) es una enfermedad crónica con múltiples orígenes y constituye un fenómeno mundial generalizado que conlleva a complicaciones potencialmente graves, lo que requiere para su tratamiento de un enfoque multidisciplinario debido a las importantes repercusiones clínicas y los elevados costos de salud asociados con esa dolencia.¹

La epidemia de Ob y de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), cuenta, además, con un sutil tercer integrante: la resistencia a la insulina (RI), componente esencial en la etiopatogenia de la DMT2. Aunque la RI se ha definido tradicionalmente desde el punto de vista glucotóxico, se ha gestado y fortalecido la idea de que las grasas influyen de manera decisiva sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, sobre la actividad de la insulina y, a través de ellos, en el desarrollo de la DMT2.²

El elevado consumo de ácidos grasos saturados y las comidas de alto índice glucémico pueden aumentar el peso corporal y contribuir al estrés oxidativo y al incremento de la inflamación crónica de bajo grado. Esta situación ocurre al aumentar la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), el cual es un complejo proteico que controla la transcripción del ácido desoxirribonucleico (ADN).³

La gran cantidad de ácidos grasos almacenados en los adipocitos de las personas obesas, exacerban los procesos oxidativos como la lipoperoxidación, que ocurre durante la hiperplasia e hipertrofia adipocitaria, ampliando el estrés oxidativo celular, los niveles de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno (ion superóxido y óxido nítrico), respectivamente. A continuación, numerosas células inmunológicas son reclutadas desde la periferia hacia el tejido adiposo, lo que inicia un proceso inflamatorio a nivel local caracterizado por la elevación en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y leptina, así como la disminución de la interleuquina 10 (IL-10) y adiponectina.⁴

En las personas con Ob, los procesos expansivos del tejido adiposo blanco promueven modificaciones en el espaciamiento de la fracción vascular-estromal del tejido adiposo visceral y conduce a que algunas de estas células localizadas en zonas lejanas a los vasos sanguíneos sufran hipoxia, la cual desencadena el reclutamiento de macrófagos, la producción de citocinas y más tarde muerte celular. Después las células necróticas son rodeadas por células fagocíticas que inician un proceso inflamatorio encaminado a la remoción de estas.^{3,4}

Al mismo tiempo, los adipocitos, ante la hipoxia y la hiperoxidación de los ácidos grasos, muestran alteraciones funcionales caracterizadas por un marcado estrés

reticular asociado con procesos de plegamiento incorrecto de proteínas y autofagia, lo cual es capaz de desencadenar apoptosis celular.⁵ Este escenario contribuye a la inflamación del tejido adiposo blanco o visceral en personas con Ob abdominal y constituye uno de los primeros mecanismos implicados en el inicio de la inflamación sistémica de grado bajo en las personas obesas.⁴

La inflamación sistémica se caracteriza por la elevación en los niveles circulantes de citocinas inflamatorias, así como por el aumento de la infiltración de macrófagos en tejidos periféricos. Este contexto inflamatorio no induce lesión o pérdida de la funcionalidad en el tejido infiltrado, lo cual constituye un rasgo distintivo de un estado de inflamación sistémica de bajo grado, aunque sí posee una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el paciente con Ob.⁶

Este período de alteración inmune conduce a la activación de señales intracelulares que culminan con la liberación de factores inflamatorios que provocan una afectación local y sistémica, los cuales retroalimentan e interconectan a los tejidos adiposo, muscular y hepático con macrófagos proinflamatorios, productores de citocinas inflamatorias y especies reactivas del oxígeno.⁶

Resulta evidente que la Ob comparte con otras enfermedades comunes y de complejo abordaje terapéutico, la existencia de un estado de inflamación crónica de bajo grado, que perpetúa a la propia Ob y se asocia a múltiples complicaciones.¹ El aumento de la grasa abdominal podría facilitar una afectación autocrina, paracrina y endocrina en el individuo afectado por esta condición, debido a que en la circulación de sujetos con distintos grados de Ob se observan niveles aumentados de citocinas, quimiocinas, monocitos y macrófagos inflamatorios.^{7,8,9}

La lipoinflamación, o inflamación crónica asociada a la Ob, es motivo de interés actual por parte de la comunidad científica y deriva del conocimiento de las alteraciones y remodelado que se produce en el tejido adiposo, con la participación de múltiples factores y elementos implicados en todo el proceso.¹ Los resultados obtenidos a partir de investigaciones recientes subrayan la importancia de algunas moléculas denominadas mediadores especializados en la resolución, como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de la Ob.¹

Un abordaje más integral podría contribuir a identificar diferentes fenotipos de metainflamación, dependiendo del grado y la relación entre sus componentes, los cuales podrían ser identificados por el clínico a través de biomarcadores, que permitan predecir la evolución de un paciente con enfermedad metabólica y establecer terapias antiinflamatorias personalizadas basadas en la evidencia molecular.⁶ Esto ayudaría al logro de una adecuada regulación metabólica y una mejoría de la RI, en el paciente obeso.

José Hernández Rodríguez.
Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.
pepehdez@infomed.sld.cu

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Izaola O, Luis DD, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2352-58.
2. Costa JE, Spinedi E. La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2: actualizado. Parte 1. *Rev Arg de Endo y Metab.* 2017;54(3):109-23.
3. Antunes BDMM, Monteiro PA, Silveira LS, de Carvalho C, Lira FS, Júnior IFF. Macronutrient intake is correlated with dyslipidemia and low-grade inflammation in childhood obesity but mostly in male obese. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):997-1003.
4. 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.* 2008;49(7):1562-8.
5. Yoshizaki T, Kusunoki C, Kondo M, Yasuda M, Kume S, Morino K, et al. Autophagy regulates inflammation in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;417(1):352-7.
6. León JI, Alonso L, del Olmo E, Castellanos D, Escobedo G, González A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y Cirujanos.* 2015;83(6):543-51.
7. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):98-107.
8. Van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med.* 2013;71(4):174-87.
9. Suárez K, Solís L, Leon S, González A, Gómez G, Quiñones MS, et al. Serum IL-12 is increased in mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. *Mediators Inflamm.* [Internet] 2013 [citado: 2018 Oct 30]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/967067/>