Compuestos bioactivos e inflamación ligada a obesidad

Diego F. García-Díaz, Marjorie Reyes-Farías y Angélica Ovalle-Marín

Bioactive compounds and inflammation linked to obesity

Obesity has emerged among the major worldwide health threats. This pathology is characterized by the presence of a chronic inflammatory state in the overgrowing adipose tissue. This state has been related with an increased monocyte infiltration, and consequently with an establishment of an adipocyte-macrophage interaction, which in turn has been linked with the onset of obesity-related insulin-resistance. Consequently, reducing this pathogenic crosstalk could comprise an interesting approach to counteract this inflammation. In this context, the screening of natural compounds with known anti-inflammatory/antioxidant properties over this crosstalk could be of highly significance. Popular culture and some investigations have point out that foods richs in polyphenols and esential fatty acids are known to possess these characteristics. It has been described that isolated bioactive compounds presents promising beneficial properties against the expression or secretion of inflammatory markers that are induced by the adipocyte-macrophage communication. Therefore, the proper evaluation of these compounds or the identification of new ones with potential characteristics is actually needed in aiming to reduce the increasing tendency of obesity-related pathologies, such as type 2 diabetes.

Key words: *Obesity, Inflammation, Bioactive compounds.*

Correspondencia:
Diego F. García-Díaz
Departamento de Nutrición,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Santiago, Chile.
Teléfono: +56 2 29786759
dgarcia@med.uchile.cl

Recibido: 02 de diciembre de 2013
Aceptado: 13 de diciembre de 2013

Introducción

Uno de los aspectos que afectan de manera más significativa el diario vivir de cada individuo es el incremento de peso corporal. A pesar del hecho de que los seres humanos requieren la presencia de tejido adiposo en el organismo, cuando este tejido se desarrolla en exceso se presentan serias consecuencias. La obesidad ha tomado un importante lugar a nivel mundial, emergiendo dentro de las patologías más importantes que afectan a la sociedad hoy en día. De hecho, es bien reconocido que una acumulación de grasa excesiva, es una pieza clave para el desarrollo de otras manifestaciones clínicas como diabetes tipo 1, síndrome metabólico, eventos cardiovasculares, artritis, etc.

Una de las principales características que presenta el tejido adiposo en obesidad es la presencia de un estado inflamatorio crónico[1]. Cuando ocurre hiperplasia en los adipocitos, son enviadas señales inflamatorias para iniciar la infiltración de monocitos en el tejido, permitiendo que adipocitos y macrófagos interactúen. Este estado crónico inflamatorio ha sido relacionado con el desarrollo de patologías ligadas a obesidad, especialmente insulino-resistencia. Así, la búsqueda de compuestos que puedan presentar la habilidad de combatir la patogénesis de esta interacción cobra alta importancia en este sentido.

Obesidad: características generales

La obesidad ha sido definida como el incremento en las reservas energéticas del organismo en forma de contenido de grasa, el cual es acompañado con un aumento del peso corporal total, debido al desbalance producido en la ecuación que comprende la ingesta y gasto de energía[2]. Este incremento ha sido relacionado especialmente con el incremento en la masa de tejido adiposo blanco (TAB). Se ha reconocido que el TAB es, además de ser un órgano de almacenamiento y sostén, un órgano endocrino capaz de secretar un amplio número

de moléculas, las cuales están involucradas en una amplia variedad de procesos fisiológicos. En obesidad, el sobrecrecimiento del TAB lleva a una desregulación en la producción de estos productos endógenos, los cuales a menudo presentan propiedades pro-inflamatorios. Entre estos destacan TNF-α, IL-6, resistina, oxido nítrico y MCP-1. Además, el crecimiento excesivo del TAB lleva a la inhibición en la secreción de productos anti-inflamatorios, como la adiponectina. Por lo tanto, es conocido que un aumento en la adiposidad corporal es habitualmente acompañado de un estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo.

Inflamación del tejido adiposo en obesidad

Trabajos recientes han demostrado que el tejido adiposo en obesidad se caracteriza por una hipertrofia adipocitaria, seguida de un aumento en la angiogenesis, infiltración de células del sistema inmune, sobreproducción de matriz extracelular, y consecuentemente, un aumento en la producción de adipoquinas y citoquinas pro-inflamatorias, estableciendo el estado crónico inflamatorio[3]. Existe amplia evidencia concerniente a la infiltración masiva de macrófagos derivados de la medula ósea en el tejido adiposo en esta patología, y de que estas células participan activamente en las vías de señalización pro-inflamatorias. Más aun, ha sido previamente establecido que la intercomunicación entre macrófagos y adipocitos constituyen un hecho indiscutible en el desarrollo de obesidad e insulino-resistencia. En este contexto, se ha observado que los macrófagos contribuyen al desarrollo de insulino-resistencia en pacientes obesos, mientras que una pérdida de peso reduce la infiltración de macrófagos y la expresión de factores relacionados con inflamación en el tejido adiposo[4, 5]. Con el fin de que la comunicación entre adipocito y macrofago tenga lugar, la población de macrófagos dentro del tejido adiposo debe primero incrementarse. El tejido adiposo en crecimiento presenta activación de kinasas MAPK, como ERK, p38 y JNK. Este hecho lleva al incremento en la secreción de MCP-1. Esta proteína juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria en obesidad, induciendo la migración de monocitos y la activación de macrófagos (a un estado denominado M1), siendo el complejo NFkB uno de los mayores inductores de la expresión de esta adipoquina. Este fenómeno se acompaña por estrés en el retículo endoplásmico inducido por hipoxia y por un aumento en la producción de especies reactivas del oxigeno. Una vez infiltrados, en estados avanzados de obesidad, los macrófagos participan en vías de señalización pro-inflamatorias principalmente activadas a través de TNF-α. Esta citoquina, que es derivada principalmente de los macrófagos infiltrados activados, activa a los adipocitos hipertrofiados a través del receptor para TNF, induciendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias a través de mecanismos dependientes de NFkB y lipolisis. Por otro lado, los ácidos grasos libres que son consecuentemente liberados por los adipocitos, actúan como ligandos del complejo TLR4, el cual es esencial en la activación de señalización de NFkB por estimulación con lipopolisácaridos en macrófagos, lo que establece el circulo vicioso[3]. Toda esta evidencia sugiere que la infiltración de macrófagos comprende la fuente de inflamación en tejido adiposo, la cual consecuentemente puede agravar el estado de obesidad.

Compuestos bioactivos

Numerosos estudios epidemiológicos indican que una dieta rica en frutas y verduras, y de fuentes ricas en ácidos grasos esenciales, han sido asociadas con un menor riesgo de desarrollar diversas condiciones crónicas, como obesidad, cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. A grandes razgos, este tipo de comidas contienen micro y macronutrientes como vitaminas, minerales, fibra; sin embargo sus propiedades biológicas beneficiosas han sido ampliamente atribuidas a la presencia de compuestos bioactivos, así como también a la sinergia entre estos. Estos constituyentes son altamente importantes debido a sus características antioxidantes y anti-inflamatorias. La actividad antioxidante de estos compuestos se manifiesta por su habilidad de detoxificar especies reactivas del oxigeno. Por otro lado, pueden también actuar como inhibidores o activadores de enzimas, inhibidores de la actividad de receptores, inductores o inhibidores de la expresión génica, etc. (Figura 1).

Compuestos bioactivos con potencial beneficioso en la inflamación ligada a obesidad

Se deben realizar esfuerzos para reducir la incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. Posiblemente, se pueden lograr mejores medidas apuntando a inhibir el establecimiento del estado inflamatorio en el TAB. Por lo tanto, nuevas estrategias o compuestos específicos que sean capaces de disminuir esta inflamación son altamente avaluados. Se ha descrito evidencia que conecta la reducción del estado inflamatorio con una disminución en el estado de obesidad. Más aun, se ha descrito que una baja de peso inducida ya sea por intervención dietaria o cirugía bariátrica, disminuyen los niveles de marcadores de inflamación en plasma. En este sentido numerosos compuestos naturales antioxidantes han sido utilizados para combatir la inflamación ligada a obesidad. Así, el sondeo de compuestos que puedan presentar efectos beneficiosos en la comunicación adipocito-macrófago, corresponde a una aproximación aplicada e interesante para contrarrestar este estado y evitar el desarrollo de, por ej., diabetes tipo 2[6].

Curcumina

La curcumina es un compuesto polifenólico derivado de la cúrcuma, y que se ha descrito posee propiedades anti-inflamatorias e hipoglicemiantes. En este sentido, es capaz de evitar la acumulación de lípidos asociada a la diferenciación de adipocitos 3T3-L1 y de inhibir la activación de los factores de transcripción C/EBPα y PPARγ, lo que conduce a una disminución en los niveles de SREBP-1 y FASN, proteínas responsables del proceso de adipogénesis. El mecanismo por el cual este compuesto previene la activación de dichos factores, se ha reportado que es a través de la inhibición de la

fosforilación de ERK1/2, JNK y p38, proteínas que conforman la vía de señalización de MAPK[7]. Por otra parte, se ha observado que este compuesto inhibe la degradación de IκB y la translocación de NF-κB hacia el núcleo además de reducir la expresión génica de COX-2, IL-1β e IL-6. Estos procesos son estimulados por la incubación con TNF-α en 3T3-L1 diferenciados. Asimismo, se ha descrito que disminuye el nivel de ARNm de TNF-α en adipocitos diferenciados[8].

Resveratrol

Resveratrol, es una fitoalexina presente en principalmente en la uva que posee propiedades hipoglicemiantes e hipolipemiantes. Este compuesto tiene la capacidad de modular el cambio de expresión de adipoquinas inducido por la condición inflamatoria asociada a obesidad, en células 3T3-L1 incubadas con medio condicionado de macrofagos RAW264.7 activados, asimismo reduce los niveles de ARNm de COX-2, IL-1β e IL-6 inducidos por TNF-α. Estos efectos tienen directa relación con la habilidad de inhibir la activación de NF-κB en adipocitos 3T3-L1[9].

Por otro lado, resveratrol es capaz de atenuar la activación del receptor de tipo Toll (TLR) mediado por la señalización proinflamatoria del tejido adiposo de ratón, alimentado con una dieta alta en grasa. Al evaluar la vía de señalización mediada por los receptores TLR2 y TLR4, se observa que resveratrol es capaz de modular la expresión génica de las proteínas involucradas en su cascada de señalización, lo que conduce a una disminución en los niveles de ARNm de TNF-α, IFNα, IFNβ e IL-6, moléculas responsables de la condición inflamatoria que se produce en la hipertrofia del tejido adiposo[10].

Polifenoles del té

Se ha descrito que los flavonoides polifenólicos de Camellia sinensis, las catequinas del té verde (CTVs), son agentes quimiopreventivos de diabetes y que pueden controlar el peso corporal. La epigalocatequina galato (EGCG), actúa como un potente antioxidante y es una de las principales CTVs que modulan la expresión de la hormona resistina, la cual es producida por células adiposas y puede desencadenar resistencia a la insulina, junto con una disminución en la diferenciación de los adipocitos. En investigaciones previas, se ha observado que la EGCG disminuye los niveles intracelulares de la expresión proteica de resistina y que, además, tiene efectos inhibitorios sobre la expresión de su ARNm, de forma dosis y tiempo dependendiente en adipocitos 3T3-L1. Probablemente, esta disminución de resistina inducida por EGCG, es dependiente de la señalización vía ERK/MAPK, pues al comparar las actividades de las vías MAPKs y PI3K mediante la evaluación de cambios en la cantidad de sus sustratos fosforilados (p-ERK1/2, p-p38, p-JNK y p-Akt) y de ERK1/2, sólo se encontraron modificaciones en las cantidades de p-ERK1 y p-ERK2, los cuales disminuyeron en presencia de EGCG. Respecto a esto, también se demostró que la sobreexpresión de MEK1 impide la supresión de EGCG sobre la expresión génica de resistina en 3T3-L1[11].

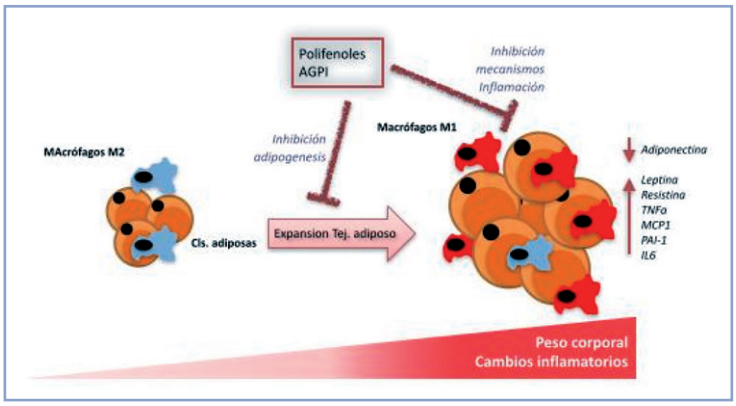

Figura 1. Mecanismos involucrados en el posible papel preventivo de polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI sobre la inflamación ligada a la obesidad). El desarrollo de obesidad conlleva hipertrofia adipocitaria en conjunto con la infiltracion de macrofagos pro-inflamatorios tipo M1 en el tejido adiposo. Polifenoles y ácidos grasos poli-insaturados son capaces de inhibir la progresión de la inflamación crónica en tejido adiposo a través de 1) inhibición de adipogenesis y 2) inhibición de la señalización molecular relacionada con la vía del NFkB. Este hecho se manifiesta por la reducción en los niveles locales y sistémicos de diferentes marcadores de inflamación.

Quercetina

Quercetina (QUE) es un flavonol que se encuentra, abundantemente, en ciertas frutas y verduras con propiedades antioxidantes, tales como alcaparras, manzanas, cebollas y uvas. Se ha descrito que pretratamientos con este polifenol en cultivos primarios de adipocitos humanos recién diferenciados y, posteriormente, tratados con TNF-α, reduce la inflamación y, consecuentemente, la resistencia a la insulina asociada a obesidad con igual o mayor eficacia que el trans-resveratrol. Estas conclusiones se basaron en la capacidad de QUE para atenuar la activación de ERK, JNK, c-Jun y la degradación de IkBα que permite la liberación del factor transcripcional NF-kB. Es por esto que al evaluar los niveles de expresión génica y secreción proteica inflamatoria en presencia de QUE, se observó que tanto la expresión génica de IL-6, IL-1β, IL-8 y MCP-1 como la secreción proteica de IL-6, IL-8 y MCP-1 decreció, demostrando sus efectos anti-inflamatorios[12].

Grasas dietarias

Los ácidos grasos insaturados de cadena larga, como el ácido eicosapenteanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), se ha descrito que también presentan importantes propiedades anti-inflamatorias. Más aún se ha descrito que su consumo está relacionado con menores niveles de triglicéridos en plasma, efectos anti-obesidad y sobre la insulino-resistencia. Los mecanismos por los cuales estas grasas puedan estar involucradas en el desarrollo patogénico global de aumento de peso corporal, se adscriben a la promoción de la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y la supresión de la lipogénesis, reduciendo la prevalencia de hígado graso. Esta oxidación de grasas también se observa en músculo

esquelético. Por otro lado se ha descrito que poseen efectos inductores sobre la oxidación de ácidos grasos en tejido adiposo (vía MAPK), y sobre la producción de adiponectina, leptina y visfatina. Respecto a la inflamación, se han descrito que están involucrados en la inducción de GPR120, de resolvinas y protectinas. En relación a los mecanismos moleculares detrás del efecto metabólico, se ha reportado que EPA/DHA inhiben la producción de IL-6 inducida por LPS, la cual es mediada por NFkB. Además, GPR120 inhibe directamente este factor de transcripción. Por último, se ha observado que inducen la actividad de PPARγ, lo que conlleva mayor secreción de adiponectina[13].

Conclusiones

Una reducción en el perfil inflamatorio basado en la utilización de agentes antioxidantes/anti-inflamatorios tiene el potencial para convertirse en una diana de tratamiento o en un lineamiento preventivo para la mantención de la insulinosensibilidad y también para evitar otras consecuencias relacionadas con el desarrollo de obesidad. En este sentido, a crecido notablemente el interés por encontrar fuentes naturales de compuestos bioactivos (curcumina, polifenoles del té, ácidos grasos esenciales, etc.). Los mecanismos de acción de estos compuestos son variados, pasando por efectos inhibitorios sobre cascadas de señalización (NFkB), sobre la adipogenesis, o induciendo oxidación de grasas, pudiendo también actuar sinérgicamente. Por otro lado, el interés sobre estos compuestos no sólo pasa por su potencial como posible ingrediente de un alimento funcional, sino también por el impacto económico que puede significar la explotación a mayor escala de estos productos para una determinada localidad o país.

Referencias bibliográficas

1. Yudkin JS. 2007. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. Horm Metab Res 39 (10): 707-9.
2. Martínez JA. 2000. Body-weight regulation: causes of obesity. Proceedings of the Nutrition Society 59 (3): 337-345.
3. Suganami T, Ogawa Y. 2010. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. Journal of Leukocyte Biology 88 (1): 33-39.
4. Cancello R, et al. 2005. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. Diabetes 54 (8): 2277-2286.
5. Clement K, et al. 2004. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. FASEB Journal 18 (14): 1657-1669.
6. Hirai S, et al, 2010. Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. Mediators of Inflammation p. 367838.
7. Ahn J, et al. 2010. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling. American Journal of Physiology - Cell Physiology 298 (6): C1510-C1516.
8. Gonzales AM, Orlando RA. 2008. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. Nutr Metab (Lond) 5: 17.
9. Kang L, et al. 2010. Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses. Biochimie 92 (7): 789-796.
10. Kim S, et al. 2011. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. Biochemical Pharmacology 81 (11): 1343-1351.
11. Liu HS, et al. 2006. Inhibitory effect of green tea (-) - epigallocatechin gallate on resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes depends on the ERK pathway. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 290 (2): E273-E281.
12. Chuang CC, et al. 2010. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor-{alpha}-mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. American Journal of Clinical Nutrition 92 (6): 1511-1121.
13. Kalupahana NS, KJ. Claycombe, and N. Moustaid-Moussa, 2011 (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. Adv Nutr 2 (4): 304-316.