



Universidad de Navarra

MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR AL TÍTULO DE

GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

**TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES: EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3
FRENTE A LA HIPOXIA**

Firmado:

Rafael Mª Pérez Araluce

Pamplona, a 7 de mayo de 2020

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen | 1 |
| Introducción | 3 |
| Enfermedades cardiovasculares, obesidad e inflamación | 3 |
| Papel de la hipoxia | 4 |
| Papel de los omega 3 | 5 |
| Objetivo del estudio | 5 |
| Metodología | 6 |
| Resultados | 7 |
| Obesidad, hipoxia y omega 3 | 7 |
| Aterosclerosis, hipoxia y omega 3 | 8 |
| Cardiopatía isquémica, hipoxia y omega 3 | 8 |
| Accidente cerebrovascular, hipoxia y omega 3 | 10 |
| Discusión | 12 |
| Obesidad, hipoxia y omega 3 | 12 |
| Aterosclerosis, hipoxia y omega 3 | 15 |
| Cardiopatía isquémica, hipoxia y omega 3 | 16 |
| Accidente cerebrovascular, hipoxia y omega 3 | 17 |
| Posibles efectos adversos | 18 |
| Conclusiones | 19 |
| Bibliografía | 20 |

Abreviaturas

AA: ácido araquidónico.

DHA: ácido docosahexaenoico.

EPA: ácido eicosapentaenoico.

EPA-E: ácido eicosapentaenoico-etiléster.

GIJC: comunicaciones de unión intercelular gap.

HCASMC: células de músculo liso de la arteria coronaria humana.

HIF-1 α : factor 1 α inducible por hipoxia.

HO-1: hemo-oxigenasa 1.

PBMC: células mononucleares de sangre periférica.

PCLS: sección hepática obtenida por medio de corte preciso.

tMCAO: oclusión transitoria de la arteria cerebral media.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

RvD1: resolvina D1.

RvE1: resolvina E1.

Resumen

La cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular se presentan como las primeras causas de muerte a nivel mundial. El desarrollo de ambas está condicionado por múltiples factores de riesgo, entre los que destaca el estado inflamatorio sistémico propio de pacientes obesos, que lleva a la progresión de la aterosclerosis. Profundizar en los mecanismos de esta relación resulta fundamental para el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas y profilácticas. Distintas investigaciones han demostrado la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega 3 en la disminución del estado inflamatorio, así como su acción sobre el metabolismo de los lípidos. Uno de los mecanismos que se han sugerido es que pueda actuar sobre la respuesta celular a la hipoxia que, en el tejido adiposo, podría ser la principal desencadenante de la inflamación y que determinará la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular, que no suponen otra cosa que la interrupción del flujo sanguíneo a nivel coronario o cerebral. En este contexto, la presente revisión pretende determinar el estado de la investigación sobre el empleo de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento y prevención de las principales enfermedades cardiovasculares por sus acciones frente a la hipoxia.

A pesar de la heterogeneidad de los artículos revisados parece claro el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega 3, aunque pocos parecen relacionarlo con su acción frente a la hipoxia. En estos últimos parece que el efecto estaría mediado por la angiogénesis y la actividad de VEGF y quizá podría estar implicada la regulación de HIF-1 α . Si bien, parece clara la necesidad de una mayor investigación en este campo para detallar los mecanismos por los que actúan los omega 3 y la relación que podrían tener con la hipoxia.

Palabras clave: ácidos grasos omega 3, hipoxia, enfermedades cardiovasculares, obesidad, aterosclerosis.

Abstract

Ischemic heart disease and stroke are the leading causes of death worldwide. The development of both is conditioned by multiple risk factors, among which, the systemic inflammatory state characteristic of obese patients stands out, which leads to the progression of atherosclerosis. Studying the mechanisms of this relationship in depth is essential for the development of new therapeutic and prophylactic tools. Various investigations have shown the efficacy of omega 3 fatty acid supplementation in reducing the inflammatory state, as well as its action on lipid metabolism. One of the mechanisms that have been suggested is that it can act on the cellular response to hypoxia that, in adipose tissue, could be the main trigger for inflammation and that will determine the evolution of patients with ischemic heart disease or stroke, which only consist on the interruption of blood flow at coronary or cerebral level. In this context, this review aims to determine the state of the research on the use of omega 3 fatty acids in the treatment and prevention of the main cardiovascular diseases due to their actions against hypoxia.

Despite the heterogeneity of the articles reviewed, the beneficial effect of omega 3 fatty acids seems clear, although few seem to relate these to their action against hypoxia. In the latter, it appears that the effect would be mediated by angiogenesis and VEGF activity, and perhaps, HIF-1 α regulation might be involved. In any case, it seems clear the need for further research in this field to detail the mechanisms by which omega 3 act, and the relationship that they could have with hypoxia.

Key words: *fatty acids, omega-3; hypoxia; cardiovascular diseases; obesity; atherosclerosis.*

Introducción

Recientemente se ha producido un progresivo aumento de la incidencia de las enfermedades no transmisibles. Tanto es así que 6 de las 10 principales causas de muerte en el mundo se deben a este tipo de enfermedades. En concreto esta lista lleva siendo encabezada desde comienzos de siglo por la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, que en el año 2016 fueron causantes de 15,2 millones de muertes en todo el mundo (1).

Enfermedades cardiovasculares, obesidad e inflamación

La incidencia de muchas de estas enfermedades se ve condicionada por la acumulación de distintos factores de riesgo, entre los que podríamos destacar la obesidad, ya que existe una relación directa entre el IMC y el riesgo de padecer este tipo de enfermedades (2).

Se puede hablar de la obesidad como una verdadera pandemia, causada por un ambiente obesogénico, en el que confluyen varios factores, los alimentos ricos en calorías de bajo coste, las tecnologías y estructuras sociales que reducen o reemplazan la actividad física, y las nuevas formas de ocio de interior (3). La obesidad ya afecta a 650 millones de personas en todo el mundo (1900 millones si incluimos datos de sobrepeso), número que se ha triplicado en los últimos 40 años. Además, este problema ya se ha extendido a los países con menores ingresos, que se enfrentan a una doble carga de morbilidad, donde conviven sobrepeso, desnutrición y la mayor incidencia de enfermedades infecciosas (2).

Para hacer frente a un problema de tal magnitud resulta fundamental conocer los mecanismos que entran en juego para el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas o profilácticas (4). Distintas evidencias señalan que el estado de inflamación sistémica de bajo grado, consecuencia de la obesidad, sería el principal contribuyente para el desarrollo de las patologías ya señaladas (5).

El tejido adiposo no es simplemente un espacio de almacenamiento de grasa, sino que se trata de un órgano endocrino dinámico, formado por distintos tipos celulares además de los adipocitos, secretor de adipocinas, que tienen un papel importante en el balance energético, la homeostasis de la glucosa, la regulación de la presión arterial e incluso de la función inmune (6). Además, el

almacenamiento de lípidos, con la captura de ácidos grasos libres ofrece un efecto protector, disminuyendo la lipotoxicidad (7).

En la obesidad se produce un crecimiento anormal del tejido adiposo con hipertrofia de los adipocitos, lo que unido a la consecuente disregulación en la expresión de las adipoquinas, resulta en la inflamación del tejido (6). Con esto, se ve que la funcionalidad del tejido adiposo tiene un papel mayor que su tamaño respecto al riesgo de desarrollar otras patologías (8).

El estado inflamatorio sistémico promueve el desarrollo de la aterosclerosis, que puede ir progresando décadas antes de que se produzca un evento cardiovascular (9). Cuando la placa de ateroma se forma a nivel coronario o cerebral, o bien lleva a la formación de trombos (10), el resultado podrá ser la cardiopatía isquémica o el accidente cerebrovascular (11).

En la evolución de la aterosclerosis resulta fundamental el balance de elementos antiinflamatorios y proinflamatorios (12).

Papel de la hipoxia

En el año 2019, William Kaelin, Gregg Semenza y Peter Ratcliffe recibieron el Premio Nobel de Medicina por la descripción de los mecanismos moleculares adaptativos de respuesta a la falta de oxígeno (13). Así, en los últimos tiempos se ha ido profundizando en el papel de la respuesta a la hipoxia, que parece ser fundamental en el desarrollo de múltiples patologías. Se ha llegado a afirmar que la hipoxia podría ser la primera causa de cáncer (14), por lo que las investigaciones en este campo parecen ser de gran importancia clínica.

En el contexto de las enfermedades que nos acontecen y siguiendo el esquema fisiopatológico de obesidad-aterosclerosis-enfermedades cardiovasculares, mediado en todo momento por los procesos inflamatorios, la hipoxia se presenta como fundamental a todos los niveles.

En primer lugar, existen hipótesis que apuntan a que la hipoxia sería la causante del estado inflamatorio de bajo grado consecuente a la obesidad. De esta manera, la rápida expansión del tejido adiposo con la hipertrofia de los adipocitos, hace que muchos de ellos queden mal vascularizados. Este estado de hipoxia favorece la expresión de elementos proinflamatorios y la activación

de células inmunes (15). Esta respuesta a la hipoxia podría estar mediada por el factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α), que describieron los Premios Nobel ya citados (16). Otras hipótesis remarcan el papel del estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático, pero estos también podrían iniciarse como consecuencia de la hipoxia (17, 18). Esta hipótesis se refuerza con los posibles beneficios que se han descrito en el empleo de oxígeno frente al estado inflamatorio del paciente obeso (4).

Asimismo, la isquemia cardiaca y el accidente cerebrovascular no suponen otra cosa que la interrupción del flujo sanguíneo a nivel coronario o cerebral, con lo que la respuesta de las células adyacentes a la falta de oxígeno determinará la evolución de los pacientes que sufren estos eventos.

Papel de los omega 3

Los ácidos grasos omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados que a nivel dietético se encuentran principalmente en pescados y mariscos (preferentemente en los azules), así como en nueces y semillas o aceites de plantas. Todos estos alimentos forman parte de un patrón dietético cardiosaludable. Parece ser que un mayor consumo de omega 3, en concreto del ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) puede ayudar a prevenir eventos cardiovasculares y actualmente se están llevando a cabo muchos estudios que pretenden profundizar en esta relación (19).

Parece ser que los omega 3 actúan a través de múltiples mecanismos interrelacionados. Conocerlos mejor ayudará a establecer recomendaciones sobre su consumo o posible suplementación.

En este contexto, distintas investigaciones han demostrado la eficacia de la suplementación con omega 3 en la disminución del estado inflamatorio, así como su acción sobre el metabolismo de los lípidos. Uno de los mecanismos que se han sugerido es que pueda actuar sobre el estado de hipoxia del tejido graso (6).

Objetivo del estudio

Determinar el estado de la investigación sobre el empleo de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento y prevención de las principales enfermedades cardiovasculares por sus acciones frente a la hipoxia.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión en la base de datos Pubmed desde diciembre de 2019 hasta marzo de 2020, mediante el empleo de los siguientes descriptores: "hypoxia" y "omega 3" a través del conector AND. A estos se les añadieron los siguientes cuatro descriptores para realizar distintas búsquedas complementarias: "obesity", "atherosclerosis", "ischaemic heart disease" y "stroke".

Posteriormente se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: texto completo, idiomas inglés o español, estudios experimentales (exclusión de las revisiones). Además, se excluyeron las investigaciones realizados en embarazo (ver **Fig. 1**).

Tras la lectura del título y el resumen (*abstract*) de cada artículo se descartaron algunos estudios (ver **Fig. 1**). Finalmente el número de resultados incluidos fue de 16.

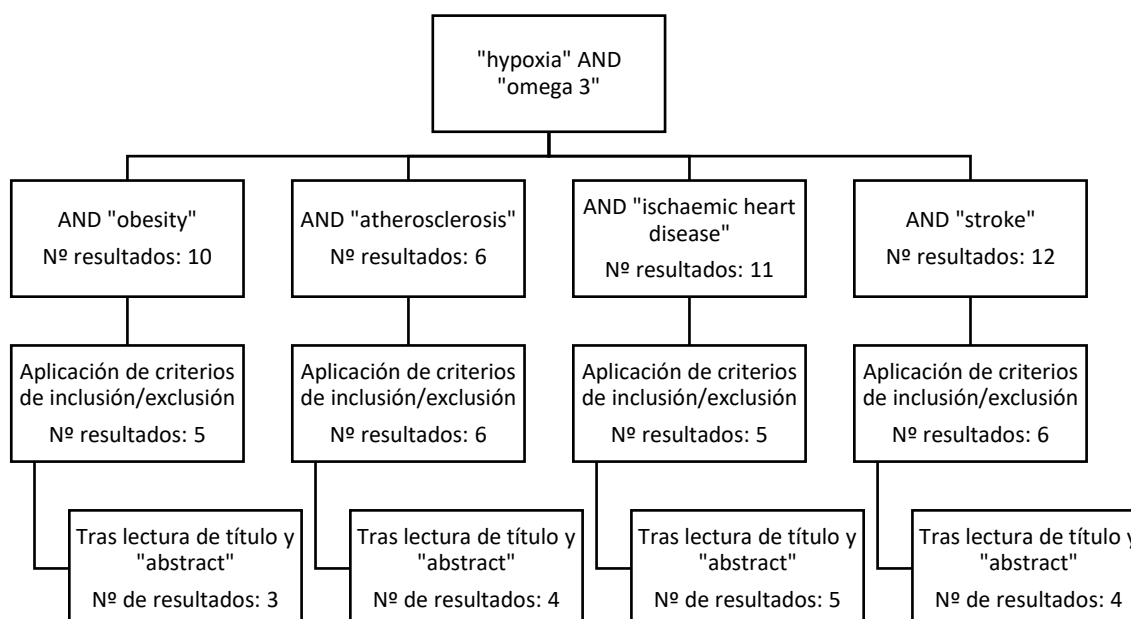


Fig. 1: Diagrama de flujo de la selección de artículos.

Resultados

Obesidad, hipoxia y omega 3

Sobre los efectos de los omega 3 en el tejido adiposo encontramos un estudio realizado en adolescentes obesos con suplementación de ácidos grasos omega 3 (944 mg EPA y 2088 mg DHA al día en 5 tomas durante 12 semanas), que señala la disminución en los niveles de HIF-1 α en la grasa visceral, así como en la expresión de los genes que codifican para enzimas antioxidantes (CAT, GPX3 y SOD2), lo que sugiere una mejoría en el estado de hipoxia del tejido. Además, se señalan efectos de la suplementación con omega 3 en distintos parámetros antropométricos (disminución del peso corporal, IMC, circunferencia de la cintura...) y en el metabolismo de los lípidos, ya que señalan aumento en los niveles de ARNm de los genes que codifican para el PPAR α y SREBP1 y disminución en los que codifican para PPAR γ y PGC-1 α , y junto a ellos la disminución del nivel de triglicéridos en sangre y el aumento del LDL-colesterol (20).

Por otra parte, un experimento con ratones macho C57BL/6J con obesidad y esteatohepatitis no alcohólica, inducida por una dieta alta en grasa, señala ante un tratamiento con 300 ng de resolvina D1 (RvD1, un metabolito polihidroxílico de DHA), una disminución del peso corporal y del peso del hígado, así como de la infiltración de macrófagos y el ratio M2:M1 (siendo el primero el fenotipo implicado en la resolución de la inflamación y el segundo un fenotipo proinflamatorio), unidos a la disminución de los niveles de leptina, insulina, glucosa, la expresión de PPAR γ y la fosforilación de JNK, junto el aumento de IL-4. En este mismo estudio se sometió a hipoxia un cultivo de sección hepática obtenido por medio de corte preciso (PCLS) en el que se observó un aumento de LDH (un marcador de muerte celular) y AST (un marcador de lesión de hepatocitos), junto a una fuerte regulación al alza de los genes inflamatorios COX-2, IL-6 y MIP-2 α y, en menor medida, en IL-1 β , MCP-1, TNF- α y Arg1. También estudiaron varios marcadores de superficie de macrófagos, viendo un aumento en la expresión de Mac-1 y CCR7 sin afectar a F4 / 80. Tras el tratamiento de RvD1 10 nM durante 6 h disminuyeron los niveles de COX-2, IL-

6 y MIP-2 α , IL-1 β , MCP-1, TNF- α y Arg1 y aumentaron los de IL10, IL4. Estos efectos solo se observaban en presencia de macrófagos (21).

También referido al tejido adiposo, encontramos un artículo que habla de un efecto directo sobre la hipoxia de este tejido. Se trata de un estudio *in vitro* sobre un cultivo de adipocitos 3T3-L1. En el mismo se ha visto un aumento en la expresión y liberación del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), que promovería la angiogénesis en el tejido adiposo, con un tratamiento de EPA 250 μ M. Este aumento estaría mediado por la activación del receptor de membrana GPR120 (teniendo a la PKC y PI3K como intermediarios) y el receptor nuclear PPAR γ (por unión a PPRE), sin aparente mediación de HIF-1 α (22).

Aterosclerosis, hipoxia y omega 3

Respecto a la enfermedad aterosclerótica, en un experimento realizado con ratones ApoE (-/-) sometidos a hipoxia intermitente crónica con suplementación de DHA/EPA (80%/4%; suponiendo el 0,5% de ingesta), se observó un aumento de la incorporación de DHA a los tejidos (y disminución de ácido araquidónico, AA), así como una disminución en la expresión de MMP-2 y TIMP-2, unido a una disminución de las lesiones ateroscleróticas (23).

En otra publicación, se observaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de adultos a los que se había tratado con 1,8 g/día de EPA o DHA durante 6 semanas y se señaló el aumento en los niveles séricos de EPA o DHA según la suplementación, así como una disminución en los niveles de CREB1, HIF-1 α , IL2RB, STAT3 en la suplementación con EPA y una disminución en los niveles de HMGB1 con DHA (24).

Otro estudio realizado con células endoteliales de la vena umbilical humana sometidas a hipoxia (24 h) / reoxigenación (2 h) con tratamiento de 3 μ g/mL de EPA durante 2 días observó que se previno la disminución de las comunicaciones de unión intercelular gap (GIJC) y se daba una disminución en la activación de tirosín-quinasa y fosforilación Cx43. Concluyó que el efecto sobre GIJC estaba mediado por tirosín-quinasa (25). En un proyecto parecido, pero con un tratamiento de 3 mg/mL, también se evaluaron los niveles de especies reactivas de oxígeno, en los que se vio una disminución (26).

Cardiopatía isquémica, hipoxia y omega 3

Respecto a los efectos directos sobre la cardiopatía isquémica un estudio con corazones de ratas Sprague-Dowley macho sometidos a isquemia/reperfusión (sistema Langendorff) mejoró la disfunción contráctil postisquémica del corazón tras el tratamiento *ex vivo* con 100 nM de EPA. En un aislado de cardiomiocitos de los mismos sometidos a hipoxia/reoxigenación se vio una disminución del deterioro morfológico. Cuando el tratamiento se hizo *in vivo* con 1 g/kg/día de EPA-etiléster (EPA-E) se vio un aumento en la incorporación de EPA al tejido (con disminución de DHA y AA) y menores valores en la producción de PGI₂ y TXA₂, así como de producción de noradrenalina. Asimismo, con este tratamiento también se vio la disminución en el deterioro morfológico de los cardiomiocitos (27).

En otro experimento, realizado sobre un cultivo H9c2 sometido a hipoxia 16 h o hipoxia (16 h) / reoxigenación (2 h), se observó en el tratamiento con resolvina E1 (RvE1, metabolito trihidroxílico de EPA) a 1, 10, 100 y 1000 nM un efecto dosis-dependiente en la viabilidad celular (aumentada) y la apoptosis (disminuida en presencia de hipoxia), así como en los niveles de PI3K, cNOS, fosfo-ERK1/2 y fosfo-eNOS que se elevaron. En este mismo artículo se observó que el tratamiento con RvE1 0,03; 0,1 o 0,3 mg/kg a los 28 minutos de la isquemia en ratas Sprague-Dowley macho sometidas a isquemia/reperfusión producía una disminución del tamaño de infarto y de la infiltración de leucocitos, a la vez que se elevaban los niveles de Ser 473 phospho-Akt, Thr 308 phospho-Akt y phospho-ERK1 / 2 y disminuían los de la caspasa-3, en un efecto que podría depender de EGFR (28).

Otro experimento, realizado en aislado de cardiomiocitos de ratas Sprague-Dowley macho sometido a hipoxia (24 h) / reoxigenación (3 h) con un tratamiento de EPA de 10 o 100 µM, se vio un efecto dosis-dependiente en la disminución de LDH, phospho-p38MAPK, actividad y expresión MMP-1 y peroxidación lipídica (29).

Por su parte, un estudio en corazones de ratas Wistar hembras sometidos a hipoxia/reoxigenación (sistema Langendorff) tratados con una dieta con un 10 %

de aceite de pescado (menhaden) y una suplementación de 2,5 mg/100 mg de acetato de α -tocoferol (vitamina E) detectó el aumento de la incorporación de omega 3 a nivel de membrana, así como en los niveles de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (usadas como indicador de la peroxidación lipídica y que disminuían con la suplementación de vitamina E), pero que no se acompañaba de un aumento de creatín-quinasa (30).

Finalmente, un estudio realizado sobre un cultivo de células de músculo liso de la arteria coronaria humana (HCASMC) con DHA 1, 3, 10 y 30 μ M detectó para la máxima concentración de DHA una disminución de la viabilidad celular, junto a un aumento de NO, ROS, IL-1 β , IL-6 y el Ca²⁺ intracelular (31).

Accidente cerebrovascular, hipoxia y omega 3

Respecto al accidente cerebrovascular, un estudio en ratas Wistar macho sometidas a oclusión transitoria de la arteria cerebral media (tMCAO) apunta a una disminución del daño isquémico y aumento del rendimiento conductual en el tratamiento con 140 mg/kg/día de DHA y 220 mg/kg/día de EPA, junto a la elevación de los niveles de Tau, GAP-43, NLRP3, y el ratio M2/M1 en la microglia, y la disminución de los valores de HIF-1 α , IL1 β y TNF α . En este mismo artículo se publicó una aproximación in vitro con cultivos celulares procedentes de ratón tratados con 43 mg/ml de DHA y 65 mg/ml de EPA y vieron en la microglia y astrogliá una disminución de la expresión de COX2, HIF-1 α , iNOS y IL1 β y en las neuronas corticales un aumento en el ratio Bax/Bcl2 a índices de protección celular (32).

Por otra parte, un estudio en ratones transgénicos *fat-1* sometidos a isquemia cerebral focal transitoria demostró una disminución del tamaño de infarto, aumento de la supervivencia, mejora sensoriomotora y mejoras robustas en la revascularización y la angiogénesis, acompañadas de un aumento en la incorporación de omega 3 en los tejidos, y aumento de Ang2 y meteorina en los astrocitos. También se vio que Ang 2 facilitó la proliferación endotelial y la formación de barreras in vitro al potenciar los efectos de VEGF sobre la señalización de fosfolipasa C γ 1 y Src (33).

En otro estudio también realizado en ratones transgénicos *fat-1* sometidas a tMCAO se observó una disminución en la muerte neuronal con un aumento de los omega 3 en tejidos y una mayor activación de Nrf2 y de la hemo-oxigenasa 1 (HO-1). En ese mismo artículo se trató a ratones C57BL/6 con una dieta enriquecida con aceite de pescado durante 6 semanas y también se observó un aumento de los omega 3 en tejidos, disminución en la muerte neuronal con mejora sensoriomotora, efecto que parece estar mediado por vía Nrf2 y HO-1, cuya activación se ve aumentada (34).

Finalmente, otro efecto observado, esta vez en cultivos de células progenitoras neurales de ratas sometidos a privación de glucosa y oxígeno y un tratamiento de DHA 10 nM fue de aumento de la neurogénesis (35).

Discusión

Tras el análisis de los resultados parece evidente la gran variedad que existe entre los mismos. Esto confirma la diversidad de mecanismos que se ponen en marcha por acción de los omega 3.

Por otro lado, se hace difícil la comparación al haberse realizado estudios *in vitro* e *in vivo* (donde entra en juego la incorporación de los ácidos grasos a nivel de membrana) sobre diferentes muestras y tejidos, así como por la gran variedad en los tratamientos, tanto en la dosis como en el hecho de que mientras unos utilizan EPA y DHA, que serían los principales ácidos grasos omega 3 de la dieta, provenientes del pescado, o incluidos en suplementos, algunos evalúan los resultados de cada uno por separado (lo que, por otra parte, pone de manifiesto la diferencia de efectos de cada molécula) e incluso uno evalúa el efecto de derivados (EPA-E) o de los conocidos como mediadores especializados en pro-resolución, obtenidos a partir de la hidroxilación de DHA y EPA (RvD1 y RvE1, respectivamente).

Por otra parte, los parámetros medidos en cada artículo también son diferentes, haciendo que las conclusiones a las que llega cada uno varíen. Esto es así porque la respuesta inducida por los omega 3 pone en marcha muy diversos mecanismos moleculares. Asimismo, muchos de los efectos encontrados han sido evaluados en otras publicaciones, en los que, sin embargo, no se han relacionado con la hipoxia, por lo que no se han incluido en esta revisión.

Obesidad, hipoxia y omega 3

Los artículos consultados sobre obesidad parten de distintas hipótesis sobre el papel de la hipoxia en esta enfermedad.

En uno de ellos se presenta la hipoxia de los adipocitos como posible primer desencadenante de los problemas asociados a la obesidad, incluyendo el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático. Además, la respuesta inflamatoria (incluyendo la formación de venas) estaría mediada por el factor de transcripción HIF-1 α , indicador de hipoxia (20). En otro, se remarca también el importante papel de la hipoxia como desencadenante del estado inflamatorio y

su principal objetivo es evaluar un mecanismo por el que los omega 3 podría resultar beneficioso, sin embargo, apunta su independencia frente a los valores de HIF-1 α (22), lo que quizá no sería tan acertado teniendo en cuenta que no se ha modificado su expresión (en valores de ARNm) y existen estudios que apuntan a la importancia de valorar los niveles de proteína en lugar de ARNm (36). Esto se explica teniendo en cuenta que la regulación de HIF-1 α está principalmente regulada por su degradación, más que por su expresión (ver **Fig. 2**).

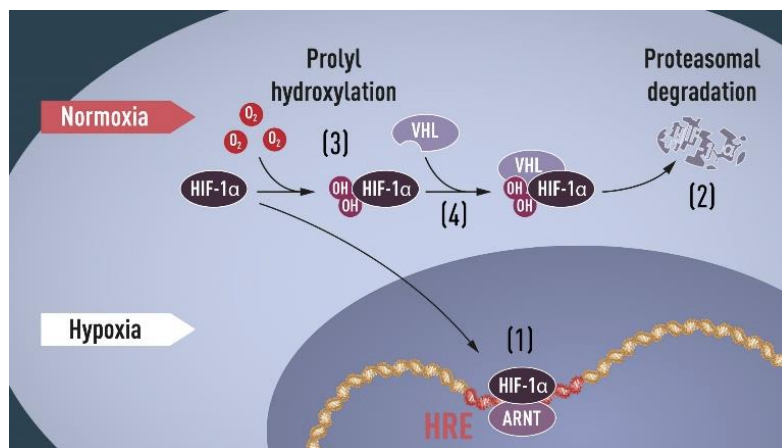


Fig. 2.: En presencia de oxígeno HIF-1 α es degradado por el proteosoma tras su hidroxilación y unión a VHL, mientras que en ausencia de este puede ejercer su función (37).

Otro de los artículos incluidos en los resultados sobre obesidad habla de los efectos frente a la esteatohepatitis no alcohólica (21). Incluye un experimento sobre un cultivo de PCLS sometido a hipoxia, relacionándola con varios parámetros inflamatorios. Esta inflamación mediada por hipoxia se resuelve por la acción de RvD1 (derivado del DHA), que disminuye la cantidad de estos mediadores, pero solo en la muestra sometida a hipoxia y no en el control, así como eleva los niveles de IL-4, efecto que también se vio en el experimento *in vivo*, en el que también se vio un aumento del ratio de macrófagos M2 respecto a M1, efecto que también se ha descrito en el tejido adiposo (38). Estos resultados refuerzan el conocido papel antiinflamatorio de los omega 3 (en este caso de un derivado), pero no nos permite ahondar en el papel de la hipoxia y los mecanismos moleculares que entran en juego. Respecto a los mismos, se ven cambios en las secreciones del tejido adiposo (disminución en la expresión

de leptina, adiponectina y resistina), una menor fosforilación de JNK en el hígado y expresión de PPAR γ , pero no se vieron modificaciones en PPAR α y PGC1 α .

En el experimento de intervención en adolescentes obesos (20) el principal efecto a destacar es el anteriormente señalado de disminución de HIF-1 α , que supone una disminución del estado hipóxico del tejido o la activación de mecanismos celulares que modifiquen la cantidad de esta proteína. Asimismo, en este estudio se ve una modificación en la expresión de genes que determinan procesos como la lipólisis, la β -oxidación o la homeostasis de los lípidos (se ve un aumento de PPAR α y SREBP1), o bien de la adipogénesis (se veía disminuida con una menor expresión de PPAR γ , también señalada en la publicación anterior, y PGC1 α). Sin embargo, es difícil establecer cuál sería el mecanismo de acción de los omega 3, ya que, aunque se ha demostrado, por ejemplo, que estos ácidos grasos actúan como ligandos de los receptores PPAR, también se ha visto que la expresión de PPAR γ y PGC1 α se ve modificada por la dieta, que podría actuar como factor de confusión (39). La dieta también podría haber afectado a las diferencias en los parámetros antropométricos detectadas en el estudio.

Cabe añadir que en esta publicación también se señala un mejor estado respecto al estrés oxidativo, evidenciado por una menor expresión de enzimas antioxidantes (20).

Finalmente, uno de los artículos sí que parece ofrecer más luz al mostrar un mecanismo de acción de los omega 3 que afectaría directamente al estado hipóxico del tejido (22). En él se demuestra el efecto de EPA en el aumento en la producción de VEGF-A, un factor angiogénico que favorecería la vascularización del tejido previniendo la hipoxia del mismo. Este aumento se produciría vía GPR120, con PKC y PI3K como intermediarios, y PPAR γ , por unión a PPRE (ver **Fig. 3**). Como se ha señalado antes se indica que este efecto sería sin mediación de HIF-1 α , afirmación que ya ha sido discutida.

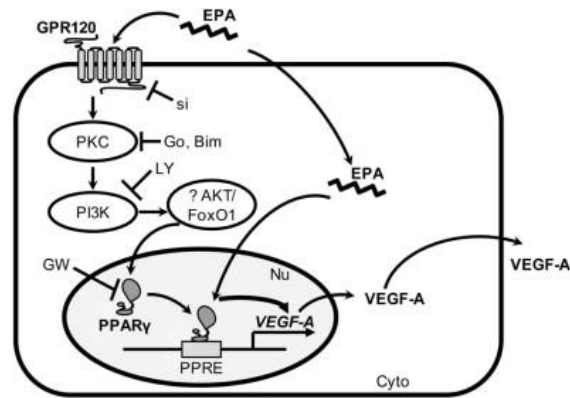


Fig. 3: Mecanismo de acción propuesto por el que EPA aumenta la producción y exportación de VEGF-A vía GPR120, PKC y PI3K como intermediarios, y PPAR γ , por unión a PPRE (22).

Aterosclerosis, hipoxia y omega 3

De nuevo, en el caso de la aterosclerosis cada estudio trata mecanismos distintos y habla de distintos papeles de la hipoxia.

Uno de ellos trata del efecto de la hipoxia intermitente crónica (HIC), efecto que se da en pacientes que sufren de apnea obstructiva del sueño, enfermedad muy relacionada con la obesidad. La HIC produjo un aumento en las lesiones ateroscleróticas (en ratones ApoE(-/-)), que disminuyeron con la suplementación con omega 3. Se apunta a que fue debido a la incorporación de DHA y disminución de AA a nivel de membrana y una menor expresión de MMP-2 y TIMP-2 (23).

En otras publicaciones pretenden evaluar el efecto de los omega 3 en la lesión producida por la hipoxia/reoxigenación, en la que observan la prevención de la disminución de GIJC y en cuanto a los mecanismos, parecen intervenir las tirosín-quinazas y la disminución del estrés oxidativo (25, 26).

Se incluyó también en este apartado un estudio realizado sobre PBMC (24), que parecen tener un papel clave en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas (40). De este podemos destacar que establece la comparativa entre los efectos de EPA y DHA, viendo como EPA disminuye los niveles de HIF-1 α y STAT3, fundamentales en la vía de señalización de la hipoxia.

En definitiva, queda claro el efecto perjudicial de distintas formas de hipoxia, reversible por el tratamiento con omega 3.

Cardiopatía isquémica, hipoxia y omega 3

De entre los artículos incluidos sobre la cardiopatía isquémica, tres de ellos hablan sobre los efectos protectores de los omega 3, o sus derivados metabólicos, en el daño producido en el corazón tras la isquemia/reperfusión, hablando de cardioprotección, disminución del tamaño de infarto y del deterioro morfológico de los cardiomiocitos.

Sin embargo, difieren en los mecanismos implicados, en uno simplemente se destaca la disminución de los derivados de AA y la producción de noradrenalina (27). Otro estudio habla de los niveles de PI3K, cNOS, fosfo-ERK1/2 y fosfo-eNOS que se elevaron, la infiltración de leucocitos y el aumento de los niveles de Ser 473 phospho-Akt, Thr 308 phospho-Akt y phospho-ERK1 / 2. Además, se apunta a que la disminución de la caspasa-3 (implicada en la apoptosis), en un efecto que podría depender de EGFR (28) y el tercero apunta a la disminución de phospho-p38MAPK y la actividad y expresión MMP-1 (29). Muchos de estos mediadores forman parte de la vía de señalización de la hipoxia, en la que parece fundamental la modificación de la biodisponibilidad de NO (ver **Fig. 4**) (41).

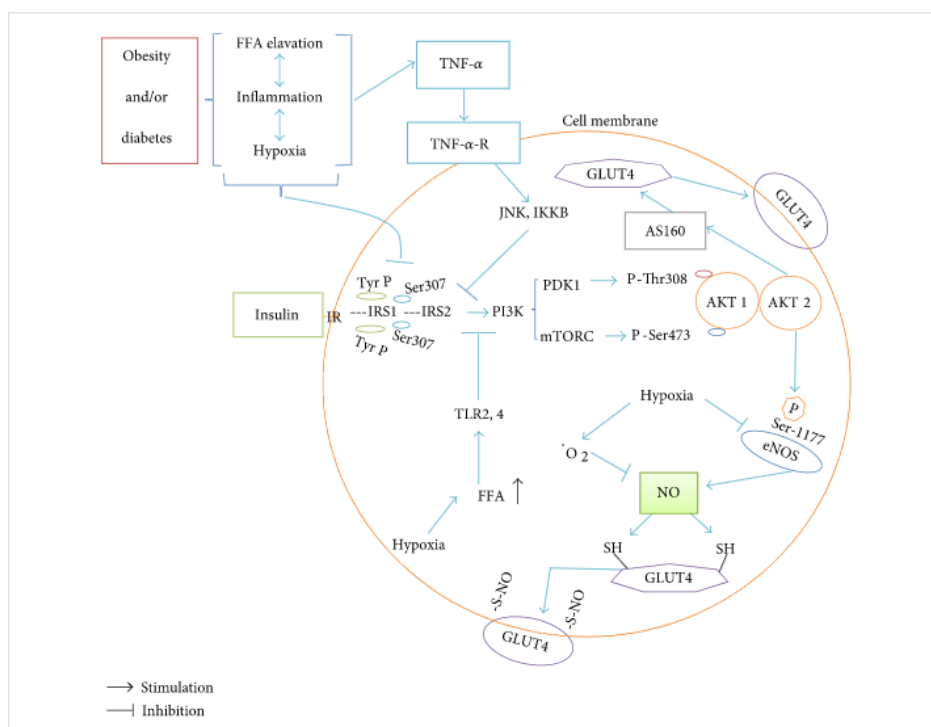


Fig. 4: Algunas de las vías moleculares implicadas en la hipoxia y la inflamación en la que aparecen mediadores cuya modificación se ha descrito en el tratamiento con omega 3 (41).

En contraste con lo anterior, los otros dos artículos incluidos nos hablan de aspectos nocivos de los omega 3, por lo que se tratarán más adelante.

Accidente cerebrovascular, hipoxia y omega 3

Se ha visto un claro efecto positivo del tratamiento con omega 3 en el accidente cerebrovascular con disminución del tamaño de área infartada y mejora del comportamiento tras la inducción del accidente cerebrovascular, demostrando un importante efecto neuroprotector y antiinflamatorio (32-34). Parece ser, asimismo, que los omega 3 protegen frente al accidente cerebrovascular y favorece la supervivencia (33) e incluso estimula la neurogénesis (35).

Las relaciones que se pueden establecer entre los mecanismos encontrados y la hipoxia podrían referirse a una disminución en los niveles de HIF-1 α en uno de los artículos, en el que también se señalan aspectos referidos a la afectación del estado inflamatorio como la disminución de IL1 β , TNF α , la acción de COX2, el aumento del ratio de microglía del fenotipo protector M2 frente al inflamatorio M1... (32).

Otros artículos nos detallan más en profundidad los mecanismos sugeridos, en uno, se señala como indispensable la activación de Nrf2 con la consecuente regulación positiva en la expresión de enzimas de fase 2, en concreto, la HO-1 (34) (ver **Fig. 5**). En otro el mecanismo se relaciona más con la hipoxia por su efecto sobre la vascularización. Se vio un efecto beneficioso, a través de un aumento en la producción y liberación de Ang2 en los astrocitos, que favorecía la proliferación endotelial y la formación de barreras in vitro potenciando los efectos de VEGF sobre la señalización de fosforilación Cy1 y Src, favoreciendo la recuperación a largo plazo (33).

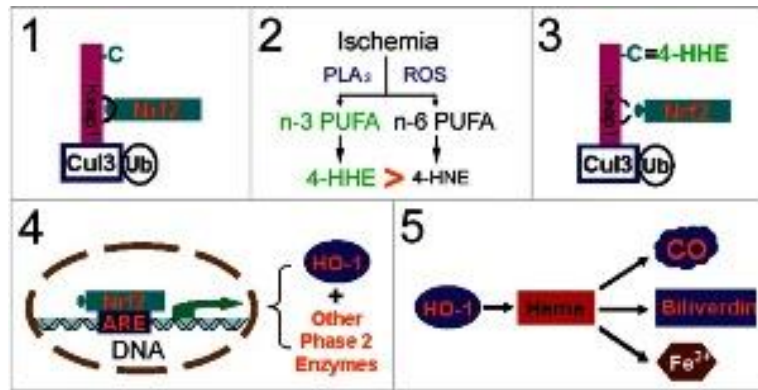


Fig. 5: posible mecanismo de acción de los omega 3 por los que mediaría la neuroprotección en el que se señala como indispensable la activación de Nrf2 con la consecuente regulación positiva en la expresión de enzimas de fase 2 y en concreto, la HO-1 (34).

Posibles efectos adversos

Para finalizar, se tratarán dos artículos relacionados con la cardiopatía isquémica que destacaban posibles aspectos adversos de los omega 3.

Uno de ellos partía de que el consumo de omega 3 aumenta la incorporación de este tipo de ácidos grasos a las membranas celulares, afectando de diferente manera según el tipo de tejidos. En concreto, a nivel cardíaco esta incorporación es especialmente elevada, lo que lleva a pensar que sea más susceptible a la peroxidación lipídica. Esto podría contribuir al daño del tejido ante el aumento del estrés oxidativo que se produce a consecuencia del fenómeno de isquemia/reperfusión (30). Aunque sí que parece producirse un aumento en la peroxidación lipídica, el propio estudio apunta a que no se trata de un mecanismo importante sobre el que cursaría el daño en esta patología, ya que no se produce un aumento de creatín-quinasa. Además, recordando el mecanismo de acción que cursaba por la vía Nrf2, su iniciador es el 4-HHE, producido tras la oxidación lipídica de los omega 3 de membrana y que finaliza con la activación de HO-1, lo que contrarrestarían los posibles efectos adversos de la peroxidación lipídica (34).

Un último artículo detallaría efectos proinflamatorios en el tratamiento de HCASMC con DHA 30 μ M (31). Este dato apenas tendría relevancia clínica puesto que las concentraciones en sangre, incluso tras suplementación son del orden de nM.

Conclusiones

Parece claro el efecto positivo de los ácidos grasos omega 3 en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, si bien, pocos artículos relacionan estos efectos con la hipoxia. En los que esto se hace, parece que el efecto está mediado por la angiogénesis y la actividad de VEGF.

Los omega 3, asimismo, pueden regular distintas vías de señalización. Futuros estudios podrían ayudar a esclarecer de cuales se trata y la implicación que tendrían los distintos mediadores. Parecen claras las relaciones con los procesos oxidativos e inflamatorios, pero también se apunta al papel de la hipoxia con la regulación de HIF-1 α .

En definitiva, hace falta más investigación en este campo para detallar los mecanismos por los que actúan los omega 3 y su relación con la hipoxia.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Vol. 1, Centro de Prensa OMS. 2018 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. Nota descriptiva N°311. 2012 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? Vol. 107, Fertility and Sterility. Elsevier Inc.; 2017. p. 833–9.
4. González-Muniesa P, Garcia-Gerique L, Quintero P, Arriaza S, Lopez-Pascual A, Martinez JA. Effects of hyperoxia on oxygen-related inflammation with a focus on obesity. Vol. 2016, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Oxid Med Cell Longev; 2016.
5. Karczewski J, Sledzińska-Sledzińska E, Batur A, Jończyk IJ, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. Cytokine Netw. 2018;29(3):83–94.
6. Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Mechanistic Insights. Adv Nutr. 2011 Jul 1;2(4):304–16.
7. Keijer J, Van Schothorst EM. Adipose tissue failure and mitochondria as a possible target for improvement by bioactive food components. Vol. 19, Current Opinion in Lipidology. 2008. p. 4–10.
8. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014 Jan 1;56(4):369–81.

9. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006 Oct 1;118(4):1447–55.
10. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. Vol. 276, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 618–32.
11. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Atherosclerosis [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/aterosclerosis>
12. Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 389–406.
13. Premio Nobel de Medicina 2019 para los estadounidenses Kaelin y Semenza y el británico Ratcliffe [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20191007/47853048790/premio-nobel-medicina-2019.html>
14. Peskin BS, Carter MJ. Chronic cellular hypoxia as the prime cause of cancer: What is the de-oxygenating role of adulterated and improper ratios of polyunsaturated fatty acids when incorporated into cell membranes? *Med Hypotheses*. 2008;70(2):298–304.
15. De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. Cambridge University Press; 2012. p. 332–8.
16. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 α Induces Fibrosis and Insulin Resistance in White Adipose Tissue. *Mol Cell Biol*. 2009 Aug 15;29(16):4467–83.

17. Carrière A, Carmona MC, Fernandez Y, Rigoulet M, Wenger RH, Pénicaud L, et al. Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: A mechanism for hypoxia-dependent effect. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Sep 24 [cited 2020 Apr 28];279(39):40462–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265861>
18. Koumenis C, Naczki C, Koritzinsky M, Rastani S, Diehl A, Sonenberg N, et al. Regulation of Protein Synthesis by Hypoxia via Activation of the Endoplasmic Reticulum Kinase PERK and Phosphorylation of the Translation Initiation Factor eIF2 α . *Mol Cell Biol*. 2002 Nov 1;22(21):7405–16.
19. NIH. Ácidos grasos Omega-3 — Datos en español [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-DatosEnEspañol/>
20. Mejía-Barradas CM, Del-Río-Navarro BE, Domínguez-López A, Campos-Rodríguez R, Martínez-Godínez MDLÁ, Rojas-Hernández S, et al. The consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulates gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma and hypoxia-inducible factor 1 alpha in subcutaneous adipose tissue of obese adolescents. *Endocrine*. 2014 Feb 2;45(1):98–105.
21. Rius B, Titos E, Morán-Salvador E, López-Vicario C, García-Alonso V, González-Pérez A, et al. Resolvin D1 primes the resolution process initiated by calorie restriction in obesity-induced steatohepatitis. *FASEB J* [Internet]. 2014 Feb 18 [cited 2020 Apr 13];28(2):836–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.13-235614>
22. Hasan AU, Ohmori K, Konishi K, Igarashi J, Hashimoto T, Kamitori K, et al. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 May 5;406:10–8.
23. Van Noolen L, Bäck M, Arnaud C, Rey A, Petri MH, Levy P, et al.

- Docosahexaenoic acid supplementation modifies fatty acid incorporation in tissues and prevents hypoxia induced-atherosclerosis progression in apolipoprotein-E deficient mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014 Oct 1;91(4):111–7.
24. Tsunoda F, Lamon-Fava S, Asztalos BF, Iyer LK, Richardson K, Schaefer EJ. Effects of oral eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on human peripheral blood mononuclear cell gene expression. *Atherosclerosis*. 2015 Aug 1;241(2):400–8.
25. Zhang YW, Morita I, Yao XS, Murota S. Pretreatment with eicosapentaenoic acid prevented hypoxia/reoxygenation-induced abnormality in endothelial gap junctional intercellular communication through inhibiting the tyrosine kinase activity. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 1999;61(1):33–40.
26. Morita I, Zhang Y-W, Murota S-I. Eicosapentaenoic Acid Protects Endothelial Cell Function Injured by Hypoxia/Reoxygenation. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jan 25;947(1):394–7.
27. Takeo S, Nasa Y, Tanonaka K, Yabe KI, Nojiri M, Hayashi M, et al. Effects of long-term treatment with eicosapentaenoic acid on the heart subjected to ischemia/reperfusion and hypoxia/reoxygenation in rats. In: *Molecular and Cellular Biochemistry*. Springer; 1998. p. 199–208.
28. Keyes KT, Ye Y, Lin Y, Zhang C, Perez-Polo JR, Gjorstrup P, et al. Resolvin E1 protects the rat heart against reperfusion injury. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2010 Jul;299(1).
29. Chen H, Li D, Roberts GJ, Saldeen T, Mehta JL. Eicosapentanoic acid inhibits hypoxia-reoxygenation-induced injury by attenuating upregulation of MMP-1 in adult rat myocytes. *Cardiovasc Res*. 2003 Jul 1;59(1):7–13.
30. O'Farrell S, Jackson MJ. Dietary polyunsaturated fatty acids, vitamin E and hypoxia/reoxygenation-induced damage to cardiac tissue. *Clin Chim Acta*. 1997 Nov 28;267(2):197–211.

31. Feng GM, Chen JH, Lin CI, Yang JM. Effect of docosahexaenoic acid on hypoxia/reoxygenation injury in human coronary arterial smooth muscle cells. *Eur J Nutr.* 2012 Dec;51(8):987–95.
32. Zendedel A, Habib P, Dang J, Lammerding L, Hoffmann S, Beyer C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate neuroinflammation and mitigate ischemic stroke damage through interactions with astrocytes and microglia. *J Neuroimmunol.* 2015 Jan 15;278:200–11.
33. Wang J, Shi Y, Zhang L, Zhang F, Hu X, Zhang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids enhance cerebral angiogenesis and provide long-term protection after stroke. *Neurobiol Dis.* 2014;68:91–103.
34. Zhang M, Wang S, Mao L, Leak RK, Shi Y, Zhang W, et al. Omega-3 fatty acids protect the brain against ischemic injury by activating Nrf2 and upregulating heme oxygenase 1. *J Neurosci.* 2014;34(5):1903–15.
35. Lo Van A, Sakayori N, Hachem M, Belkouch M, Picq M, Fourmaux B, et al. Targeting the Brain with a Neuroprotective Omega-3 Fatty Acid to Enhance Neurogenesis in Hypoxic Condition in Culture. *Mol Neurobiol.* 2019 Feb 1;56(2):986–99.
36. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. HIF-1 α protein rather than mRNA as a marker of hypoxia in adipose tissue in obesity: Focus on “Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women,” by Poulain-Godefroy et al. Vol. 295, *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology.* 2008.
37. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019 - Advanced information [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/advanced-information/>
38. Titos E, Rius B, González-Pérez A, López-Vicario C, Morán-Salvador E, Martínez-Clemente M, et al. 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 Nov 15;187(10):5408–18.

39. Takemori K, Kimura T, Shirasaka N, Inoue T, Masuno K, Ito H. Food restriction improves glucose and lipid metabolism through Sirt1 expression: A study using a new rat model with obesity and severe hypertension. *Life Sci.* 2011 Jun 20;88(25–26):1088–94.
40. Hansson GK. Mechanisms of disease: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. Vol. 352, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2005. p. 1685–95.
41. Norouzirad R, González-Muniesa P, Ghasemi A. Hypoxia in Obesity and Diabetes: Potential Therapeutic Effects of Hyperoxia and Nitrate. Vol. 2017, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017.