

Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas



Gracey

Jesús Martínez Sámano^a, Patricia Victoria Torres Durán^a, Marco Antonio Juárez Oropeza^a

Resumen

La obesidad constituye un gran problema de salud pública, y México se encuentra dentro de los primeros lugares en términos de prevalencia e incidencia. En adultos es el principal factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones a corto y largo plazo. El exceso de tejido adiposo central tiene como consecuencia un aumento en la lipólisis basal con la liberación subsecuente de ácidos grasos al torrente sanguíneo; al llegar a sus células blanco, éstos son captados para ser metabolizados. El aumento de los ácidos grasos intracelulares tiene como consecuencia la activación de vías metabólicas no oxidativas, como lo es la formación de ceramidas, la degradación lisosomal y la generación de estrés de retículo endoplasmático. Este último tiene como consecuencia la activación de vías de señalización relacionadas con el inicio de la muerte celular programada. Dicho aumento en la apoptosis es característica en enfermedades relacionadas con la deposición ectópica de ácidos grasos en tejidos, como la esteatohepatitis no alcohólica, disfunción

β -pancreática y cardiotoxicidad. Comprender estos mecanismos es necesario para iniciar medidas destinadas al control de peso y sus complicaciones.

Palabras clave: Ácidos grasos, lipoapoptosis, obesidad, síndrome metabólico.

Abstract

Fatty acids and lipotoxicity: metabolic implications

Obesity is a major public health problem, Mexico is in first place in terms of prevalence and incidence, in adults is the main risk factor for developing insulin resistance, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and its complications. Central fat excess, results in an increase in basal lipolysis with subsequent release of fatty acids into the bloodstream, to reach their target cells, this fatty acids are taken by the cells to be metabolized. The increase in intracellular fatty acids results in the activation of non-oxidative metabolic pathways, such as the formation of ceramides, lysosomal degradation, pattern recognition receptors activation and endoplasmic reticulum stress generation. The endoplasmic reticulum stress results in activation of signaling pathways associated with programmed cell death activation. This increase in apoptosis is characteristic of diseases associated with ectopic fatty acids deposition in tissues, such non alcoholic steatohepatitis, β -pancreatic cell dysfunction and cardiotoxicity. Understan-

^aDepartamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM. México, DF.

Correo electrónico: pavitodu@yahoo.com.mx

Recibido: 09-enero-2012. Aceptado: 23-febrero-2012.

ding these mechanisms is mandatory to start measures aimed at controlling weight and its complications.

Key words: *Fatty acids, obesity, lipoapoptosis, metabolic syndrome.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente la obesidad constituye un problema de salud mundial¹, México es uno de los países con mayor prevalencia e incidencia de esta enfermedad. La Norma Oficial Mexicana la define como un exceso de tejido adiposo en el organismo, que está presente cuando en los adultos el índice de masa corporal es mayor de 27; el sobrepeso es el estado premórbido de la obesidad, caracterizado por la existencia de un índice de masa corporal mayor de 25 y menor de 27, en población adulta general². Ambas constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de diversas patologías, entre ellas el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, y posteriormente la aparición de complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía, nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales e insuficiencia arterial).

En general, la obesidad está asociada con la presencia de resistencia a la insulina en tejidos periféricos, junto con la existencia de un estado proinflamatorio causado principalmente por la liberación de distintas citocinas y hormonas por parte del tejido adiposo. La obesidad central implica un aumento en el tejido adiposo visceral con aumento de la cantidad de lípidos plasmáticos como el colesterol, los triacilgliceroles y los ácidos grasos (AG).

Los AG son utilizados para el funcionamiento celular, como combustible a través de la β -oxidación bajo un estricto control enzimático a nivel mitocondrial y peroxisomal; además, derivados de AG participan en cascadas de señalización y generación de segundos mensajeros. Por otro lado, se ha descrito que pueden ser citotóxicos *per se* cuando la regulación de su metabolismo no es adecuada, con consecuencias fisiopatológicas características como la inducción de daño en diversos órganos, tales como el hígado, con el subsecuente desarrollo de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular; a nivel

pancreático, disfunción de las células β ; a nivel cardíaco, pérdida de la contractilidad miocárdica con la consecuente insuficiencia cardíaca.

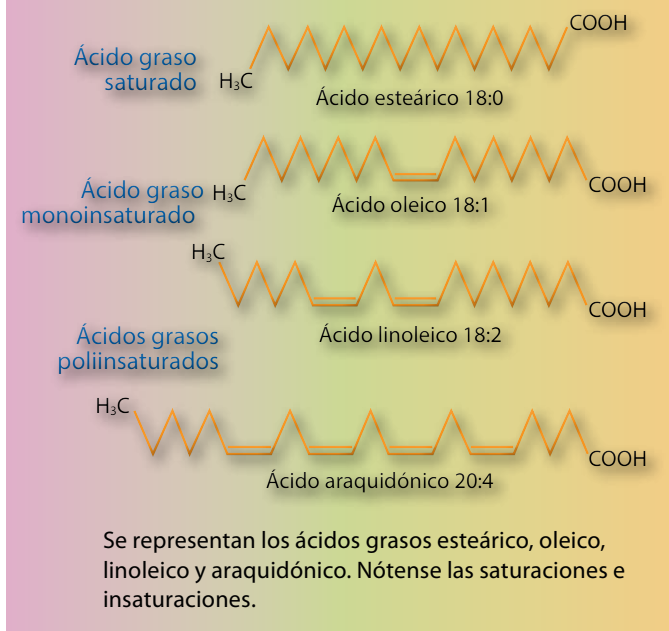
La lipotoxicidad es un fenómeno caracterizado por aumento de los AG, este aumento genera la activación de diversas vías metabólicas que, como consecuencia, provocan el desacoplamiento del metabolismo celular, con la generación de cascadas de señalización relacionadas con el inicio de los procesos de muerte celular programada de las células afectadas y finalmente la falla en la función del órgano implicado. La presente revisión tiene como objetivo introducir al lector en los mecanismos de la lipotoxicidad y algunas de sus consecuencias fisiopatológicas.

QUÍMICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Para comprender los mecanismos por los cuales los AG pueden llegar a desencadenar daño celular, es necesario conocer sus principales propiedades químicas. Los AG (ácido graso es el término recomendado por la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular, ya que los términos ácido graso libre y ácido graso no esterificado son redundantes) son los lípidos más abundantes, ya que son los principales componentes de los lípidos complejos, son moléculas anfipáticas que están formadas por cadenas hidrocarbonadas de longitudes diversas, en las que uno de los extremos es un grupo metilo y en el extremo opuesto se encuentra un grupo carboxilo, lo cual le confiere polaridad a la molécula. La cadena hidrocarbonada puede contener dobles enlaces (insaturaciones) entre sus átomos de carbono, que le confieren características especiales al AG, como pueden ser la de modificar su punto de fusión y ser precursor de moléculas bioactivas, entre otras. Cuando el AG no tiene dobles ligaduras, se dice que es un AG saturado. La existencia de dobles ligaduras en la cadena del AG lo denomina como un AG insaturado, si contienen una doble ligadura se trata de un AG monoinsaturado, 2 ligaduras, y de 3 o más dobles ligaduras se conocen como poliinsaturados^{3,4}.

Casi todos los AG se encuentran esterificados y forman parte de los triacilgliceroles, fosfolípidos, glucolípidos, colesterol esterificado y ceras. Por

Figura 1. Representación gráfica de algunos ácidos grasos



ejemplo, algunas de las funciones de estos lípidos son el fungir como componentes de membrana, y formar las bicapas lipídicas; algunos forman parte de la generación de cascadas de señalización citosólicas, los triacilglicerol como almacén de energía en el tejido adiposo, ceras como lípidos protectores (cabello y cerumen o cerilla), el colesterol esterificado principalmente en el transporte del colesterol y sólo una parte muy pequeña se encuentran en forma libre o bien, unida a la albúmina para ser transportada³.

Para referirse a un AG en particular es posible hacerlo por su nombre común o sistemático, por su símbolo o bien, utilizando las fórmulas adecuadas. Los AG se denominan por la longitud de la cadena, el número de las insaturaciones y la posición de éstas en el número de carbono correspondiente, así como la isomería geométrica que presente (cis o trans). Por ejemplo, el ácido esteárico contiene 18 átomos de carbono, se denomina también ácido octadecanoico y se puede representar como 18:0; el ácido linoleico (o ácido octadecadienoico) contiene en su estructura 18 carbonos con 2 insaturaciones una en el carbono 9 y la otra en el 12, se puede representar como

18:2;9,12 o 18:2($\Delta^{9,12}$)⁴, el cual pertenece a la serie ω -6 (la nomenclatura ω se determina localizando la primera doble ligadura a partir del último carbono de la cadena, en este caso del C18, son 6 carbonos que se cuentan hasta encontrar la primera doble ligadura contando a partir del metilo terminal, por lo tanto pertenece a la serie ω -6). Los ácidos linoléico, γ -linolénico y α -linolénico pertenecen a la serie ω -6 y ω -3 respectivamente, y se les llama AG indispensables o esenciales ya que la célula mamífera no es capaz de sintetizarlos.

En los mamíferos, la configuración de las dobles ligaduras es de tipo cis y excepcionalmente de tipo trans (fundamentalmente ocurren como intermediarios en la síntesis de los ácidos grasos). Los AG más abundantes tienen entre 14 y 22 átomos de carbono, y predominan los de 16 y 18. Los más comunes de los saturados son los ácidos palmítico (16:0) y esteárico (18:0), y de los insaturados el más frecuente es el oleico³ 18:1(Δ^9) o 18:1;9 o Δ^9 .

Las propiedades físicas, fisicoquímicas y biológicas de los AG dependen de la longitud de la cadena hidrocarbonada y del número, posición y configuración de las dobles ligaduras. En los AG saturados, las ligaduras sencillas permiten la rotación libre, con la formación de cristales, presentan un mayor punto de ebullición, un mayor punto de fusión y tienden a formar sólidos a temperatura ambiente; en cambio, las dobles ligaduras forman un doble enlace plano que impide la rotación en los AG en 3 dimensiones, con formación de semi-sólidos, menor punto de fusión y de ebullición. La configuración cis induce un “doble” en la cadena hidrocarbonada, lo cual modifica la conformación de la molécula, y por tanto, sus propiedades. La configuración trans modifica muy poco la conformación de la molécula⁵ (**figura 1**).

EL ADIPOCITO COMO FUENTE DE ÁCIDOS GRASOS

El adipocito ha evolucionado para convertirse en una célula altamente especializada y adaptada para almacenar grandes cantidades de AG en forma de triacilglicerol y liberarlos cuando son necesarios. Durante la lipólisis, los triacilglicerol son hidrolizados a diacilglicerol (DAG) más 1 AG, monoacil-

glicerol (MAG) más 2 AG, o bien para formar 3 moles de AG y 1 mol de glicerol. El paso limitante de la lipólisis está controlado por la lipasa sensible a hormonas (LSH), la cual es llamada así debido a su respuesta a estímulos hormonales que aumentan el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) intracelular (como el glucagon y las catecolaminas) y sujeta a una regulación muy fina a través de fosforilación reversible.

La estimulación de la adenilato ciclasa, como consecuencia de la interacción del complejo hormona-receptor-proteína G, provoca la síntesis del AMPc, con la activación de la proteína cinasa dependiente de AMPc (proteína cinasa A [PKA] o *protein kinase A*) fosforilando la lipasa sensible a hormonas (LSH), lo que resulta en la hidrólisis de los triacilglicerol hasta AG y glicerol⁶. Debe señalarse que la enzima que inicia la hidrólisis de triacilglicerol puede ser la desnutrina/lipasa adiposa de triglicéridos (ATGL, *adipose triglyceride lipase*) o la LSH, pero esta última desempeña un papel fundamental en la hidrólisis de los diacilglicerol.

La liberación de productos de la lipólisis como el glicerol se da a través de la acuaporina-7 del tejido adiposo (AQPap, *adipose tissue aquaporin*). Para los AG de cadena corta (hasta de 12 carbonos) involucra el paso directo a través de la membrana plasmática del adipocito; en el caso de los AG de cadena larga, éstos requieren de un transportador específico que se encuentra en la membrana plasmática y permite el transporte hacia el espacio extracelular. Posteriormente, cuando éstos abandonan el adipocito se unen a proteínas para ser transportados al espacio intersticial y a la circulación (ya que los AG son insolubles en agua). Varias proteínas funcionan como transportadoras de AG, quizá la más importante, por su abundancia, es la albúmina^{6,7}.

Una vez que los AG están unidos a la albúmina, estos son captados por los tejidos, ya sea por difusión o mediado por transportador. Se han descrito transportadores como la proteína CD36, la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP, *fatty acid transport protein*) y la proteína fijadora de ácidos grasos de la membrana plasmática (pmFABP, *plasmatic membrane fatty acid binding protein*)⁶. Una vez captados los AG, éstos pueden entrar a distintas

vías, tales como la síntesis de triacilglicerol, esterificación para formar lípidos complejos, entrar al ciclo de la β -oxidación, la acilación de proteínas o la transducción de señales⁸.

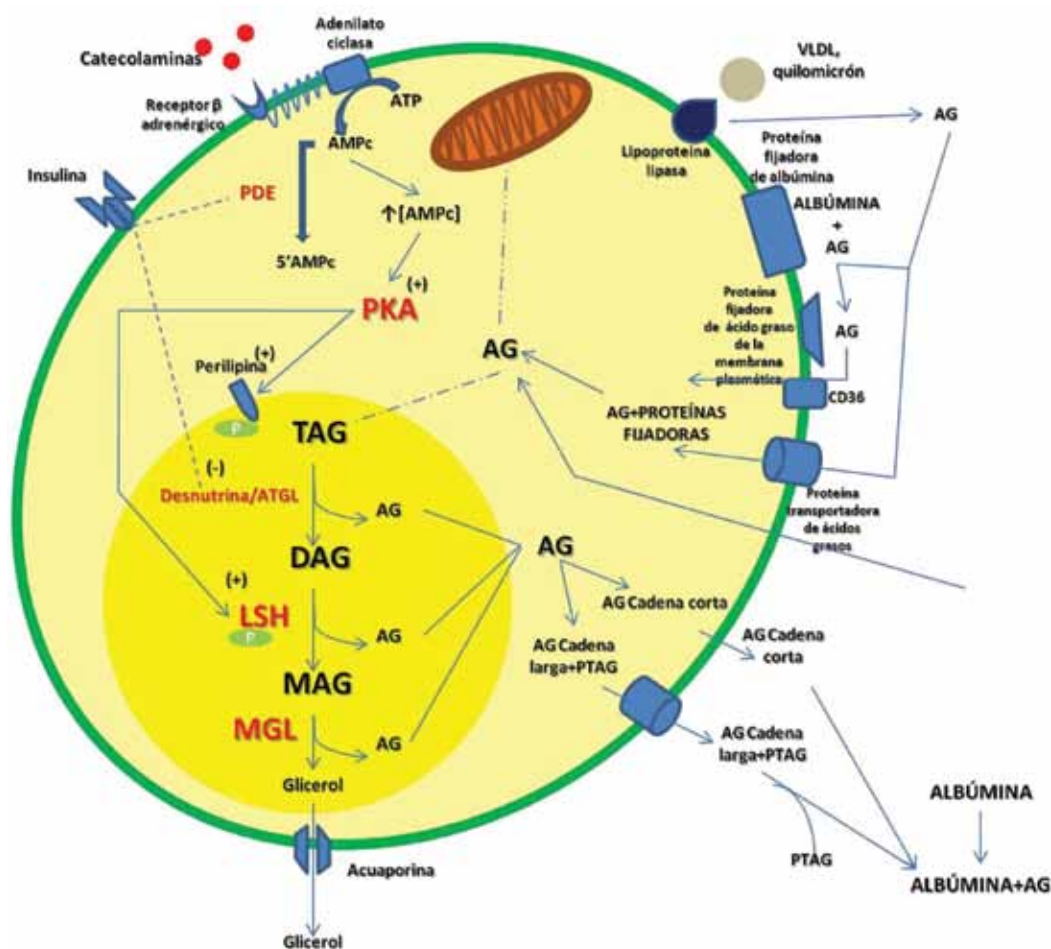
REGULACIÓN HORMONAL DE LA LIPÓLISIS

La regulación de la lipólisis es esencial para asegurar el aporte adecuado a los tejidos que utilizan AG. Varias hormonas, factores paracrinos y extrahormonales participan en la regulación de la lipólisis. En humanos, las catecolaminas son las hormonas que estimulan marcadamente la lipólisis, llegan al tejido adiposo a través de la circulación sistémica (adrenalina) o la inervación simpática (noradrenalina), ejercen sus efectos a través de los receptores β -adrenérgicos (β , β_2 y β_3 , principalmente el subtipo β_3), e inducen la activación de la proteína G estimuladora. Otras hormonas pueden estimular la lipólisis a través de la activación de proteínas G, tales son la hormona estimulante de tiroides, el glucagon y la colecistocinina. Por otra parte, la inhibición de la lipólisis es un apartado importante, ya que la liberación de AG está estrictamente controlada; la insulina es la hormona antilipolítica más potente en los adipocitos, es importante en la regulación de las funciones anabólicas de los adipocitos, estimula la captación de glucosa a través de los transportadores GLUT-4, de ácidos grasos a través de la activación de la lipoproteína lipasa (LPL). La inhibición de la cascada lipolítica se produce mediante la activación de la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE, *phosphodiesterase*), que provoca hidrólisis del AMPc, con lo que disminuye la activación de la PKA. Otras hormonas que inhiben la cascada lipolítica son factores de crecimiento similares a la insulina, las prostaglandinas E1 y E2, el neuropéptido Y y el péptido YY, cuya función aún no está del todo comprendida en este proceso^{6,9} (figuras 2 y 3).

Lipólisis y obesidad

La lipólisis basal en adipocitos humanos es de 0.3-1.0 μmol de glicerol/h/ por gramo de tejido graso¹⁰. La obesidad está asociada con un incremento en la lipólisis basal, con una disminución en la lipólisis estimulada por catecolaminas; además de coexistir con insensibilidad de los adipocitos a las acciones

Figura 2. Mecanismos de regulación del metabolismo y transporte de ácidos grasos en el adipocito

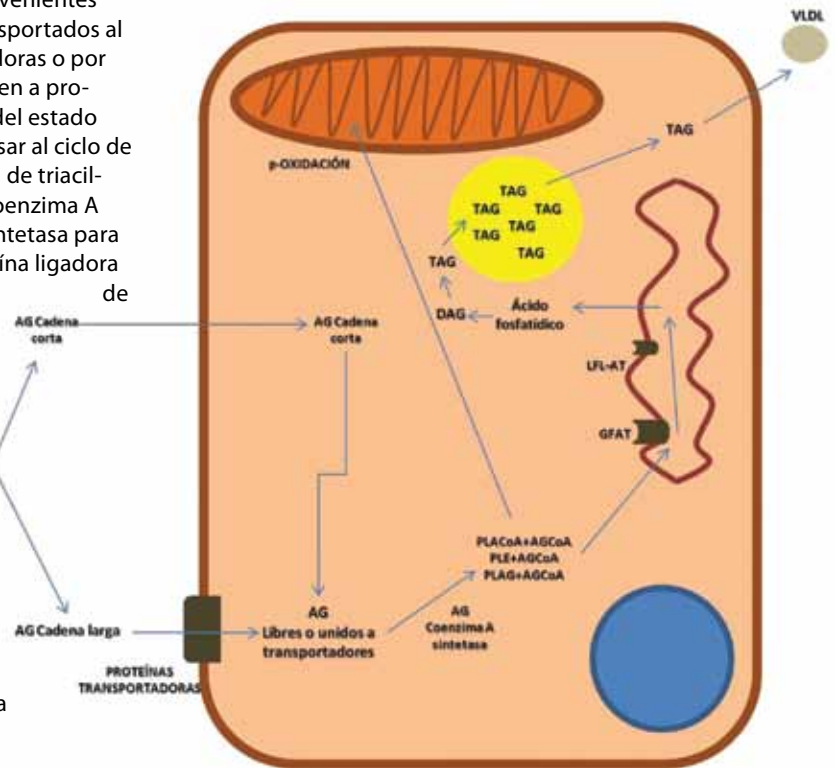


Se muestra en un esquema representativo de la célula adiposa: la degradación de los triacilgliceroles, los efectores hormonales como la adrenalina (que estimula a los receptores β adrenérgicos, activando consecutivamente la adenilato ciclasa y por lo tanto el aumento de las concentraciones de AMPc y como consecuencia la activación de la cinasa de proteínas A (PKA), la cual fosforila a la proteína perilipina (para exponer los TAG), la lipasa sensible a hormonas (LSH) y la desnutrina/ATGL, la cual promueve la degradación de los triacilgliceroles; los productos de esta degradación son un glicerol (el cual abandona el adipocito por medio de acuaporinas) y 3 ácidos grasos, los cuales se unen a proteínas transportadoras específicas para abandonar el adipocito por medio de difusión simple (ácidos grasos de cadena corta) o mediada por transportador (ácidos grasos de cadena larga); al salir del adipocito se fijan a la albúmina y así estos pueden ser transportados

hacia los tejidos periféricos. Se representa la captación de los ácidos grasos libres; éstos son transportados desde el tracto gastrointestinal en conjunto con otros lípidos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad y quilomicrones o unidos a la albúmina, la lipoproteína lipasa libera los ácidos grasos y éstos son captados por la proteína fijadora de ácidos grasos de la membrana plasmática y transportados hacia el citosol a través de la proteína transportadora de ácidos grasos o de igual forma por la proteína CD36, una vez dentro del citosol se unen a proteínas transportadoras y así entran a la síntesis de triacilgliceroles y a su degradación en la mitocondria. Por otra parte, la insulina al unirse a su receptor con actividad de cinasa de tirosina, induce la activación de la fosfodiesterasa (PDE), hidrolizando el AMPc y formando 5'AMP, además de inhibir al complejo proteínico desnutrina/ATGL, induciendo así una inhibición de la lipólisis.

Figura 3. Representación esquemática de la captación de los ácidos grasos en una célula no adiposa

Los ácidos grasos unidos a la albúmina provenientes de la circulación se liberan y estos son transportados al citosol por medio de proteínas transportadoras o por difusión facilitada. Dentro del citosol se unen a proteínas fijadoras específicas; dependiendo del estado energético de la célula estos pueden ingresar al ciclo de la β -oxidación o ser almacenados en forma de triacilgliceroles. Los ácidos grasos se unen a la coenzima A por medio de la ácido graso coenzima A sintetasa para formar diferentes conjugados: con la proteína ligadora de esteroides (PLE), la proteína ligadora de ácido graso (PLAG) o la proteína ligadora de acil coenzima A (PLACoA); éstos ingresan al retículo endoplasmático donde la enzima glicerol fosfato acil-transferasa (GF-AT) forma el ácido lisofosfatídico y subsecuentemente la enzima lisofosfatidato aciltransferasa (LF-AT) forma el ácido fosfatídico, éste sale del retículo endoplasmático para posteriormente formar triacilgliceroles. Los triacilgliceroles pueden almacenarse en gotas lipídicas o unirse a lipoproteínas de muy baja densidad y ser transportadas a otras células.



de la insulina, que puede contribuir al aumento de la lipólisis basal durante la obesidad. Otro factor que quizá puede contribuir al aumento de la lipólisis basal incluye el aumento de las concentraciones de leptina basal, así como la sobreexpresión del gen del receptor de leptina. El factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) se encuentra incrementado en pacientes obesos y quizá contribuye al aumento de la lipólisis basal en estos sujetos, ya que actúa de forma paracrina y autocrina estimulando a las MAP cinasas de proteínas, p44 y p42, y a la cinasa JNK (C-jun N-terminal kinase), disminuyendo los niveles de perilipina, una proteína reguladora de la lipólisis que se encuentra cercana a las vesículas que contienen triacilgliceroles¹¹. Finalmente, estudios en humanos obesos han mostrado una mayor actividad de la LPL de los adipocitos, que podría incrementar la reesterificación de los ácidos grasos a TAG y así, incrementar el almacenamiento de lípidos en sujetos obesos⁶.

EL ADIPOCITO COMO TEJIDO ENDOCRINO

Sin embargo, también es conocido que en conjunto, los adipocitos se comportan como un tejido endocrino complejo muy versátil, ya que libera aproximadamente 17 péptidos con funciones fisiológicas propias; estas moléculas incluyen la leptina, la adiponectina, la resistina, la proteína estimuladora de la acilación y citocinas proinflamatorias como el $TNF-\alpha$ y la interleucina-6, entre otras que también contribuyen al desarrollo de las complicaciones de la obesidad¹² (tabla 1).

LIPOTOXICIDAD

El término lipotoxicidad hace referencia a los efectos deletéreos del exceso de los AG, y la acumulación de la grasa ectópica que provocan muerte celular o disfunción orgánica. En la obesidad, el consumo excesivo de alimentos ricos en hidratos de carbono, combinado con el aumento de la liberación excesiva de AG por parte del tejido adiposo, sobrepasa el límite de almace-

Tabla 1. Algunas de las hormonas liberadas por el adipocito involucradas en la lipotoxicidad

Hormona	Efecto
Leptina	Actúa a través del sistema nervioso simpático e inhibe el consumo de alimento e incrementa el gasto de energía
Adiponectina	Sensibilizante a las acciones de la insulina, incrementa el catabolismo de ácidos grasos y glucosa
Resistina	Se contrapone a las acciones de la insulina en el tejido hepático de la rata. Se desconoce su función en humanos
Proteína fijadora de retinol-4	Interfiere con las acciones de la insulina en el músculo y el hígado
Visfatina	Tiene efecto similar a la insulina sobre el metabolismo de glucosa en el tejido hepático de la rata. Su función en humanos no se encuentra bien esclarecida
Proteína estimuladora de la acilación	Incrementa la lipogénesis e inhibe la lipólisis
Visfatina	Tiene efecto similar a la insulina sobre el metabolismo de glucosa en el tejido hepático de la rata. Su función en humanos no se encuentra bien esclarecida
Proteína estimuladora de la acilación	Incrementa la lipogénesis e inhibe la lipólisis
Factor de necrosis tumoral alfa	Citocina proinflamatoria, induce apoptosis, disminuye la lipogénesis y aumenta la lipólisis, regula la producción de otras citocinas
Interleucina-6	Citocina proinflamatoria, disminuye la lipogénesis, estimula el metabolismo energético y la liberación de otras hormonas, regula la producción de otras citocinas y reactantes de fase aguda
Proteína quimioatrayente de monocitos-1	Citocina proinflamatoria
Factor inhibidor de la migración de macrófagos	Infiltración de macrófagos

namiento y la capacidad de oxidación en tejidos, como músculo esquelético, hígado y células β -pancreáticas. Los AG son redirigidos a vías metabólicas dañinas no oxidativas, con acumulación intracelular de metabolitos tóxicos, como las especies reactivas de oxígeno¹³.

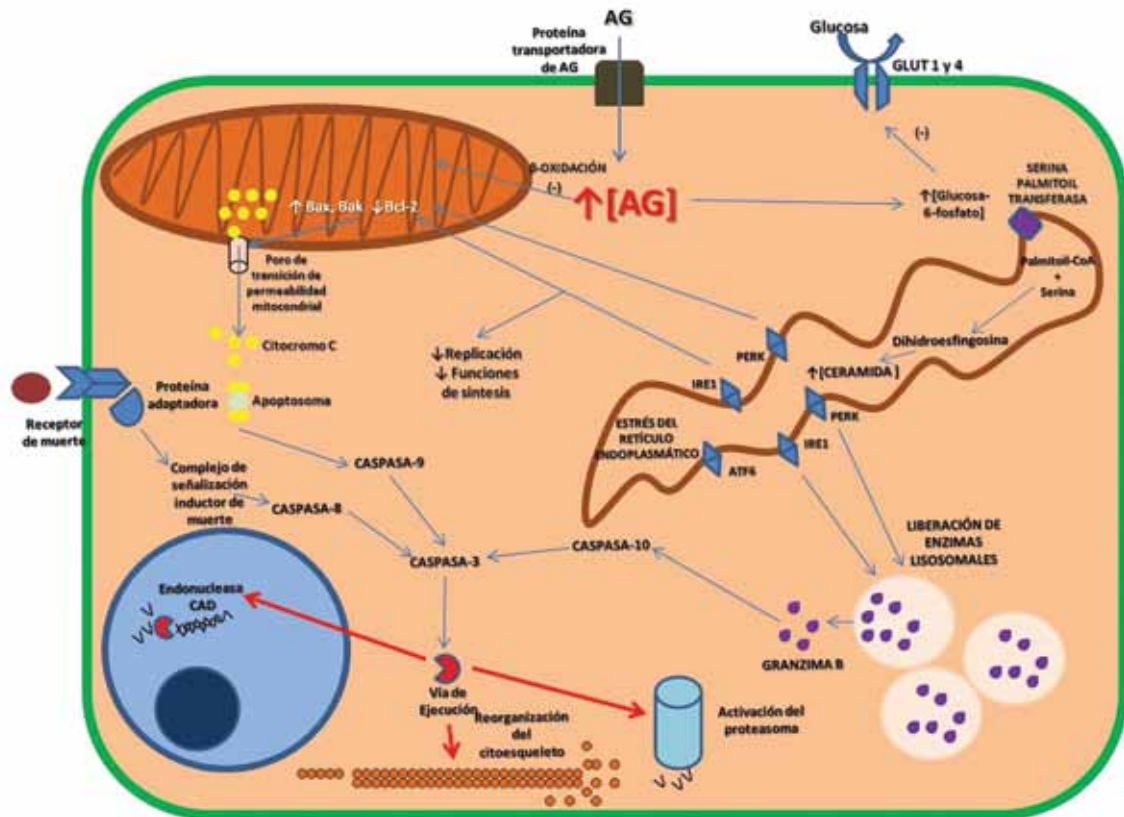
De acuerdo con la hipótesis de Randle y cols.¹⁴, la oxidación de ácidos grasos aumenta la proporción de acetilcoenzima A/coenzima A y NADH/NAD⁺ en la mitocondria, lo cual resulta en la inactivación de la piruvato deshidrogenasa, con la consecuente acumulación de citrato y su efecto, la inactivación de la fosfofructocinasa y finalmente el aumento de la glucosa-6-fosfato, con la promoción de la síntesis de glucógeno y la inhibición de la hexocinasa; teniendo como resultado la inhibición de la captación de glucosa¹⁵. Al existir una gran cantidad de AG disponibles, y si los requerimientos celulares no precisan de ellos, entonces se produce una β -oxidación compensatoria, para mantener el equilibrio dentro de la célula. Al final cuando la oxidación compensatoria de los AG falla, éstos entran a vías metabólicas

alternativas para ser degradados o incorporados a otras moléculas, una de ellas es la formación de TAG, aunque subsecuentemente la hidrólisis generaría nuevos sustratos para las vías alternativas. En células pancreáticas, en hepatocitos y en músculo cardíaco y esquelético se han propuesto mecanismos por los cuales el exceso de AG desencadenaría el fenómeno de lipotoxicidad. A continuación se describen algunos de los mecanismos más estudiados.

Vía de la ceramida

Esta vía parece ser la vía metabólica más importante; el incremento en la actividad de la serina palmitoil transferasa aumenta la condensación de la palmitoil coenzima A y serina para formar dihidroesfingosina, el primer paso para la síntesis de novo de ceramida. Así, el resultado de la formación excesiva de ceramida junto con una baja expresión de la molécula antiapoptótica Bcl2, inicia la muerte celular programada¹⁶ aunque no se excluye la posibilidad de la participación de otras vías metabólicas.

Figura 4. Mecanismos propuestos para desarrollar lipotoxicidad en las diversas células



Se muestra a una célula típica en donde pueden ocurrir los diferentes mecanismos de lipotoxicidad: vía de la ceramida, vía lisosomal, vía de estrés de retículo endoplásmico, estrés oxidativo, participación de receptores tipo Toll, receptores de muerte, participación mitocondrial y de caspasas. Referirse al texto para mayor información.

Vía lisosomal

Otro mecanismo por el cual los AG pueden desencadenar la apoptosis de los hepatocitos es a través de la activación de la vía lisosomal. La combinación de ácido oleico y ácido palmítico provoca la permeabilización lisosomal, la liberación de la catepsina B, la activación de las vías apoptóticas dependientes de Bax por medio de estos AG. Es de importancia hacer notar que en pacientes que presentan esteatohepatitis no alcohólica, la permeabilidad lisosomal y la liberación de catepsina B se correlacionan con la actividad inflamatoria a nivel hepático¹⁷.

Estrés del retículo endoplásmico

En un tercer mecanismo participa el retículo endoplásmico cuando se presentan condiciones de estrés intracelular se presenta una respuesta de este

organelo para que la célula sea capaz de sobreponerse al estímulo estresante, pero si se mantiene esta condición se activan vías de señalización relacionadas con el inicio de la apoptosis. La acumulación de metabolitos derivados de la síntesis de ceramida y otros derivados del catabolismo de los AG desencadena una red de señalización entre el retículo endoplásmico, el núcleo celular y la mitocondria, para así iniciar los mecanismos de adaptación o el inicio de la muerte celular programada. Estos transductores del retículo endoplásmico son la proteína reclutadora de inositol 1 (IRE1, *inositol required protein*), el factor activador de la transcripción 6 (ATF6, *activating transcription factor*) y la proteína cinasa semejante a la PKR (PKR, *protein kinase repressor*) del retículo endoplásmico (PERK, *PKR-like endoplasmic reticulum kinase*). Es de notar que

la acumulación intracelular de ácido palmítico y de ácido esteárico provoca la activación de la apoptosis vía IRE1 y PERK en humanos con esteatohepatitis no alcohólica¹⁸.

El estrés oxidativo

El aumento de la β -oxidación mitocondrial y microsomal, la inducción del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) y la infiltración leucocitaria tienen como consecuencia la generación de estrés oxidativo y nitrosativo¹⁹. Estudios con modelos animales de obesidad y esteatohepatitis no alcohólica, han mostrado aumento en los metabolitos derivados del estrés oxidativo, así se han encontrado niveles elevados de 4-nitrotirosina, hidroxinonal, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (marcadores de lipoperoxidación), 8-hidroxideoxiguanosina (marcador de daño al ADN) entre otros biomarcadores de estrés oxidativo²⁰⁻²².

Receptores tipo Toll

Se ha demostrado la participación de estos receptores tipo toll (*toll like receptors*), los cuales reconocen agentes patógenos y responden activando el sistema de respuesta inmune innato. En cultivos de macrófagos, el ácido láurico puede activar al receptor TLR4 y dimerizar con el TLR2. El TLR4 también se puede activar por el ácido palmítico, con la subsecuente traslocación al núcleo del factor nuclear kappa B y (NF- κ B, *nuclear factor kappa B*) y la regulación a la alta del TNF- α y de la IL-6 (citocinas proinflamatorias), lo que contribuye al proceso inflamatorio asociado con la obesidad²³⁻²⁵.

APOPTOSIS INDUCIDA POR ÁCIDOS GRASOS (LIPOAPOPTOSIS)

Finalmente, a consecuencia de cualquiera de los procesos mencionados anteriormente, se activan las vías de señalización que desencadenan en apoptosis, se hace mención al término lipoapoptosis debido a que los AG y sus metabolitos o la acumulación de éstos conduce a la célula a iniciar el proceso de apoptosis. Los mecanismos involucran la activación de la vía extrínseca, la vía intrínseca, la vía de la perforina/granzima, y en último lugar la vía común o de ejecución²⁶. En el caso de la vía extrínseca, el

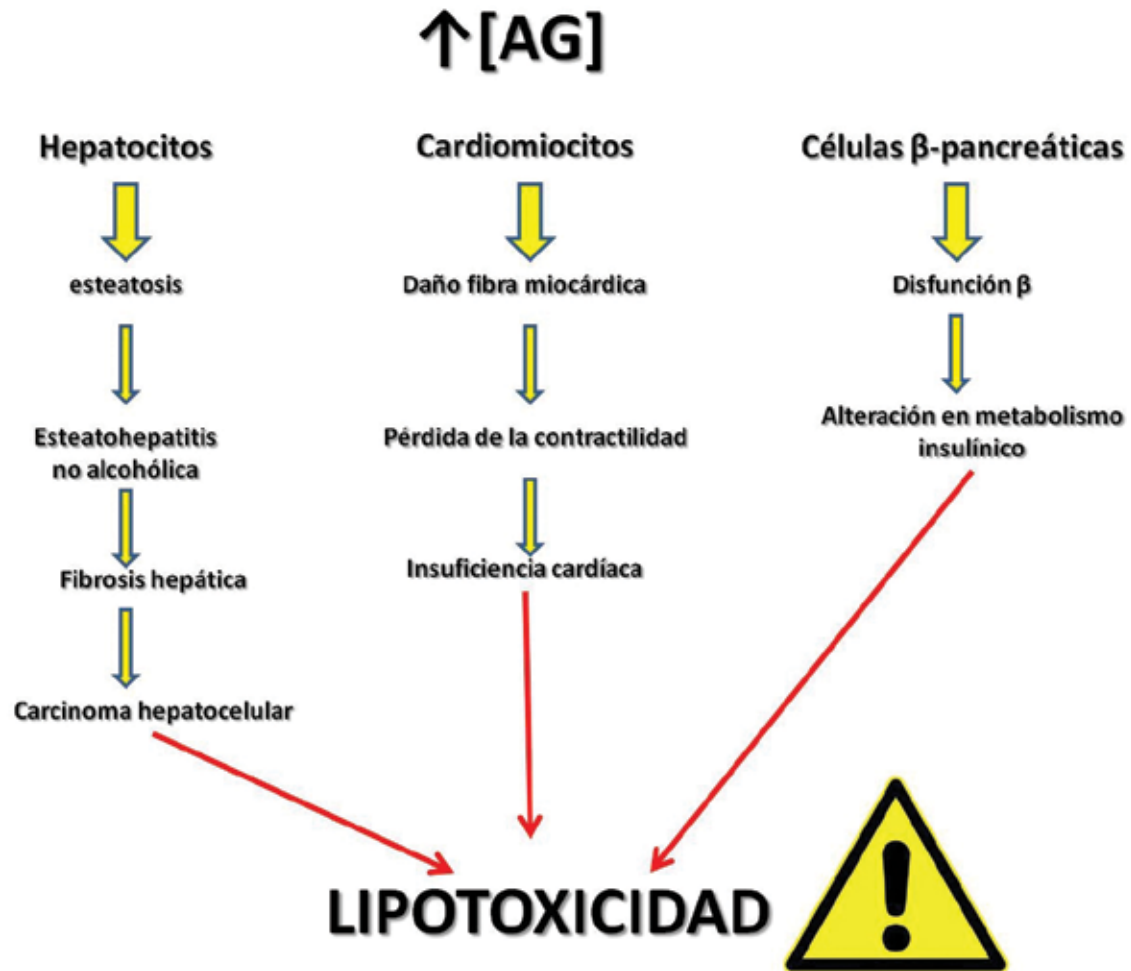
Los adipocitos se comportan como un tejido endocrino que libera aproximadamente 17 péptidos con funciones fisiológicas propias; estas moléculas incluyen la leptina, la adiponectina, la resistina, la proteína estimuladora de la acilación y citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la interleucina-6, que contribuyen al desarrollo de las complicaciones de la obesidad.

TNF- α , tiene una gran participación al unirse a los receptores de muerte (FasL/FasR, TNFR1, DR3), la unión de los ligandos resulta en el reclutamiento de las proteínas adaptadoras, que genera el complejo de señalización inductor de muerte (DISC, *death-inducing signaling complex*) que resulta en la activación de la procaspasa-8. En la vía intrínseca, diversos estímulos intracelulares derivados del metabolismo no oxidativo de los AG desencadenan la activación de la señalización que induce un aumento de la permeabilidad mitocondrial, la liberación del citocromo C, la formación del apoptosoma y la activación de la procaspasa-9.

Otra vía de inducción de la apoptosis es la vía de la perforina/granzima que se puede asociar con el estrés del retículo endoplasmático, la liberación de estas enzimas provoca la activación de la caspasa-10 y de otros factores, además para ampliar la cascada de señalización aumentan la permeabilidad de la membrana mitocondrial para la liberación del citocromo C y la activación de la caspasa-9.

Finalmente, la vía de ejecución involucra la activación de la procaspasa-3, con la activación subsecuente de la procaspasa-6 y procaspasa-7, degradando varios sustratos incluyendo citoqueratinas, receptores asociados a proteasas, proteínas asociadas al citoesqueleto y proteínas asociadas al núcleo. La caspasa-3, es considerada la más importante de las caspasas ejecutoras, activa a la endonucleasa CAD (*Caspase-activated DNase*), y degrada el ADN cromosomal dentro del núcleo, con condensación de la cromatina; además, ocasiona reorganización del citoesqueleto para dar lugar a los cuerpos apoptóticos y así puedan ser captados por macrófagos sin desencadenar el fenómeno inflamatorio²⁶.

Figura 5. Lipotoxicidad en hepatocitos, cardiomiocitos y células β -pancreáticas



Se esquematiza la secuencia de eventos que pueden ocurrir por el incremento en la concentración intracelular de AG, para cada tipo celular. Mecanismos fisiopatológicos del aumento de los ácidos grasos y la lipotoxicidad en hepatocitos, cardiomiocitos y células β -pancreáticas.

Los AG de cadena larga son los de mayor importancia desde el punto de vista patogénico, estos incluyen el ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico y el ácido palmitoleico. En cultivos de hepatocitos los AG activan la vía intrínseca de la apoptosis, con lo que provoca la activación de la proteína Bax, permeabilización mitocondrial, liberación del citocromo C y activación de las caspasas-3 y 7. La activación de Bax es regulada por la proteína Bim y JNK, una cinasa expresada en situaciones de estrés intracelular. JNK es activada por AG en proporción a su nivel de toxicidad²⁷ (**figura 4**).

Edectos de la lipoapoptosis

A consecuencia de la sobrecarga de AG las células responden de forma distinta, todas las respuestas encaminadas a contener el estrés metabólico, así por ejemplo las células β -pancreáticas responden de forma bifásica a la acumulación anormal de lípidos, en una primera respuesta la acumulación de lípidos entre los islotes provoca una proliferación de las células β , e incrementa la masa de estas células con el aumento de la secreción de insulina; esta combinación de cambios provee la producción de insulina suficiente para mantener la euglucemia.

En un segundo estadio, las células β cargadas de lípidos desarrollan alteraciones mitocondriales graves con daño en el ADN que excede a la capacidad de los mecanismos reparadores, como consecuencia aumenta la tasa de apoptosis rebasando la tasa de replicación con pérdida neta de células β , y con un declive en la producción de insulina¹⁶.

En el corazón los mecanismos son similares a los descritos anteriormente, con la pérdida de la contractilidad miocárdica secundaria a la disminución de la población de los cardiomiocitos y deposición de tejido fibroso entre las células. En el fenómeno de la lipotoxicidad cardiaca se encuentra sobreexpresada la acilcoenzima A sintasa, que causa un aumento en la cantidad de TAG y ceramida, resultando en cardiomiopatía lipídica²⁸.

En el hígado, la acumulación anormal de AG es un proceso exhaustivamente estudiado; debido a los mecanismos de lipotoxicidad y lipoapoptosis se produce inflamación crónica y fibrosis. En primer lugar, la acumulación anormal de lípidos produce esteatosis hepática, cuando la sobrecarga lipídica aumenta y los mecanismos compensatorios son sobrepasados, se produce apoptosis de los hepatocitos, inflamación y el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. La inflamación crónica lleva a la generación de fibrosis hepática y sus complicaciones, además del aumento en el riesgo de presentar carcinoma hepatocelular²⁹ (figura 5).

Consecuencias de la lipotoxicidad: resistencia a la insulina y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM), la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la esteatohepatitis no alcohólica aparentan ser entidades diferentes, pero en realidad están fuertemente relacionadas por causas metabólicas subyacentes que tienen como característica la resistencia a la insulina en los tejidos blanco. La resistencia a la insulina se refiere a aquellos mecanismos en los cuales no existe efecto fisiológico de esta hormona anabólica, esta resistencia se genera debido a defectos en los mecanismos de señalización del receptor de la insulina, la secreción anormal de la insulina, falla en el uso de la glucosa, citocinas inflamatorias elevadas y la lipotoxicidad,

mecanismo que se ha descrito anteriormente³⁰; estos efectos se han demostrado en diferentes estudios en los cuales la resistencia a la insulina provoca efectos metabólicos de gran importancia; en los adipocitos (quizá las células más dependientes de insulina para sus funciones básicas) al existir una resistencia al efecto de esta hormona el efecto antilipolítico se ve mermado con la subsecuente lipólisis y liberación de AG, lo cual genera una mayor cantidad de éstos, y contribuye al fenómeno de lipotoxicidad. Por otra parte, el síndrome metabólico comprende una serie de características que incluyen la obesidad visceral, dislipidemia y la intolerancia a la glucosa, también es conocido por el sinónimo de síndrome de resistencia a la insulina, pero es de hacer notar que la resistencia a la insulina es probablemente un componente entre las características del síndrome metabólico³¹. A continuación se resaltan las características del síndrome metabólico y su relación con los AG.

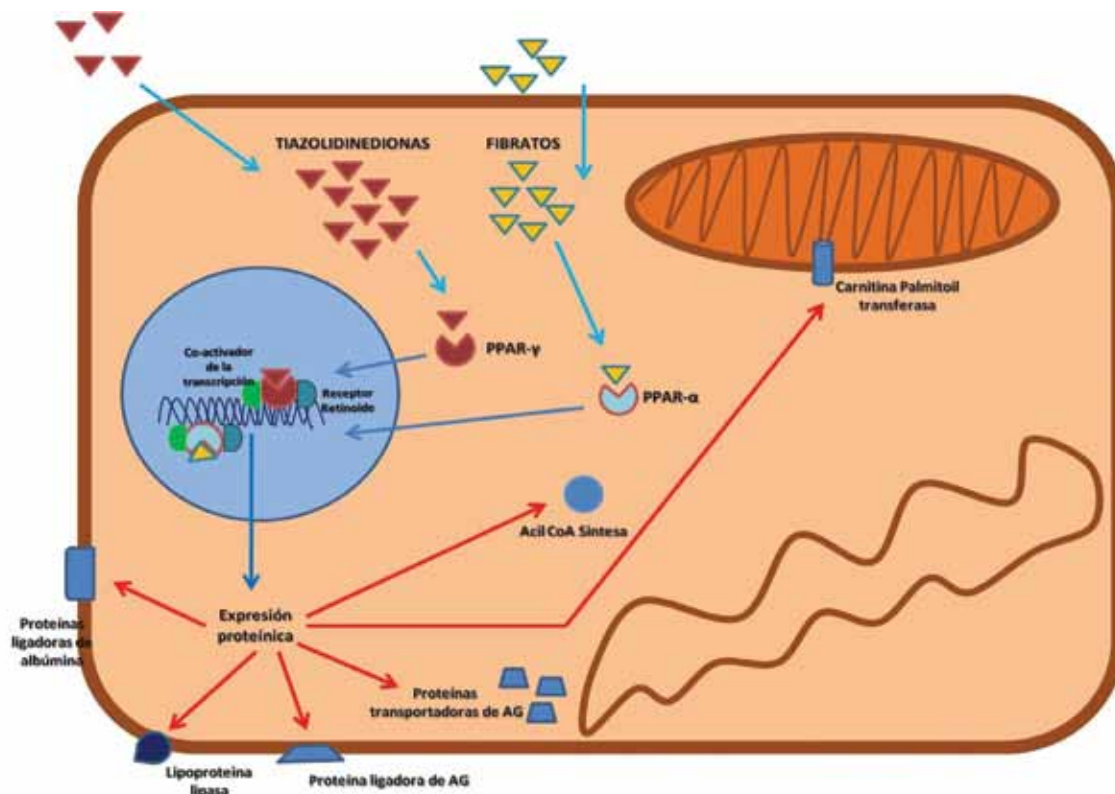
Obesidad

El exceso de tejido graso está asociado con un estado proinflamatorio, por ejemplo, sujetos obesos humanos contienen macrófagos activados dentro del tejido graso que secretan citocinas inflamatorias como la IL-1 β (que se correlaciona directamente con el síndrome metabólico). La estimulación crónica con IL-1 β a adipocitos en cultivo provoca una translocación del transportador de glucosa GLUT-4, y contribuye así a la hiperglucemia³². La insensibilidad del tejido graso a las acciones de la insulina contribuye de forma significativa a los efectos negativos de los AG, al proporcionar indefinidamente precursores para generar metabolitos tóxicos derivados de los AG.

Dislipidemia

La resistencia a la insulina en el tejido hepático provoca incremento de la síntesis de TAG y disminución en la oxidación de los AG, lo que se manifiesta como hipertrigliceridemia vista en pacientes con síndrome metabólico, además de un aumento de los transportadores VLDL y una reducción de los niveles de HDL³³.

Figura 6. Mecanismos propuestos mediante los cuales actúan los fármacos proliferadores de peroxisomas



Las tiazolidinedionas y los fibratos al unirse a sus receptores (PPARs) se translocan al núcleo celular, uniéndose a coactivadores de la transcripción y receptores de retinoides, iniciando así la cascada de expresión génica resultando en la síntesis de proteínas reguladoras del metabolismo de los ácidos grasos, como lo son las proteínas fijadoras de albúmina, proteínas ligadoras de ácidos grasos, proteínas transportadoras de ácidos grasos, la acil coenzima A sintasa y la carnitina palmitoil transferasa, entre otras; favoreciendo así el metabolismo de los ácidos grasos.

Hipertensión

Se han descrito múltiples mecanismos por los cuales se relaciona la hipertensión y la resistencia a la insulina. En primer lugar, la hiperinsulinemia está asociada con la hiperactividad adrenérgica, además de que la insulina tiene propiedades antinatriuréticas, provocando retención plasmática y expansión del volumen plasmático. La elevación de los AG tiende a la activación adrenérgica, quizá por un mecanismo mediado por receptores para ácidos grasos y así aumentar la sensibilidad de los receptores adrenérgicos hacia las catecolaminas³⁴.

Disfunción endotelial

Los niveles fisiológicos de insulina causan liberación de óxido nítrico desde las células endoteliales,

además potencian la vasodilatación inducida por acetilcolina. En estados de resistencia a la insulina, hay un desequilibrio entre la producción de óxido nítrico y endotelina-1, lo que favorece la vasoconstricción³⁵. Además, el incremento en los AG y de TNF- α , y una disminución en la adiponectina, afectan de forma negativa la función endotelial con la promoción de la aterogénesis.

Papel de la intervención médica

La obesidad, la lipotoxicidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son entidades en las que una intervención adecuada, sin duda, disminuirá el riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con los efectos metabólicos asociados. Las primeras líneas de tratamiento son: la adecuada

ingesta calórica, dieta balanceada en nutrimentos, aumentar la ingesta de productos vegetales y de antioxidantes naturales, aumento en la actividad física; el establecer cambios en el estilo de vida provee mejoras en la dislipidemia, aumento en la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa y la presión arterial³⁶.

Dentro de aquellas intervenciones de tipo farmacológico destinadas a tratar la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y sus complicaciones, se han utilizado los ligandos de los receptores nucleares proliferadores de peroxisomas (PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ). Los agonistas para PPAR- γ son las tiazolidinedionas (TZD), y los fibratos se comportan como agonistas para PPAR- α , ambos regulan a la alta los genes relacionados con el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, incrementando la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. La activación de los receptores PPAR- γ en tejido adiposo tienen efectos pleiotrópicos, induciendo sensibilidad a la insulina, disminución de AG, reducción de la acumulación de lípidos, inducción de la expresión de adiponectina, y disminución de la expresión de TNF- α .

En músculo, la activación de PPAR- α modula la expresión de genes relacionados con el catabolismo de los AG, así como de los genes de apolipoproteínas A1 (la cual activa la LCAT) y CIII (tiene un efecto de regulación a la baja de la LPL)^{37,38}. En los islotes β -pancreáticos, disminuyen la expresión de la esfingosina sintetasa (SPT, *serine palmitoyl transferase*) y aumenta la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2, además de cambios que inducen una reducción en la síntesis de ceramida^{39,40}. En estudios experimentales se ha mostrado que la administración de troglitazona a ratas prediabéticas, tiene como efecto una disminución en la lipotoxicidad (demostrado en la prevención de la acumulación de lípidos) y en la degeneración mitocondrial, previene la apoptosis en las células β -pancreáticas y de los cardiomiocitos, y causa una disminución de la grasa ectópica en el músculo esquelético³⁹. Efectivamente para combatir la resistencia a la insulina durante el síndrome metabólico se recomienda o se recetan las tiazolidinedionas o sus derivados de última generación (figura 6).

CONCLUSIONES

La obesidad es un problema mundial, sus complicaciones tienen sin duda gran repercusión en el sector salud. Se han estudiado ampliamente los mecanismos por los cuales el incremento del tejido adiposo central tiene efectos sobre otros órganos y sistemas; desde la liberación de hormonas que tienen efectos pleiotrópicos y efectos sinérgicos, hasta citocinas proinflamatorias con los efectos ya conocidos. La liberación de ácidos grasos se encuentra aumentada en condiciones de obesidad, estos AG tienen efectos de consecuencias fisiopatológicas de gran importancia, ya que llevan al desarrollo de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis, cirrosis y en último lugar insuficiencia hepática, así como a una disfunción de las células β -pancreáticas y de los miocitos cardíacos, consecuencias que tienen gran repercusión orgánica. Además, se presenta un problema a nivel institucional, ya que los costos de las enfermedades derivadas son muy altos. Por estos motivos, el conocer los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales los AG llegan a ocasionar daño celular es de vital importancia para concientizar a personas relacionadas con el cuidado de la salud, para establecer regímenes alimenticios adecuados, promover el ejercicio, y en general para modificar los hábitos de vida que tienden hacia el sedentarismo, haciendo evidente que la obesidad se trata de una epidemia de la vida moderna, y para combatirla se requiere de un esfuerzo compartido entre la sociedad y el gobierno, para así evitar o retrasar las consecuencias relacionadas con el exceso de grasa en el organismo.

AGRADECIMIENTOS

Investigación realizada gracias al programa UNAM-DGAPA-PAPIME PE204810 y UNAM-DGAPA-PAPIIT IN205410. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 2011 [Actualización: Marzo, 2011; Citado: 2011 Octubre, 2011]; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para el manejo integral de la obesidad, (1998).
3. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of biochemistry. 5th ed. New York: W.H. Freeman; 2008.

4. Díaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA. *Bioquímica, un enfoque básico aplicado a las ciencias de la vida*. 1a ed. México, Distrito Federal: Mc Graw Hill; 2007. 722 p.
5. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 6th ed. New York: W.H. Freeman; 2007.
6. Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab*. 2004;30(4):294-309.
7. Ahmadian M, Wang Y, Sul HS. Lipolysis in adipocytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(5):555-9.
8. McArthur MJ, Atshaves BP, Frolov A, Foxworth WD, Kier AB, Schroeder F. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *J Lipid Res*. 1999;40(8):1371-83.
9. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab*. 1998;24(5):409-18.
10. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab Rev*. 1988;4(5):507-15.25
11. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:79-101.
12. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:31-56.
13. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(4):545-63.
14. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1(7285):785-9.
15. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006;70(9):1560-6.
16. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319-36.
17. Feldstein AE, Werneburg NW, Li Z, Bronk SF, Gores GJ. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(6):G1339-46.
18. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(2):568-76.
19. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):930-5.
20. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H. Clinicopathological significance of oxidative cellular damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepato Res*. 2005;33(2):132-4.26
21. Yesilova Z, Ozata M, Oktenli C, Bagci S, Ozcan A, Sanisoglu SY, et al. Increased acylation stimulating protein concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are associated with insulin resistance. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):842-9.
22. Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):850-5.
23. Lee JY, Zhao L, Youn HS, Weatherill AR, Tapping R, Feng L, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem*. 2004;279(17):16971-9.
24. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25.
25. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2062-8.
26. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.
27. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):360-9.
28. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):311-9.
29. Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):299-310.
30. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1063-7727
31. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.
32. Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241-51.
33. Smith DA. Treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1185-210.
34. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular alpha-adrenergic sensitivity. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):774-8.
35. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
36. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med*. 2005;56:45-62.
37. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409-35.
38. Bragt MC, Popeijus HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behav*. 2008;94(2):187-97.
39. Higa M, Zhou YT, Ravazzola M, Baetens D, Orci L, Unger RH. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(20):11513-8.
40. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(5):2498-502.