

BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 3

BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN 2: CONCEPTOS

0.- Por qué es importante controlar la inflamación.

1.- El concepto de “Inflammaging”

2.- La relación obesidad-síndrome metabólico, la inflamación sistémica de bajo grado y el concepto de obeso “sano”.

3.- En qué medida necesitamos los antioxidantes y en qué medida necesitamos oxidarnos.

4.- Efectos de la restricción calórica.

5.- Tratamiento dietético de artritis y artrosis

Importancia del control de la inflamación:

Entender la curación de heridas hoy implica mucho más que simplemente afirmar que hay tres fases: "inflamación, proliferación y maduración. En un principio hay un claro incremento de neutrófilos y macrófagos, linfocitos y fibroblastos, los que más tiempo se mantienen son los fibroblastos.

La concentración relativa durante las dos primeras semanas es colágeno tipo 3 y fibronectina, en la tercera 4 semana descienden para alcanzar su punto más bajo a las 8 semanas, a partir de la segunda –tercera semana se incrementa la producción de colágeno tipo 1 lo que va incrementando la resistencia de la herida hasta las 16 semanas.

Si se alarga la inflamación hay más colágeno tipo 3 y más neutrófilos y la herida es de peor calidad (Broughton et al 2006)

1.-Concepto de INFLAMMAGING.

Estado crónico de inflamación correlacionada con el envejecimiento implicado en múltiples estados de la enfermedad asociada con la oxidación y el daño de los componentes celulares, aumento de la inflamación, y la activación de las vías de muerte celular, riesgo de tumorigénesis y proliferación neutrofílica (**Mishalian et al ,2017**). Se asocia a enfermedades cardiovasculares, el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y artritis reumatoide.

Los radicales oxidativos regulan la inflamación produciendo citoquinas proinflamatorias (que aumentan la IL-1, IL-6 y el TNF-alfa, NOD Like receptor p3*) que se ha demostrado inducen el crecimiento del cáncer (**Landskron et al ,2014; Chung et al, 2017; Stein et al, 2019**).

Se ha demostrado que estas citoquinas activan el NF-κB y los transductores de señales y activadores de la transcripción 3 (STAT3), ambos implicados en el crecimiento del cáncer. Se ha observado que el TNF-α induce la tumorigénesis mediante la generación de ROS y el consiguiente daño del ADN. Se ha demostrado que el mutante p53 reprograma la señalización TNF-α para



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 3

favorecer la activación NF- κ B sobre la vía ASK1/JNK. La NF- κ B puede aumentar los niveles de K-Ras oncogénicos en un ciclo de retroalimentación positiva, correlacionando aún más la inflamación crónica con la progresión del cáncer.

El aumento de la acumulación de ROS daría lugar a estrés oxidativo, que causa daños en los componentes celulares primarios, incluyendo lípidos, proteínas y ADN (riesgo de tumorigénesis). En situación de tumorigénesis proliferan los neutrófilos, llegando a representar hasta el 90% del recuento leucocitario (Mishalian et al, 2017) Estrechamente relacionados con los neutrófilos están las células supresoras derivadas del sistema mieloide granulocítico (G-MDSC), que contribuyen al crecimiento y progresión tumoral produciendo ROS para suprimir las células T CD8+. Los neutrófilos circulantes en el cáncer se han dividido en tres subpoblaciones distintas: neutrófilos de alta densidad, que son más prevalentes en tumores en estadio temprano y tienen un efecto antitumoral general, neutrófilos de baja densidad, que se vuelven dominantes en estadios tumorales y tienen un efecto global pro-tumor, y G-MDSC. Los antioxidantes proporcionan una protección crítica al sistema biológico al luchar contra el estrés oxidativo.

El aumento de la acumulación de ROS daría lugar a estrés oxidativo, que causa daños en los componentes celulares primarios, incluyendo lípidos, proteínas y ADN (riesgo de tumorigénesis). En situación de tumorigénesis proliferan los neutrófilos, llegando a representar hasta el 90% del recuento leucocitario (Mishalian et al, 2017)

2.- RELACIÓN OBESIDAD –SÍNDROME METABÓLICO.

El simple análisis del IMC no es un indicador fiable: 10-25% de los individuos obesos son metabólicamente sanos. Estudios recientes sugieren que la inflamación del tejido adiposo visceral, la deposición de grasa ectópica y la disfunción del tejido adiposo median la resistencia a la insulina en la obesidad humana independientemente de la masa total de grasa corporal* (Blher, 2010; [Blüher, 2012; Hrasko et al, 2016](#)).

Esto sugiere que los mecanismos más allá de un balance calórico positivo, como la inflamación y la liberación de adipoquina, determinan las consecuencias metabólicas patológicas en pacientes con obesidad.

En los últimos años, ha quedado claro que la inflamación sistémica crónica de bajo grado es la base de muchas, si no todas, enfermedades típicamente occidentales centradas en el síndrome metabólico. Esta última es la combinación de un peso corporal excesivo, glucosa disminuida homeostasis, hipertensión y dislipidemia aterogénica (cuarteto mortal) que constituye un riesgo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular (ECV), ciertos cánceres (mama, colorrectal, páncreas), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), complicaciones del embarazo (diabetes gestacional, preeclampsia), problemas de fertilidad (síndrome de ovario poliquístico) y otras enfermedades.(Reaven 2005)

El objetivo de reducir la sensibilidad a la insulina es, entre otros, la reasignación de nutrientes ricos en energía debido a un sistema inmunológico activado, limitación de la respuesta inmune, y la reparación del daño infligido. Para ello, las lipoproteínas séricas adoptan un patrón que se

BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 3

asemeja a la hiperlipidemia de la sepsis, acompañada de cambios aparentemente inconsistentes en el colesterol sérico, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol lipoproteico de alta densidad (HDL) y un aumento de partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL), de las cuales las tres últimas constituyen la triada de dislipidemia aterogénica que forma parte del síndrome metabólico. (Straub, 2011; Straub et al 2010)

La microbiota , como veremos en los seminarios de INTESTINO-HÍGADO Y ESTÓMAGO está muy relacionada con la inflamación y los procesos autoinmunes. (Hand et al 2016)

Hay muchos factores en nuestro actual estilo de vida occidental que conjuntamente causan un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, que a su vez conduce a la sensibilidad de insulina crónicamente comprometida, hiperinsulinemia compensatoria y, eventualmente, las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico. Los factores relacionados con el estilo de vida que causan inflamación pueden subdividirse en una composición desequilibrada de la dieta (generalmente denominada malnutrición) (Khorasaniha et al 2019; Egger et al 2019)

- Esto sugiere que los mecanismos más allá de un balance calórico positivo, como la inflamación y la liberación de adipoquinas, determinan las consecuencias metabólicas patológicas en pacientes con obesidad.

En los últimos años, ha quedado claro que la **inflamación sistémica crónica de bajo grado es la base de muchas, si no todas, enfermedades típicamente occidentales centradas en el síndrome metabólico.**

2.- RELACIÓN OBESIDAD –SÍNDROME METABÓLICO.INFL SIST DE BAJO GRADO:

- Esta última es la combinación de un peso corporal excesivo, glucosa disminuida homeostasis, hipertensión y dislipidemia aterogénica (cuarteto mortal) que constituye un riesgo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular (ECV), ciertos cánceres (mama, colorrectal, páncreas), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), complicaciones del embarazo (diabetes gestacional, preeclampsia), problemas de fertilidad (síndrome de ovario poliquístico) y otras enfermedades.(Reaven 2005)

2.- RELACIÓN OBESIDAD –SÍNDROME METABÓLICO.

- Determinados patrones dietéticos que incluyen el consumo de pescado azul o flavonoides como la quercetina o el resveratrol han demostrado efectos metabólicos beneficiosos reduciendo el TNF –alfa y mejorando la resistencia a la insulina en los adipocitos humanos, esto se justifica por la reducción de la oxidación mitocondrial de estos alimentos, vegetales y frutas con efectos antioxidantes (Chuang et al , 2010;Abete et al , 2011;Avignon et al , 2012;Ding et al , 2018).