



Revisión

Inflamación y obesidad (lipoinflamación)

Olatz Izaola¹, Daniel de Luis¹, Ignacio Sajoux², Joan Carles Domingo³ y Montserrat Vidal⁴

¹Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Universidad de Valladolid (Valladolid), España. ²Director Médico de PronoKal Group (Barcelona), España. ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona (Barcelona), España. ⁴Directora área científica. CROSSDATA-Punta Alta Comunicación (Barcelona), España.

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial con una elevada prevalencia a nivel mundial que se asocia a complicaciones potencialmente graves y que precisa de un enfoque multidisciplinar por su gran repercusión clínica y elevado coste sanitario. La evidencia más reciente apunta que comparte con otras patologías comunes y de complejo abordaje terapéutico la existencia de un estado de inflamación crónica de bajo grado que perpetúa la enfermedad y se asocia a múltiples complicaciones. El interés actual de la lipoinflamación o inflamación crónica asociada a la obesidad 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. Investigaciones recientes subrayan la importancia de algunas de estas moléculas, denominadas mediadores especializados en la resolución, como posible dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

En este artículo se revisa la evidencia publicada acerca de los mecanismos que regulan el proceso de remodelado del tejido adiposo y el estado de lipoinflamación en la obesidad así como en los mediadores implicados directamente en la aparición y resolución del proceso inflamatorio.

(Nutr Hosp. 2015;31:2352-2358)

DOI:10.3305/nh.2015.31.6.8829

Palabras clave: Obesidad. Citoquinas. Adipocitos. Macrófagos. Mediadores especializados en la resolución.

INFLAMMATION AND OBESITY (LIPOINFLAMMATION)

Abstract

Obesity is a chronic disease with multiple origins. It is a widespread global phenomenon carrying potentially serious complications which requires a multidisciplinary approach due to the significant clinical repercussions and elevated health costs associated with the disease. The most recent evidence indicates that it shares a common characteristic with other prevalent, difficult-to-treat pathologies: chronic, low-grade inflammation which perpetuates the disease and is associated with multiple complications. The current interest in lipoinflammation or chronic inflammation associated with obesity derives from an understanding of the alterations and remodelling that occurs in the adipose tissue, with the participation of multiple factors and elements throughout the process. Recent research highlights the importance of some of these molecules, called pro-resolving mediators, as possible therapeutic targets in the treatment of obesity.

This article reviews the evidence published on the mechanisms that regulate the adipose tissue remodelling process and lipoinflammation both in obesity and in the mediators that are directly involved in the appearance and resolution of the inflammatory process.

(Nutr Hosp. 2015;31:2352-2358)

DOI:10.3305/nh.2015.31.6.8829

Key words: Obesity. Cytokines. Adipocytes. Macrophages. Pro-resolving mediators.

Correspondencia:

Olatz Itzaola.
Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica.
Serv. Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Avda Ramón y Cajal, 3.
47005 Valladolid.
E-mail: olatzizaola@yahoo.es

Recibido: 12-II-15.

Aceptado: 8-III-15.

Introducción

En la actualidad la obesidad es considerada una enfermedad crónica, multifactorial, resultado de la interacción entre carga genética y ambiente que afecta a un gran porcentaje de la población de todas las edades, sexos y condiciones sociales. Se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud (>25% en hombres y >33% en mujeres)¹.

El tejido adiposo es un tejido endocrino complejo metabólicamente muy activo entre cuyas funciones destacan: I) el mantenimiento del balance energético; II) la termorregulación; III) el metabolismo de lípidos y glucosa; IV) la modulación de la función hormonal y reproductiva, V) la regulación de la presión arterial y VI) de la coagulación sanguínea. Además, éste desempeña un papel fundamental sobre las cascadas inflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, lo que sugiere una influencia directa sobre el proceso inflamatorio^{2,3}.

Concretamente, en condiciones de obesidad se ha demostrado que en aproximadamente un 70-80% de los individuos se produce un remodelado del tejido adiposo (“*adipose tissue remodeling*”) tanto a nivel estructural como funcional que provoca una reacción inflamatoria. Cuando la resolución de la inflamación aguda no se resuelve correctamente se desencadena un estado inflamatorio crónico de bajo grado a nivel local con repercusiones sistémicas conocida como lipoinflamación (“*metabolic-triggered inflammation*”, “*metainflammation*”, o “*adipose tissue inflammation*”) ⁴. El resto de individuos que no presentan evidencia de signos de lipoinflamación son denominados con el término “obesos metabólicamente sanos”, para referirse a que no presentan ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos aunque el riesgo de morbi-mortalidad en relación con la *diabetes mellitus tipo 2* (DM 2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) es el mismo que en el resto de obesos⁵.

De este modo, la inflamación crónica ha surgido como uno de los mecanismos fisiológicos clave que relaciona la obesidad con la resistencia a la insulina y la DM 2, además de estar íntimamente asociada con el desarrollo de otras patologías graves como la esteatohepatitis no alcohólica y las enfermedades cardiovasculares⁶⁻⁸. También cabe destacar que otras patologías muy prevalentes entre la población general tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, el asma, la artritis reumatoide y la enfermedad periodontal están también asociadas a un estado de inflamación crónica⁹⁻¹².

En este artículo se revisan los mecanismos que regulan el remodelado del tejido adiposo y la lipoinflamación en la obesidad.

Lipoinflamación

El tejido adiposo está compuesto por adipocitos, preadipocitos, células endoteliales, pericitos, fibro-

blastos, mastocitos, y células inmunitarias (macrófagos y linfocitos T). Éste ejerce sus funciones autocrinas, endocrinas y paracrinas sobre el resto de órganos a través de la secreción de una gran variedad de enzimas, factores de crecimiento, hormonas y también citoquinas o interleucinas, proteínas responsables de la comunicación intercelular, que inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Las citoquinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitoquinas^{13,14}. Leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-6 (IL-6), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) son algunas de las adipocitoquinas más importantes^{15,16}.

Cuando existe un balance positivo de energía, el excedente energético se acumula en el tejido adiposo subcutáneo. Éste va aumentando por hiperplasia, es decir, a partir de la proliferación y diferenciación de los pre-adipocitos. Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o se ha rebasado el umbral de almacenamiento, aumentan los depósitos de grasa visceral, que al tener menor capacidad adipogénica crecen por hipertrofia, es decir, por aumento del tamaño de los adipocitos.

Por tanto, en condiciones de obesidad el aumento por hiperplasia y principalmente por hipertrofia de los adipocitos se ha asociado a la disregulación del tejido adiposo que conlleva un remodelado de su estructura y posterior inflamación con repercusiones tanto a nivel local como sistémico.

Cabe destacar que hasta el momento se han descrito varios procesos directamente relacionados con la hipertrofia de los adipocitos. Estudios en animales y también en humanos han demostrado que en las primeras etapas de expansión del tejido adiposo por hipertrofia aparecen zonas de hipoxia, es decir, tejido adiposo pobremente oxigenado. Se ha observado que en estas zonas de tejido adiposo obeso la secreción de adipocitoquinas pro-inflamatorias tales como factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), matriz de metaloproteinasas (MMP2 y MMP9), IL-6, PAI-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y leptina están regulados al alza por el incremento de la hipoxia^{17,18}. Paralelamente, la escasez de oxígeno provoca la muerte celular de los adipocitos más periféricos que se traduce en un aumento de la reacción inflamatoria.

Asimismo, aunque el adipocito es el elemento clave de los cambios y remodelado del tejido adiposo, los macrófagos presentes en el tejido adiposo obeso desempeñan también un papel fundamental. Éstos muestran una notable heterogeneidad en sus actividades y funciones, que permiten diferenciarlos en dos clases basadas en la expresión de antígenos específicos debido principalmente a los complejos cambios metabó-

licos e inmunológicos¹⁹. En estados de sobrealimentación y obesidad se ha descrito el fenómeno de “cambio fenotípico” (phenotypic *switch*) definido como una transformación en el estado de polarización de los macrófagos, es decir, la transformación de un estado anti-inflamatorio M2 a la forma predominante durante el balance negativo de energía, a una forma M1 más pro-inflamatoria^{20,21}. Varios estudios demuestran que el tejido adiposo en la obesidad presenta una infiltración masiva de macrófagos M1 secundaria al incremento de la secreción de la proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1) que juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria en obesidad, siendo el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), uno de los mayores inductores de la expresión de esta adipocina²¹⁻²³. Como consecuencia, la proporción de macrófagos del tejido adiposo aumenta del 10% al 40% del total de las células presentes²⁴. A su vez, los macrófagos infiltrados son responsables de la secreción de sustancias pro-inflamatorias y concretamente de más del 50% del TNF- α desde el tejido adiposo. El TNF- α tiene un importante papel en la resistencia a la insulina, ya que inhibe la acción de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también esta relacionado con la resistencia insulínica periférica. Por tanto, la población de macrófagos M1 domina en el tejido adiposo obeso expresando una serie de factores pro-inflamatorios y demuestra una correlación positiva con la resistencia a la insulina²⁵. Si bien estos mecanismos de reclutamiento de macrófagos e infiltración del tejido adiposo pueden actuar de forma independiente, el metabolismo y las vías inflamatorias están íntimamente conectados.

Se ha establecido que la intercomunicación entre macrófagos y adipocitos constituyen un hecho indiscutible en el desarrollo de obesidad. En este contexto, se ha observado que los macrófagos contribuyen al desarrollo de resistencia insulínica 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 adiposo²⁶.

La hipoxia en el tejido adiposo, la muerte celular de los adipocitos periféricos, la infiltración de células inmunes y la transformación de los macrófagos M2 (secretores de adipocitoquinas anti-inflamatorias) a macrófagos M1 (secretores de adipocitoquinas pro-inflamatorias) e infiltración de estos últimos en el tejido adiposo, la angiogénesis y la sobreproducción de matriz extracelular producen una disregulación de la homeostasis debido al aumento de la secreción de adipocitoquinas pro-inflamatorias principalmente IL-6, IL-10 y TNF-alfa, así como el descenso de adipocitoquinas anti-inflamatorias tales como la adiponectina que suprime la síntesis de varias citoquinas pro-inflamatorias, como TNF- α e interferón gamma (IFN- γ). Esta disregulación se debe a la inhibición que ejerce la adiponectina sobre la activación del NF-kB, principal regulador de la transcripción de citoquinas²⁷.

Resolución de la lipoinflamación

La inflamación aguda es una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio generada por agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre en tejidos conectivos vascularizados con el objetivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar y recuperar la lesión asociada. Este proceso dinámico se caracteriza principalmente por cambios en el flujo sanguíneo, aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos y migración de líquidos, proteínas y células inmunes²⁸.

Del mismo modo, la finalización de la respuesta inflamatoria, conocida como resolución de la inflamación es también un proceso activo y complejo. Esta regulado por mediadores lipídicos derivados del metabolismo de los ácidos grasos polinsaturados (AGPI) esenciales, mediadores bioquímicos y receptores de las vías de señalización. A estas moléculas que han demostrado potentes efectos anti-inflamatorios y pro-resolución de la inflamación se les denomina “mediadores especializados en la resolución” (specialized pro-resolving mediator-SPM)²⁹.

Los AGPI omega 6 y omega 3 son los precursores de las principales moléculas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias involucrados en el proceso de la inflamación y su resolución, respectivamente. Por una parte el ácido linoleico (LA) y el ácido araquidónico (AA) derivados de los AGPI omega 6 generan prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina, todos ellos con una acción pro-inflamatoria, por otra los principales derivados de los AGPI omega 3 son anti-inflamatorios. El ácido alfa-linolénico (ALA), un nutriente esencial que no puede sintetizarse en el organismo, es el precursor del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA). Éstos dos últimos dan lugar a tres familias de mediadores locales que facilitan la resolución de la inflamación: resolvinas D1 y resolvinas D2 (derivadas del DHA), resolvinas E (derivadas del EPA), protectinas y maresinas (derivadas del DHA)^{30,31}. En lo que respecta a la resolución de la inflamación tienen especial importancia los siguientes eicosanoides: lipoxinas (derivada de AA) y resolvinas, protectinas y maresinas. Más concretamente las lipoxinas intervienen en la resolución de la inflamación impidiendo el flujo de neutrófilos al foco inflamatorio, las resolvinas son potentes inmunomoduladores enteroespecíficos involucrados en la regulación de la quimiotaxis de los neutrófilos, mejoran la fagocitosis y disminuyen la producción de citoquinas inflamatorias y las protectinas estimulan las vías de anti-inflamación y proresolución³².

En términos generales, los AGPI omega 3 deben sus funciones anti-inflamatorias a su capacidad para suprimir la expresión de citoquinas inducidas por los macrófagos a través de antagonizar la vía del NF-kB, a la activación del complejo enzimático proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la mejoría en la expresión de sirtuina 1 (SIRT1) en los macrófagos con lo

que se produce la desacetilación de la subunidad 65 del NF-kBeta y anula su señal permitiendo la supresión de la expresión de los genes pro-inflamatorios; la capacidad de inhibir competitivamente la conversión de AA a mediadores lipídicos pro-inflamatorios; actuando como ligando del receptor de peroxisoma-proliferador- activado (γ -PPAR), una señal anti-inflamatoria; y por la activación de un receptor acoplado a la proteína G (GPR120) que atenúa la producción de TNF-alfa, IL-6 y MCP-1³³⁻³⁵.

Concretamente, el DHA ha demostrado tanto en individuos obesos como en animales ser una terapia segura y eficaz además de una estrategia preventiva contra las complicaciones relacionadas con la obesidad^{26,36}. En relación a ello se ha postulado que el DHA presenta una capacidad para inhibir la expresión de citoquinas macrofágicas y de inhibición de la actividad del NF-kBeta superior al EPA. Además en humanos se han asociado elevadas concentraciones plasmáticas de DHA con una disminución del índice de resistencia insulínica (HOMA-IR) que se traduce en una baja sensibilidad a la insulina, fenómeno que no se ha objetivado con el EPA³⁷. Además, el DHA mimetiza el efecto del SIRT1 para desacetilar el NF-kBeta. Ambos, DHA (a concentración micromolar) y resolvina D1 (a concentración nanomolar) disminuyen la activación de los macrófagos M1 y facilitan la polarización de éstos hacia M2, un elemento clave en el proceso de resolución de la inflamación³⁸.

La proporción de eicosanoides producidos depende de la cantidad de sustrato disponible lo que influye en que la respuesta sea pro-inflamatoria o anti-inflamatoria, es decir, que el aporte de EPA y DHA compite con el contenido de AA reduciendo esta respuesta inflamatoria y dando lugar a la producción de SPM (Specialized Pro-resolving Mediators). Por tanto, la composición en AGPI de la dieta desempeña un rol fundamental en la modulación de las funciones inmunes y procesos inflamatorios y más concretamente en la resolución de la inflamación³⁹.

Consecuencias de la lipoinflamación

La lipoinflamación es un proceso sistémico en el que intervienen varios mecanismos relacionados entre ellos que favorecen y perpetúan la obesidad. Se ha establecido que existe un vínculo entre un estado de lipoinflamación crónico de bajo grado, el desarrollo de resistencia a la insulina y la aparición de comorbilidades⁴⁰. En todo ello la activación crónica de las vías pro-inflamatorias actúa como uno de los principales mecanismos responsables⁴¹⁻⁴⁴.

La resistencia a la insulina se caracteriza por el mantenimiento de elevadas concentraciones plasmáticas de insulina o hiperinsulinemia. La insulina es una hormona polipeptídica con una importante función reguladora sobre el metabolismo que a nivel del sistema nervioso central (SNC) se caracteriza por producir

sensación de saciedad, aumentar el gasto energético y regular la acción de la leptina. La insulina al unirse a su receptor heterotetramérico transmembrana, caracterizado por compartir idéntica estructura en el SNC, músculo, hígado y tejido adiposo, promueve la activación de su parte catalítica. Se produce la autofosforilación del receptor que le permitirá unirse a otros sustratos intracelulares que darán continuidad a la señal. De este modo se activan dos vías. En la primera, los residuos de tirosina fosforilados captan y fosforilan las proteínas de la familia del sustrato del receptor de insulina (IRS) que promueve la unión y activación del fosfoinositol 3-quinasa (PI-3K) y conecta la señal de la insulina al control del ritmo de los disparos neuronales. En cambio, la segunda vía depende de la activación de una proteína citosólica con actividad tirosinasa, janus quinasa-2 (JAK-2). Tras fosforilar la JAK-2 se recluta y fosforila el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3) que conecta la señal de insulina a la transcripción de los genes de los neurotransmisores implicados en el control del hambre y la termogénesis. La transcripción génica de la insulina a través del STAT-3 únicamente se produce en presencia de leptina.

La leptina es una hormona reguladora del apetito producida fundamentalmente en el tejido adiposo blanco, y en menor medida en la placenta, estómago y células inmunes. Ejerce su función en el núcleo arcuato del hipotálamo sobre dos tipos de poblaciones neuronales que producen péptidos orexigénicos tales como neuropéptido Y (NPY) y neuropéptido Agouti (AgRp) y péptidos anorexigénicos como proopiomelanocortina (POMC), principal precursor del alfa-melanocito estimulador (alfa-MSH) y el transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART)⁴⁵.

El receptor de leptina pertenece a la familia de receptores de la clase I de citoquinas que no posee una actividad catalítica intrínseca por lo que está ligada a la enzima JAK-2. La unión de la leptina con su receptor promueve la captación de otra unidad del receptor adyacente y la formación de una estructura dimérica. Ello induce la actividad catalítica de la enzima JAK-2 asociada que se autofosforila en distintos residuos de tirosina activándose y a su vez fosforilando y activando la otra molécula de JAK-2 ligada a un segundo receptor. La fosforilación en residuos de tirosina crea 3 sitios activos que dan continuidad a la señal de leptina: Destacan por su importancia, el primer sitio que promueve el reclutamiento y la fosforilación los IRS y éstos activan al PI-3K que controla el ritmo de los disparos neuronales de los neurotransmisores. Y también el tercero que promueve el reclutamiento y fosforilación de fundamentalmente el STAT-3, responsable de conducir la señal generada por la leptina al núcleo donde coordina la transcripción de los genes neurotransmisores que se encargan de la señal de la hormona. Por tanto, el STAT-3 es la molécula de señalización más importante con respecto al efecto anorexigénico de la leptina al regular la actividad transcripcional de distin-

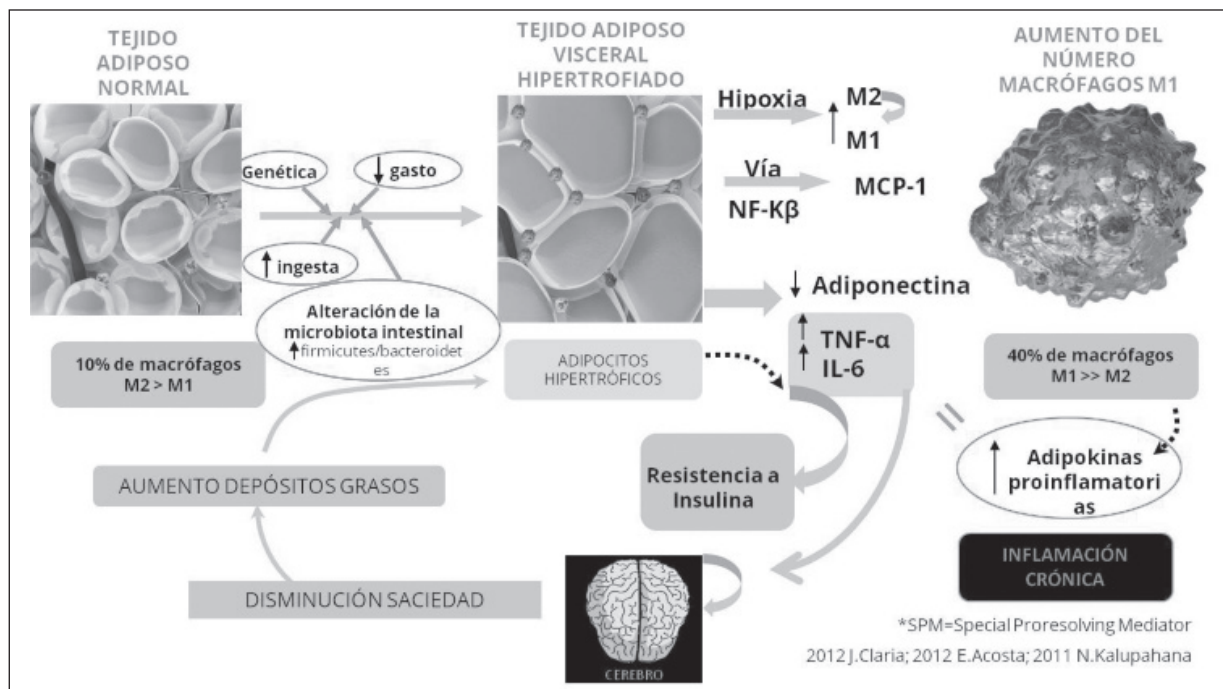


Fig. 1.—Vía metabólica de la lipoinflamación. Circuito de reentrada obesidad-lipoinflamación.

tos genes incluyendo el POMC, el NPY, el AgRp y el supresor de la señalización de citoquinas-3 (SOCS3). Al aumentar el SOCS3, éste se une al complejo receptor de leptina-JAK-2 e inhibe la señal de leptina. Por tanto, es una molécula que produce una retroalimentación negativa⁴⁶⁻⁵⁰.

Así en el hipotálamo la vía JAK-2/STAT-3 es controlada en primer lugar por la leptina sufriendo una modulación incrementada por la insulina. En la vía IRS/PI-3K el efecto de la insulina predomina sobre la leptina, pero ésta tiene un efecto potenciador^{51,52}.

Por tanto, existe indiscutiblemente un “cross-talk” en los mecanismos de comunicación entre las vías de señalización de leptina e insulina. Ambas hormonas, tanto la leptina como la insulina desempeñan acciones claves en la modulación de la saciedad⁵³.

La resistencia a la insulina y en consecuencia la hiperinsulinemia resultante, somete a los tejidos a una inadecuada acción lipogénica que favorece la obesidad abdominal, la producción a nivel hepático de triglicéridos, la liberación de lipoproteína de muy baja densidad o VLDL (*very low-density lipoprotein*) y por consiguiente al desarrollo de dislipidemia. La resistencia a la insulina también aumenta el riesgo de arteriosclerosis mediante la suma de factores de riesgo cardiovascular, alteraciones endoteliales, procesos inflamatorios y de coagulación^{54,55}.

A su vez las citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α e IL-6, favorecen el aumento del depósito de lípidos debido a que la hiperinsulinemia disminuye la sensibilidad de los receptores insulínicos. A nivel del SNC, estas citoquinas interfieren también en las seña-

les a nivel del SNC que regulan el apetito⁵⁶, con lo que desaparece la sensación de saciedad persistiendo la hiperfagia que conduce a un aumento de los depósitos de grasa, lo cual favorece la hipertrofia de los adipocitos perpetuando el ciclo obesidad-lipoinflamación-aumento del apetito.

Como consecuencia final, la lipoinflamación puede favorecer la persistencia y aumento de la obesidad debido a que favorece el depósito de lípidos como consecuencia de la mala utilización de los carbohidratos que serán derivados en mayor proporción al hígado convirtiéndose en grasa⁵⁷ y disminuye la saciedad lo que favorece la sobreingesta^{50,56}.

Por tanto, se podría afirmar que la lipoinflamación, no sólo es consecuencia de la obesidad, sino que también podría estar implicada en su mantenimiento, favoreciendo el aumento progresivo de peso y generando así un circuito de reentrada (Figura 1).

En condiciones de obesidad se produce un estado de inflamación en el tejido adiposo, este proceso implica hipertrofia de adipocitos e infiltración del tejido adiposo por macrófagos de predominio M1 o pro-inflamatorios, disminución de adiponectina, IL-10, SPM y secreción aumentada de adipocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-6, MCP, PCR). Las dietas muy bajas en calorías (*very low calorie diet-VLCD*) con un aporte energético menor a los requerimientos totales del individuo (<800 kcal/día) producen una disminución de peso principalmente por la reducción de los depósitos grasos del organismo. Bajo estas condiciones se produce un incremento en la secreción de adiponectina y disminución de la PCR con persisten-

cia de niveles disminuidos de SPM, TNF-alfa y IL-6. Es decir, el tejido adiposo persiste infiltrado de macrófagos con predominio de M1 o pro-inflamatorios sobre M2 o anti-inflamatorios. Por tanto, el proceso inflamatorio de bajo grado no se resuelve totalmente. En cambio se ha postulado que las dietas suplementadas con DHA, producen además de un aumento en la secreción de adiponectina y de SPM, así como una disminución del tamaño los adipocitos y de la secreción de AA. Simultáneamente, los SPM producen un incremento de la IL-10 e inhibición del NF-Kbeta, con lo que se inhibe completamente la producción de TNF-alfa y de IL-6 por los adipocitos y macrófagos. Globalmente, todo ello da lugar a la resolución de la lipoinflamación^{38,58}.

Conclusiones

Cuando la resolución de la inflamación aguda no se resuelve se desencadena un estado inflamatorio crónico de bajo grado. La lipoinflamación o inflamación crónica asociada a la obesidad y sus múltiples repercusiones sistémicas se caracterizan por la producción aumentada de adipocitoquinas pro-inflamatorias, la activación persistente de vías inflamatorias y el déficit de mediadores especializados en la resolución. Recientes investigaciones apuntan que una dieta suplementada con DHA, principal precursor de los mediadores especializados en la resolución de la inflamación, como una posible diana terapéutica para la obesidad.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. Mayo de 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>. Consultado el 15/09/2014.
2. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 415-421.
3. Flores-Lázaro JR, Rodríguez-Martínez E, Rivas-Arancibia S. Metabolic consequences of the functional alterations of adipose tissue in obese patients. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011; 74 (3): 157-165.
4. Clària J, Dallí J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immuno* 2012; 189 (5): 2597-2605.
5. Barbarroja N et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J* 2010; 430 (1): 141-149.
6. Hotamisligil, GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 14; 444 (7121): 860-867.
7. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9 (5): 367-377.
8. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132 (6): 2169-2180. Review.
9. Ardila CM. Resolvin E1 promueve resolución de la inflamación en enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol* 2012; 24 (2): 71-75.

10. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 85-97.
11. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molinad H, Comuzzie AG. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Méd Méx* 2007; 143 (6): 505-512.
12. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 511-527.
13. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 2000; 130: S3110-115.
14. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11: 11-18.
15. De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ. Circulating adipocytokines in morbid obese patients, relation with cardiovascular risk factors and anthropometric parameters. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):91-6.
16. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Ovalle HF. The serum profile of adipokines in naïve patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(6):409-13.
17. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2094-2101.
18. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56 (4): 901-911.
19. Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J* 2012; 59 (10): 849-57.
20. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 175-184.
21. Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes* 2008; 57: 3239-3246.
22. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Gyori G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1420-1428.
23. Prieur X, Mok CY, Velagapudi VR, Núñez V, Fuentes L, Montaner D, Ishikawa K, Camacho A, Barbarroja N, O'Rahilly S, Sethi JK, Dopazo J, Orešič M, Ricote M, Vidal-Puig A. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes* 2011; 60: 797-809.
24. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
25. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des* 2008; 14 (12): 1225-1230.
26. Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr* 2011; 2 (4): 304-316.
27. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (10): 772-783.
28. Robbins SL, Cotran RS. Patología estructural y funcional. 3ª edición, Editorial Interamericana, Capítulo 2, pág. 39.
29. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LAJ, Perretti M, Rossi AG, Wallace JL. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007; 21: 325-332.
30. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 101-137.
31. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter

- TF, Oh SF, Spite M. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 16 (1):15-23.
32. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007; 447 (7146): 869-874.
 33. Xue B, Yang Z, Wang X, Shi H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids antagonize macrophage inflammation via activation of AMPK/SIRT1 pathway. *PLoS One* 2012; 7 (10): e45990.
 34. Hirabara SM, Górgão R, Vinolo MA, Rodrigues AC, Nachbar RT, Curi R. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012; 2012: 379024.
 35. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Cekanova M, LeMieux M, Greer B, Moustaid-Moussa N. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *J Nutr Biochem* 2013; 24(4):613-623.
 36. Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1499S-1504S.
 37. Oliver E, McGillicuddy FC, Harford KA, Reynolds CM, Phillips CM, Ferguson JF, Roche HM. Docosahexaenoic acid attenuates macrophage-induced inflammation and improves insulin sensitivity in adipocytes-specific differential effects between LC n-3 PUFA. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2012; 23: 1192-1200
 38. Títos E, Rius B, González-Pérez A, López-Vicario C, Morán-Salvador E, Martínez-Clemente M, Arroyo V, Clària J. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol* 2011; 187 (10): 5408-5418.
 39. Munro IA, Garg ML. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7 (3): e173-181.
 40. De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O, de la Fuente B, Castrillón JL, Romero E. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors, insulin resistance and inflammation in naïve diabetes obese patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):110-4.
 41. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 535918
 42. Barbarroja N et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J* 2010; 430 (1): 141-149.
 43. Acosta E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 2012; 46 (2): 183-194.
 44. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (2): 461S-465S.
 45. Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med* 2005;258 (4): 301-327.
 46. Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272 (51): 32686-32695.
 47. Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res* 2013; 36 (2): 201-207.
 48. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vandekerckhove J, Tavernier J. The ins and outs of leptin receptor activation. *FEBS Lett* 2003; 546 (1): 45-50.
 49. Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005; 8 (5): 566-570.
 50. Kellner M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Häring HU. Leptin activates PI3 Kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 1997;40 (11):1358-1362.
 51. Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Regulación central de la ingestión alimentaria y el gasto energético: acciones moleculares de la insulina, la leptina y el ejercicio físico. *Rev Neurol* 2007; 45 (11): 672-682.
 52. Carvalho JB, Ribeiro EB, Folli F, Velloso LA, Saad MJ. Interaction between leptin and insulin signaling pathways differentially affects JAK-STAT and PI3-Kinase-mediated signaling in rat liver. *Biol Chem* 2003 ;384 (1):151-159.
 53. Carvalho JB, Torsoni MA, Ueno M, Amaral ME, Araújo EP, Velloso LA, Gontijo JA, Saad MJ. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus. *Obes Res* 2005; 13 (1): 48-57.
 54. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M. The ratio of adiponectin to HOMA as an index of metabolic syndrome in obese women. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(4):301-6.
 55. De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr Hosp.* 2010;25(4):630-4
 56. Pimentel GD, Ganeshan K, Carvalho JB. Hypothalamic inflammation and the central nervous system control of energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;397(1-2):15-22.
 57. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(8):789-96.
 58. González-Pérez A, Clària J. Resolution of adipose tissue inflammation. *Scientific World Journal.* 2010 May 4;10:832-56.