

Genes y metabolismo de lípidos

Irinea Yáñez Sánchez

Talía Franco Ávila

Miriam Irene Jiménez Pérez

Carolina Guzmán Brambila

Francisco Javier Gálvez Gastélum

Introducción

Los lípidos son un grupo de biomoléculas de estructura heterogénea, que tienen en común la liposolubilidad en solventes orgánicos; su importancia radica en que presentan diferentes funciones en el organismo, por ejemplo: sustrato energético, regulador de la temperatura corporal, componente de membranas y de la masa cerebral, amortiguador de traumatismos, además de ser la fuente de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles importantes en la generación de otros compuestos. Debido a la relevancia de sus funciones, se estableció el consumo adecuado de estos compuestos, así que la Academia Nacional de Ciencias estableció un Índice Aceptable de Distribución de Macronutrientes (IADM), que para el caso de los lípidos totales es de 20 a 35% de la ingesta diaria de energía, de tal manera que se cubra una ingesta adecuada para muchos ácidos grasos. La dosis diaria recomendada de lípidos en la dieta es importante, ya intervienen en el desarrollo, la regulación y el tratamiento de enfermedades, debido a sus implicaciones en el metabolismo celular; es por ello que en este capítulo se analiza el metabolismo, la nutrigenética y nutrigenómica de los principales lípidos con importancia nutricional: los triglicéridos (TG), el colesterol y los fosfolípidos.

Generalidades

Los lípidos son descritos como un grupo de biomoléculas cuya estructura general se conforma por una “cabeza polar” hidrófila, conectada a una “cola” hidrocarbonada apolar hidrófoba; debido a ello presentan solubilidad en solventes orgánicos e insolubilidad en agua. Presentan asimismo una fuerte tendencia a asociarse por enlaces no covalentes debido

al efecto hidrófobo de las colas apolares, lo cual estimula la entropía y la estabilización en las zonas hidrocarbonadas de la molécula por fuerzas de Van der Waals.

La clasificación de los lípidos se describe en la **figura 29-1**, que contiene las características de cada subgrupo, así como sus representantes principales. Los lípidos más sencillos son los ácidos grasos libres, que es la forma en que se transportan en el plasma; en seguida están los lípidos compuestos, los cuales se caracterizan por formar complejos con otras biomoléculas y, finalmente, los lípidos “misceláneos”, que son precursores o derivados de los lípidos en general con características funcionales y estructurales particulares.

Desde el punto de vista estructural, los ácidos grasos son una cadena lineal hidrocarbonada a manera de pares. Se subclasifican de acuerdo con el número de átomos de carbono, así como número y posición de dobles enlaces presentes en la cadena. En general, se consideran ácidos grasos de cadena corta (AGCC) aquellos que tienen de 4 a 6 átomos de carbono, ácidos grasos de cadena media (AGCM) a los que tienen de 8 a 14 carbonos, y ácidos grasos de cadena larga (AGCL) a los que tienen de 16 a 20 o más carbonos. La cadena puede estar saturada (todos los puntos de unión al carbono están ocupados por hidrógeno) o insaturada (se han eliminado uno o más pares de átomos de hidrógeno para formar dobles enlaces), y normalmente se encuentran en configuración *cis*. Los sistemas para identificar la posición de los dobles enlaces a lo largo de la cadena del hidrocarburo consisten en reconocer la posición del primer carbono con el doble enlace en relación con el grupo metilo terminal del ácido graso, empleándose los términos “n” y “omega (Ω)” para indicar la distancia de un primer enlace a lo largo de la cadena de carbonos. También pueden ser representados por el símbolo Δ (**cuadro 29-1**).

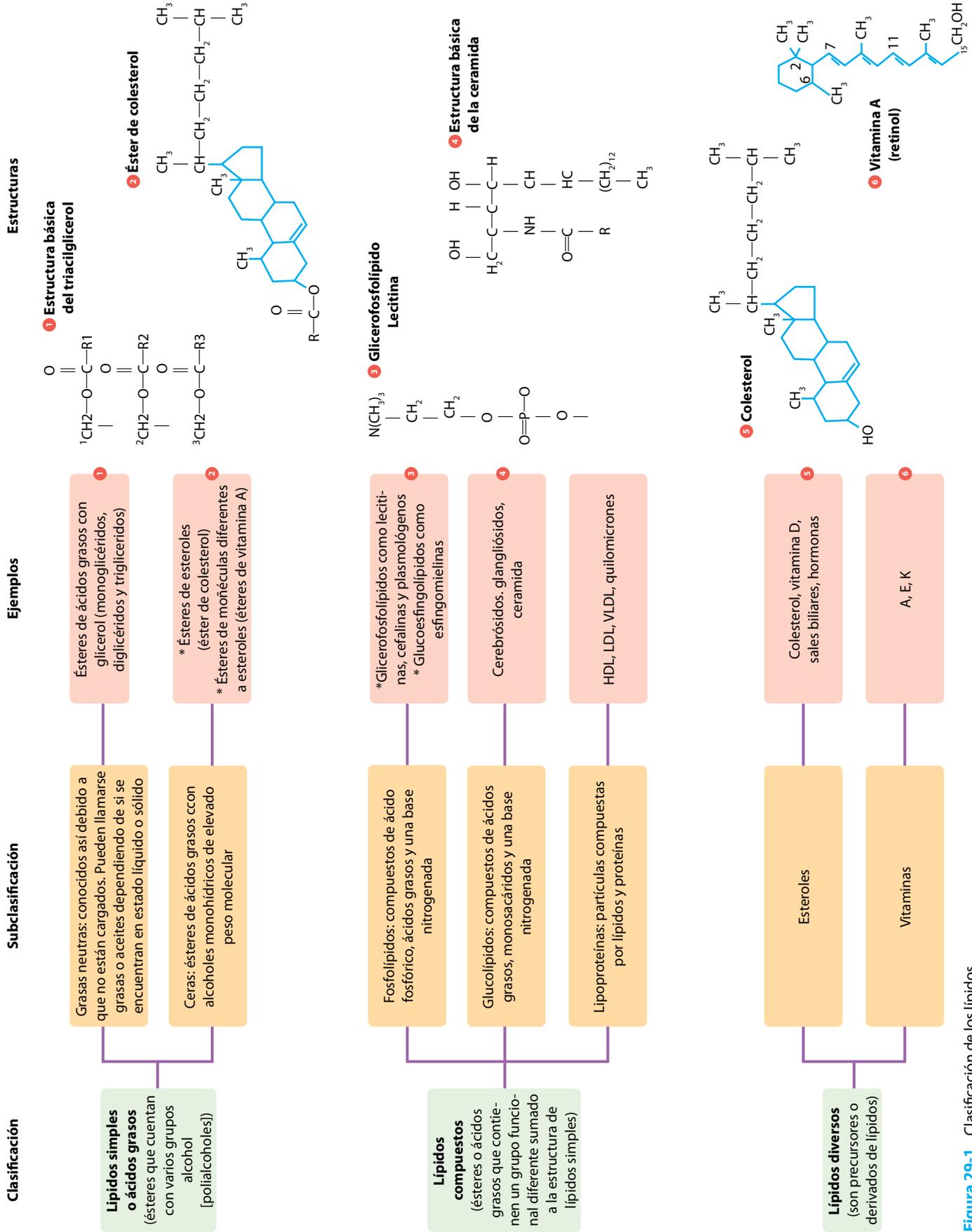


Figura 29-1. Clasificación de los lípidos.

Cuadro 29-1. Fuentes dietéticas y derivados de algunos ácidos grasos^{7,9,10}

	Familia del oleico (omega-9)	Familia del linoleico (omega-6)	Familia del α-linolénico (omega-3)
Fórmula química	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Abreviatura	18:1cA9	18:2cA9,12	18:3cA9,12,15
Fuentes dietéticas	Aceites de maíz, oliva, palma, canola, soja, cacahuate o aguacate, y grasas animales	Aceites de maíz, semilla de algodón, cártamo, canola, soja o girasol, cacahuates, nueces y semillas de lino	Plantas de hoja verde, aceite de hígado de bacalao, salmón, sardina, cangrejo; aceites de canola, soja, lino o colza, nueces, algas y krill
Procesamiento en el cuerpo	18:1 n-9 → 18:2 n-9 Oleico ↓ 20:2 n-9 → 20:3 n-9 Ácido eicosatrienoico*	18:2 n-6 → 18:3 n-6 Ácido linoleico ↓ 20:3 n-6 → 20:4 n-6 Ácido dihomo- γ -linolénico** Ácido araquidónico+ ↓ 22:4 n-6 → 22:5 n-6 Ácido adrenico	18:3 n-3 → 18:4 n-3 Ácido α -linolénico ↓ 20:4 n-3 → 20:5 n-3 Ácido eicosapentaenoico ⁺⁺ ↓ 22:5 n-3 → 22:6 n-3 Ácido docosahexaenoico
Eicosanoides derivados	Ciclooxigenasa** Prostaglandina E ₁ Prostaglandina F ₁ Tromboxano A ₁ Ciclooxigenasa+ Tromboxano A ₂ Prostaglandina D ₂ Prostaglandina E ₂ Prostaglandina I ₂ (Prostaciclina I ₂)	Lipooxigenasa** Leucotrieno A ₃ Leucotrieno C ₃ Leucotrieno D ₃ Lipooxigenasa+ Leucotrieno A ₄ Leucotrieno B ₄ Leucotrieno C ₄ Leucotrieno D ₄ (Prostaciclina I ₃)	Ciclooxigenasa** Tromboxano A ₃ Prostaglandina D ₃ Prostaglandina E ₃ Prostaglandina I ₃ (Prostaciclina I ₃) Lipooxigenasa++ Leucotrieno A ₅ Leucotrieno B ₅ Leucotrieno C ₅
Signos de deficiencia	*Aumenta en la deficiencia de ácidos grasos esenciales.	Dermatitis escamosa, crecimiento insuficiente y elevación de la razón ácido eicosatrienoico/araquidónico a valores > 0.4	Trastornos neurológicos como entumecimiento, parestesia y debilidad, alteraciones en la agudeza visual y problemas de aprendizaje

Elongación →; desaturación →

Los símbolos como **, **, +, ++ significan que derivan a...

Se consideran ácidos grasos esenciales a los n-3 (Ω -3) y n-6 (Ω -6) debido a que el cuerpo es incapaz de desaturar carbonos anteriores al n-9 (Ω -9); a partir de ellos se forman moléculas bioactivas, como eicosanoides, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos y ácido araquidónico. Los eicosanoides son moléculas de 20 carbonos con propiedades similares a las hormonas autocrinas o paracrinas, y ejercen su acción en procesos biológicos como la inflamación, alteración en la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la hemostasia, así como durante la actividad de las plaquetas y la coagulación sanguínea.

Las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos son productos metabólicos de la vía de la ciclooxigenasa; los leucotrienos, por su parte, se producen en la vía de la lipooxigenasa y, por último, el ácido araquidónico es el ácido graso que se incorpora a los fosfolípidos en las membranas celulares, conduce a la producción de citocinas y es precursor de eicosanoides proinflamatorios; también puede conducir hacia la producción de liposinas antiinflamatorias, por ejemplo, el ácido eicosapentaenoico reduce los efectos de la inflamación al estimular la producción de citocinas antiinflamatorias. Debido a lo anterior cabe mencionar que los ácidos grasos —sobre todo los mencionados— son importantes en un gran número de vías de señalización y, por tanto, se pueden considerar como reguladores la expresión de un gran número de genes (**cuadro 29-2**).

Los ácidos grasos *trans*, que se forman de la hidrogenación parcial o total de los ácidos grasos poliinsaturados, afectan la permeabilidad de la membrana debido a que no tienen la capacidad de “encorvarse” u oponerse entre sí, provocando rigidez en la membrana; en cambio, los dobles enlaces de la forma *cis* permiten que la membrana tenga fluidez, debido a que existen curvaturas en su estructura, lo que provoca que los ácidos grasos estén opuestos entre sí en forma laxa, influyendo de esta manera en la difusión de proteínas dependiendo de la fluidez de la membrana.

Los triglicéridos (TG) o triacilgliceroles consisten en tres cadenas de ácidos grasos esterificados a una cadena de glicerol; son el principal almacén de energía y los principales lípidos dietéticos de los humanos. Las propiedades de los triglicéridos son la insolubilidad en solventes polares y se almacenan en adipocitos.

Los fosfolípidos son derivados del ácido fosfatídico, el cual es un TG modificado, ya que contiene un grupo fosfato en la tercera posición. El ácido fosfatídico se esterifica con una molécula que contiene nitrógeno, habitualmente una colina, serina, inositol o etanolamina, y se nombra así según su base nitrogenada. Los ácidos grasos en sus carbonos C1 o C3 están saturados o monoinsaturados, mientras que en C2 son insaturados (**figura 29-1**).

El colesterol es un esteroide derivado del grupo perhidrociclopentanofenantreno que contiene una cadena

Cuadro 29-2. Recomendaciones para el consumo de lípidos en adultos 14-20

	USDA Dietary Guidelines 2010¹⁴	AHA Dietary Guidelines 2000¹⁵	INNSZ 2001¹⁶	IOM 2002/2005¹⁷	American Diabetes Association 2002¹⁸	NHLBI NCEP-ATP III 2003¹⁹	FAO/OMS 2003²⁰
Lípidos totales	20-35%	<30%	25%	20-35%	<30%	25-35%	15-30%
Ácidos grasos saturados	<10% y <7% (riesgo alto)	<10% y <7% (alto riesgo)	6.5% (26% de los ácidos grasos)	Lo más bajo posible	<10% y <7% (alto riesgo)	<7%	<10%
Ácidos grasos monoinsaturados	-	Insaturados por saturados	11.75% (47% de los ácidos grasos)	-	-	Hasta 20%	Por deficiencia
Ácidos grasos poliinsaturados	-	Insaturados por saturados	6.75%	-	10%	Hasta 10%	6-10%
Ácidos grasos n-3	0.6-1.2%	2 raciones de pescado a la semana	1.75% (7% de los ácidos grasos)	0.6-1.2%	-	-	1-2%
Ácidos grasos n-6	5-10%	-	5% (20% de los ácidos grasos)	5-10%	-	-	5-8%
Ácidos grasos trans	Reducir ingestión	<i>Trans</i> + saturados <10%	-	Lo más bajo posible	Minimizar ingestión	Mantener baja ingestión	<1%
Colesterol mg/día	< 300 mg <200 mg (alto riesgo)	<300 mg	≤120-130 mg/1000 kcal	Lo más bajo posible	<300 mg y <200 mg (alto riesgo)	<200 mg	<300 mg

Todos los porcentajes se presentan con base en la ingestión calórica total.

hidrocarbonada y un grupo alcohol; la principal unidad estructural para la síntesis de colesterol en el cuerpo es la acetil-CoA. Una vez sintetizado, está presente como componente integral de las membranas celulares y es importante para la síntesis de algunas hormonas, vitamina D y sales biliares. Lo elaboran las células de cuerpo (dos tercios de la exposición diaria total del cuerpo) y alrededor de un tercio de dicha exposición se ingiere con la dieta.

Lípidos en la dieta

La mayoría de los triglicéridos derivados de los mamíferos son grasas, como la de la carne de res o la manteca de cerdo. Aunque este tipo de grasa es sólida a temperatura ambiente, la temperatura corporal en los seres vivos la mantiene un poco fluida, lo que le permite moverse. Los triglicéridos son degradados a sus componentes más simples (glicerol y ácidos grasos) en respuesta a señales hormonales y posteriormente se liberan en el plasma para ser metabolizados en otros tejidos, como músculos e hígado.

La yema de huevo, al igual que la leche y el pescado, contiene 28% de fosfolípidos. Las diversas formas de lecitinas son también ejemplos comunes de fosfolípidos y actúan como emulcificantes. Se encuentran en los cacahuates, germen de trigo, soya e hígado; sin embargo, no es necesario consumir fosfolípidos en la dieta, ya que el cuerpo puede sintetizarlos. El ácido docosahexaenoico es el mayor componente de los fosfolípidos del cerebro y las membranas de la retina, y tiene efectos antiinflamatorios.

A partir del ácido docosahexaenoico y EPA también se forman otros intermediarios llamados resolvinas (serie E para EPA y serie D para DHA), que parecen ejercer funciones antiinflamatorias y son parte fundamental de la señalización por fosfolípidos (activación de fosfatidil-inositol-3-cinasa [PI3K]); su importancia nutricional radica en que una diferencia en el consumo de ácidos grasos esenciales afecta no sólo la composición de las estructuras membranosas en la célula (membranas citoplásmica, mitocondrial, retículos, vesículas, etc.), sino consecuentemente, en la expresión génica de proteínas, por su impacto en la señalización intracelular y otras funciones celulares.

El colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroideas y es el constituyente principal de las membranas celulares animales. El colesterol de la dieta proviene principalmente de la alimentación (alimentos de origen animal) y de la síntesis por parte del hígado, es absorbido en el yeyuno proximal, se combina con el que forma parte de las sales biliares y el derivado de las células del epitelio intestinal. El colesterol esterificado es hidrolizado por una estearasa de origen pancreático; el colesterol libre es absorbido en el enterocito a través de varios mecanismos (**figura 29-2**).

Metabolismo de lípidos

Los TG constituyen 90% de los lípidos de la dieta y son la forma principal de almacenamiento de energía metabólica en los seres humanos, principalmente en células especializadas conocidas como adipocitos. En un mamífero, entre 5 y 25% de su peso corporal está en forma de lípidos y, de éstos, 90% se encuentran en forma de triglicéridos. La relevancia de su almacenamiento radica en que la grasa tiene un contenido calórico seis veces mayor al de los hidratos de carbono, a igualdad de peso, debido a que está más reducida y es anhidra (**figura 29-2**).

La digestión de los triglicéridos comienza con la lipasa lingual (secretada por las glándulas de Ebner) y la lipasa gástrica; entre ambas digieren menos de 10% de los TG en el estómago y en éste se emulsifican, debido a la agitación ejercida por las contracciones de las paredes gástricas y a la mezcla con los productos de la digestión (**figura 29-2**). En seguida, el bolo alimenticio pasa al duodeno, donde la emulsión continúa por la acción de la lecitina y la bilis, ya que contiene cantidades elevadas de sales biliares. La velocidad de digestión de los TG depende de la superficie de la interfaz lípido-agua, ya que las enzimas digestivas son solubles en este líquido vital (activación interfacial). Esta interfaz se incrementa por los movimientos peristálticos del intestino combinado con la acción emulsionante de los ácidos biliares, formando así micelas que permiten una mayor interacción entre los lípidos de la dieta y las enzimas que los hidrolizarán.

Una vez presentes los TG y los ácidos biliares en el intestino delgado, la lipasa pancreática (triacilglicerol lipasa, presente en el jugo pancreático) cataliza la hidrólisis de los triglicéridos en sus posiciones 1 y 3 para formar 1,2-diacilgliceroles y 2-acilglicerol, en presencia de iones Na^+ y K^+ de los ácidos grasos. Además, los enterocitos contienen una mínima cantidad de lipasa intestinal que por lo general no es necesaria, pero puede realizar una hidrólisis muy rápida. Dicho proceso puede ser reversible por efecto de la ACAT2 (acetil-CoA acetiltransferasa).

El producto de la hidrólisis ya mencionada es la producción de monoacilgliceroles y diacilgliceroles. Cuando los lípidos se difunden al exterior de las micelas, una solución acuosa saturada de lípidos se mantiene en contacto con el borde en cepillo, pero si los lípidos penetran en las células por difusión pasiva y se esterifican rápidamente dentro de éstas, se mantiene un gradiente de concentración favorable del lumen hacia el interior de las células, donde es metabolizado.

Los ácidos grasos de cadena corta y media pasan directamente de las células de la mucosa intestinal a la sangre portal, transportados en forma de ácidos grasos libres (AGL). Por su parte, los ácidos grasos de cadena larga son re-esterificados a TG, para continuar con el proceso digestivo.

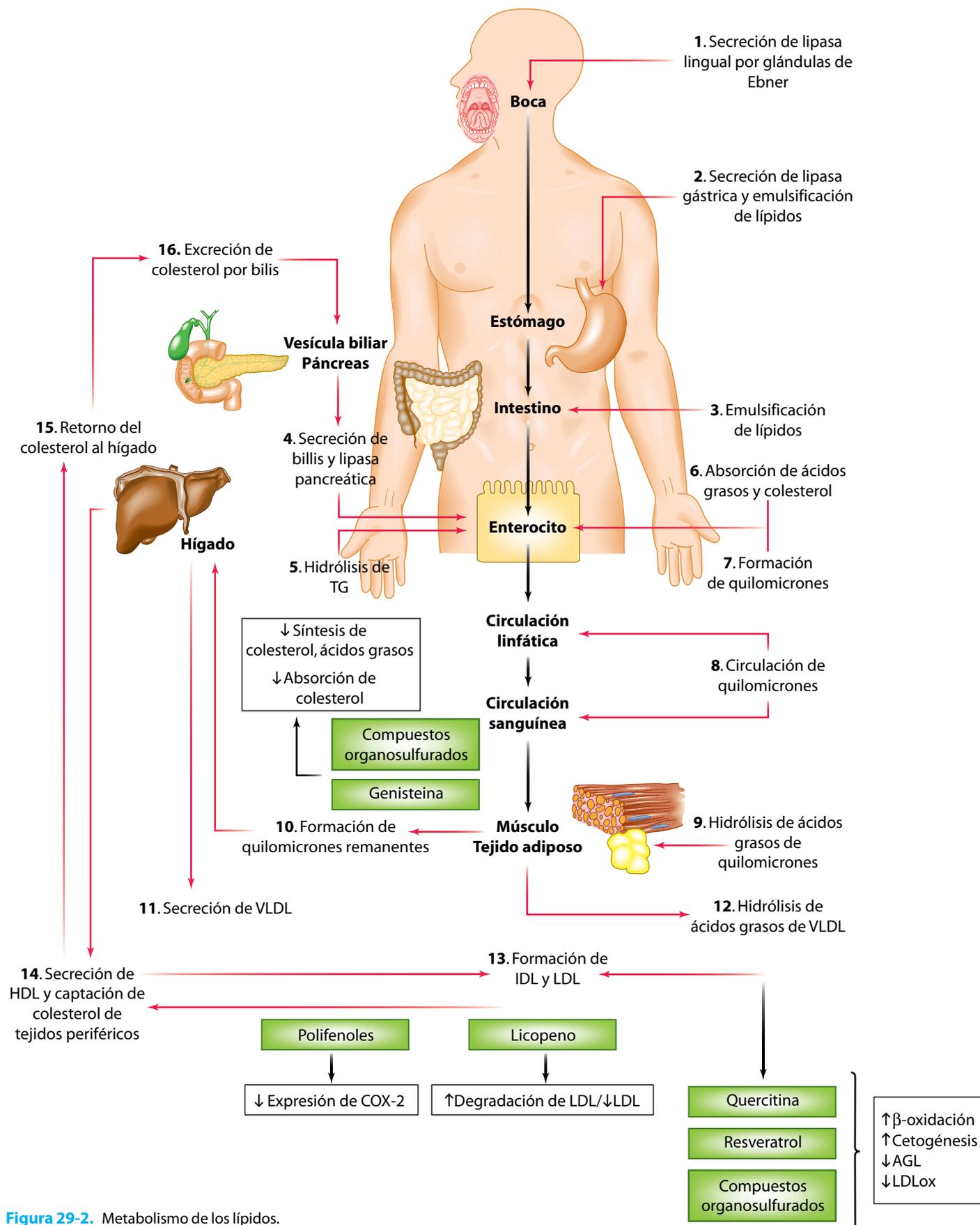


Figura 29-2. Metabolismo de los lípidos.

Los ácidos grasos producto de la digestión de los lípidos se absorben por la mucosa intestinal, donde se utilizan en reacciones catabólicas celulares o bien son almacenados para un uso posterior como fuente de energía.

Los TG y el colesterol esterificados se cubren con una capa de proteínas, colesterol y fosfolípidos para constituir quilomicrones, abandonar la célula y penetrar en el sistema linfático. Los quilomicrones son parte de las lipoproteínas, similares a micelas, que se forman en el retículo endoplásmico rugoso de los enterocitos, que presentan un núcleo no polar de triglicéridos y ésteres de colesterol rodeados por una cobertura anfipática de proteína, fosfolípido y colesterol. Durante su metabolismo, los quilomicrones ascienden por el conducto torácico y se vierten en la sangre venosa en la confluencia de las venas yugular y subclavia. Al llegar a los capilares del tejido adiposo o del hígado (que secretan/contienen lipasas de lipoproteínas), los TG se hidrolizan, y los fosfolípidos que los forman liberan ácidos grasos y glicerol. De aquí, los ácidos grasos se difunden al interior de los adipocitos y/o hepatocitos, para que dentro de ellos se vuelvan a esterificar.

Otras lipoproteínas, conocidas como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoproteins*), de densidad intermedia (IDL, *intermediate density lipoproteins*) y de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*), se sintetizan por el hígado para el transporte endógeno de TG y de colesterol desde el hígado hasta los tejidos. Por su parte, las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*) transportan colesterol y otros lípidos desde los tejidos de vuelta hacia el hígado.

Durante su metabolismo, el colesterol ingerido en la dieta se combina con el presente en las sales biliares y el derivado de las células del epitelio intestinal. Una vez combinado, el colesterol es hidrolizado por la esterasa de colesterol pancreática, donde es absorbido específicamente en la región del yeyuno proximal. El colesterol libre es absorbido por el enterocito a través de varios mecanismos mediados por receptores (**figura 29-2**). Uno de los transportadores que llevan el colesterol al interior o exterior del enterocito es el receptor “scavenger” clase B tipo I (SRBI). Colesterol y AG son absorbidos en los enterocitos por difusión pasiva y por el transportador de colesterol y el fitoesterol intestinal tipo 1 (NPC1L1, *Niemann-Pick C1-Like 1*), respectivamente.

En la superficie externa de los quilomicrones se absorbe una cantidad pequeña de apolipoproteína tipo B48 (ApoB48), a la cual se le transfieren los TG y ésteres de colesterol por la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTTP, *microsomal triglyceride transfer protein*) para formar quilomicrones y vertirse a la linfa.

Los quilomicrones son hidrolizados por lipoproteína lipasa (LPL) a ácidos grasos libres para ser usados como sustrato o reservorio energético. Esa hidrólisis los convierte a

moléculas más pequeñas reducidas en TG y ricas en colesterol esterificado, denominadas remanentes de quilomicrón, que son endocitados en el hígado vía receptor de ApoE y eliminados de la circulación. Otro sustrato para la LPL son las VLDL secretadas por el hígado, las cuales son ricas en TG, colesterol esterificado y ApoB100; el resultado de esta hidrólisis es la generación de ILD y LDL, que es el principal transportador de colesterol en plasma y fuente de colesterol endógeno para tejidos periféricos. El colesterol y esteroides derivados de plantas son exportados de los enterocitos por las proteínas de la subfamilia G transportadoras vinculantes de ATP tipos 8 y 5, (ABCG8 y ABCG5, *ATP-binding cassette sub-family G*). La deficiencia de las proteínas ABCG8 y ABCG5 es causa de la sitosterolemia, enfermedad caracterizada por depósitos de sitosterol en los tendones y aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

La lipogénesis requiere ATP, biotina, niacina y ácido pantoténico.

Adipocitos: almacenamiento y utilización en el músculo

La síntesis de ácidos grasos consiste en una serie de reacciones cíclicas en las que se construye una molécula de ácido graso mediante la adición secuencial de dos unidades de carbono derivadas de acetil CoA a una cadena de ácido graso en crecimiento. Esta síntesis se lleva a cabo en el citoplasma de las células, a partir de acetil-CoA, por acción de la acetil-CoA carboxilasa, que es limitante y está regulada por diferentes metabolitos y hormonas; esta enzima transforma el acetil-CoA en malonil-CoA, sustrato de la ácido graso sintetasa. Por su parte, la síntesis endógena de colesterol es regulada por la proteína de unión a elementos regulatorios de esteroides (SREBP, *sterol regulatory element-binding protein*).

Los ácidos grasos que no se utilizan para sintetizar eicosanoides o que no se incorporan a los tejidos se utilizan para producir energía a través de la β -oxidación, que tiene lugar en las mitocondrias y peroxisomas de las células, con excepción de neuronas y renales, en un proceso conocido como lipólisis, que involucra la descomposición de triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol. Se le llama oxidación de ácidos grasos porque hay una donación de electrones de los ácidos grasos al oxígeno y con esto se proporciona energía. El mecanismo inicia cuando los TG son hidrolizados en los adipocitos por la lipasa sensible a hormona; esta enzima incrementa su actividad por la acción de hormonas como glucagón, hormona de crecimiento o epinefrina, y disminuye por la insulina. Ya como AG libres ingresan a la mitocondria por acción de la carnitina, excepto los AGCM, que no requieren esta última.

En la β -oxidación se involucran distintas deshidrogenasas específicas que generan moléculas sucesivas de acetil-

CoA, y una vez convertido a este compuesto pueden aprovecharse en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs o del ácido cítrico) u otras rutas metabólicas para producir acetato y ATP. La velocidad de oxidación de los ácidos grasos depende del grado de insaturación y de la longitud de la cadena; en relación a ello se ha descrito que los ácidos grasos *trans* son más lentos para oxidarse que sus isómeros *cis*, con excepción del ácido oleico.

De la oxidación de AG se producen cuerpos cetónicos, los cuales son considerados productos incompletos de los AG que contienen 3 o 4 átomos de carbono y un grupo cetona, y están presentes, principalmente, en condiciones de desorden hormonal, como producción inadecuada de insulina o glucagón.

Nutrigenómica y nutrigenética

El consumo de cantidades importantes de ésteres de colesterol de origen vegetal, como los estanoles, induce la sobreexpresión de ABCG8 y ABCG5, con lo que disminuye la absorción de colesterol. La deficiencia de estas últimas proteínas es causa de la sitosterolemia, enfermedad caracterizada por depósitos de sitosterol en los tendones y aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. El ABCA1 participa en la remoción del colesterol del enterocito y en la síntesis de la lipoproteína de alta densidad (HDL), la cual es regulada por el receptor activador de proliferación de peroxisoma tipo α (PPAR- α) y otros factores nucleares.

Los factores de transcripción como receptores X hepáticos (LXR) de los tipos α y β regulan genes involucrados en el transporte de esteroides y la síntesis de AG, como ABCA1 y ABCG1, los cuales transfieren colesterol hacia las ApoA-I y las HDL; estas últimas son sintetizadas en el hígado y en el enterocito, para en seguida ser liberadas a la circulación como aceptadores de colesterol de tejidos periféricos para transportarlos nuevamente al hígado y ser excretados por la bilis. La recepción de colesterol en el hígado es por medio de receptores “scavenger” de la clase B tipo 1 (SR-BI).

Otra fuente de esteroides derivados de la dieta son los oxisteroides, productos de la oxidación de colesterol que se encuentran en la yema de huevo deshidratada y en alimentos procesados. Su ingestión ha demostrado acelerar la aterosclerosis, en modelos experimentales. Cuando existe un déficit de colesterol en el hepatocito, se induce la expresión de proteínas que estimulan la síntesis de colesterol o de receptores que captan las lipoproteínas, como la receptor LBD o HMG-CoA (hidroxi-metil-glutaril CoA); esta respuesta está inducida por las proteínas de unión a elementos regulatorios de esteroides (SRBP) tipo 1 y 2.

Las HDL transportan colesterol y toman TG de las lipoproteínas ApoB, como LDL y VLDL, a través de proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), en un proceso denominado transporte reverso de colesterol (**figura 29-2**).

Los ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido araquidónico y DHA, se forman a nivel de retículo endoplasmático principalmente en células hepáticas, y en menor cantidad en las de intestino, cerebro y en la retina; son sintetizados por medio de la acil-CoA desaturasa, esta enzima comienza la desaturación de los ácidos grasos en el carbono 9, y posteriormente se continúa la desaturación en los carbonos 4, 5 y 6, por las diferentes desaturasas específicas a cada carbono (**figura 29-1**). La acil-CoA desaturasa presenta una especificidad al sustrato relativamente pobre, la cual se ve aumentada cuando existen sustratos más insaturados. La actividad de la enzima acil-CoA desaturasa y la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga están reguladas por la ingesta de grasa en la dieta y otros factores endógenos, tales como la insulina, la hormona del crecimiento, estímulos inflamatorios y proliferadores peroxisómicos.

Los eicosanoides, esfingolípidos, ácidos grasos y fosfoinositol son importantes en la regulación de procesos celulares como proliferación, apoptosis, metabolismo y migración celular. Señales extracelulares —tales como citocinas, factores de crecimiento y ciertos nutrientes— controlan la actividad de enzimas relacionadas con el metabolismo de lípidos, como: fosfolipasas, 5-lipooxigenasa, fosfoinositol 3-cinasa, esfingosina cinasa y esfingomielinasa. Lo anterior constituye una compleja red de señalización lipídica con múltiples nodos de interacción y regulación cruzada.

El ácido araquidónico (AA), un ácido graso ω -6, es un importante precursor de moléculas maestras en el mantenimiento de la homeostasis, tales como prostaglandinas E, I y F (PGE, PGI, PGF), leucotrienos A y B (LTA y LTB) y tromboxanos. Tales moléculas participan en procesos proinflamatorios y en la activación plaquetaria, entre otras. El ácido araquidónico se encuentra anclado a los fosfolípidos de membranas celulares donde las fosfolipasas lo liberan de la membrana plasmática y, una vez liberado, es metabolizado ya sea por las lipooxigenasas o ciclooxigenasas, se convierte a leucotrienos o prostaglandinas y éstas, a su vez, se pueden convertir en tromboxanos, respectivamente.

Se ha demostrado una fuerte inhibición de la síntesis de TNF- α inducida por el EPA a través de la modulación del factor nuclear NF- κ B. Los AGPI n-3 procedentes de la dieta pueden modificar la composición de los microdominios de las membranas de las células T que participan activamente en los mecanismos de esta vía de transducción de señales, modulando la producción *in vivo* de citocinas proinflamatorias procedentes de los n-6.

Dichos ácidos grasos también tienen funciones antiinflamatorias, por lo que disminuyen la acumulación de linfocitos T en los sitios de inflamación, ya sea por inhibición de la proliferación o por incremento de la apoptosis. Además, la suplementación con aceite de pescado afecta a la expresión de

antígenos en la superficie de los linfocitos, estimulando con ello una exacerbación del estado inflamatorio.

Se ha observado que las dietas con elevada cantidad de ácidos grasos *trans* incrementan la producción de E-selectina, IL-6 y proteína C reactiva, durante los procesos inflamatorios. Sin embargo y contrario a lo anterior, el ácido oleico no induce la síntesis de IL-6, y además previene la formación de IL-8 en condiciones de estrés oxidativo. En un estudio *in vitro* realizado con linfocitos humanos, se observó una menor producción de TNF- α e IL-1 β al ser tratadas con emulsiones de base oleica. El uso de dietas ricas en ácido oleico podría inhibir la formación de linfocitos B, moléculas quimiotácticas derivadas del ácido araquidónico vía lipooxigenasa (LPOX), ya que se ha comprobado que pequeñas cantidades de su derivado eicosatrienoico, de la serie ω -9, inhiben la leucotrieno A-hidrolasa, enzima que transforma los leucotrienos, de menor actividad, en leucotrienos B.

Los niveles de moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) se elevan en el endotelio vascular durante las primeras etapas de la aterosclerosis. En un estudio reciente se demostró que una dieta rica en colesterol y grasa saturada puede incrementar la expresión de VCAM-1 y E-selectina de las membranas endoteliales de babuinos. Por el contrario, se reportó que el DHA disminuye de forma significativa la expresión de VCAM-1, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) y E-selectina, tanto en cultivos de células endoteliales, como en humanos. El enriquecimiento de AGPI n-3 en las membranas celulares conlleva una inhibición de la síntesis de promotores del proceso inflamatorio, como son la PGE₂ y LTB₄.

Respecto a los acontecimientos nutrigenéticos, existe una vasta información que se resume en el **cuadro 29-3**, donde se indican las variaciones polimórficas de los principales actores que intervienen en el transporte y metabolismo de los lípidos.

Cuadro 29-3. Síntesis de los polimorfismos asociados al metabolismo de lípidos

Polimorfismo	Sujetos	Alelo	Intervención	Parámetro	Conclusiones
APOA1 G-75A	Hombres de 50 años	G/A G/G	Dieta alta en grasa	LDL HDL	↑LDL en sujetos GA después de una dieta alta en grasas. Modificación de HDL en los dos genotipos.
	Mujeres	A	Dieta rica en AGPI comparada con dieta alta en AGS	LDL	↓LDL en alelo A después de dieta rica en AGPI
	<i>Framingham Offspring Study</i>	G/A	Sin intervención	HDL	↑HDL en portadores del alelo A comparado con los homocigotos a G cuando la ingestión de AGPI >8% de la energía consumida
APOB (C2488T)	Hombres	X-/X-	Dieta baja en grasas y baja en colesterol	LDL Colesterol total	X-/X- muestran mejor respuesta en el colesterol total y LDL. Respuesta mejor en portadores del alelo X+ lo cual ↓LDL pero también ↓HDL
APOB (G4154L)	Hombres y mujeres	R-	Dieta baja en grasas y colesterol comparada con dieta alta en grasas y colesterol	LDL Colesterol total	↓LDL y colesterol total con el cambio de dieta baja en grasas y colesterol
	Hombres y mujeres	R-/R-	Dieta alta en grasas	LDL	↑LDL
APOB (A3611G)	Hombres y mujeres	M+/M+	Dieta alta en grasas	Colesterol	↑Colesterol en genotipo M+/M+ en una dieta alta en grasa
APOE 2/3/4	Hombres y mujeres	ε4	Dieta alta en colesterol en comparación con dieta baja en colesterol	LDL HDL	Portadores de ε4 ↓LDL después de una dieta rica en colesterol y ↓ en una dieta baja en colesterol. ↓HDL después de una dieta rica en grasa en mujeres obesas.
	Hombres y mujeres	ε3/ε4	Dieta alta en colesterol	HDL	↑HDL después de una dieta rica en colesterol.

Cuadro 29-3. Síntesis de los polimorfismos asociados al metabolismo de lípidos (*Continuación*)

Polimorfismo	Sujetos	Alelo	Intervención	Parámetro	Conclusiones
LPL	Hombres y mujeres	H-	Dieta rica en AGPI en comparación con dieta alta en AGS	Colesterol total	Se muestran cambios significativos en colesterol total en sujetos H-
LPL S447X	Hombres y mujeres	S/S	Dieta alta en AGPI en comparación con dieta alta en AGS	Colesterol total	Se muestran cambios significativos en colesterol total en sujetos S/S
CETP	Hombres y mujeres sanos y con hipercolesterolemia familiar	B2	Sin intervención y con dieta baja en grasas	Actividad de CETP Riesgo de enfermedad coronaria	Reducción de la actividad de CETP, niveles ↑ de HDL y ↓ riesgo de enfermedad coronaria en alelo B2
		B1		Riesgo de CVD	↑ riesgo de CVD
	Hombres y mujeres con hipercolesterolemia familiar	B1/B1 B2	Dieta rica en AGPI en comparación con dieta alta en AGS	Colesterol total y LDL	Muestran mejor respuesta en colesterol total y LDL a cambios de tipos de dieta que sujetos portadores del alelo B2
LDLr	Hombres y mujeres	Ambos alelos	Dieta complementada con trigo o salvado de avena	LDL	Mayor reducción de LDL
FABP2 (A54T)	Hombres y mujeres	54T	Dieta alta en fibra soluble en comparación con dieta alta en fibra insoluble	Colesterol total y LDL	Mayor decremento de LDL y colesterol total durante la intervención con fibra soluble en comparación con fibra insoluble
PPAR α (I162V)	<i>Framingham Offspring Study</i>	16V 16L	Sin intervención	TG	Cuando la dieta es <4% de AGPI en relación a la energía, los portadores del alelo 162V tienen aproximadamente 28% más altos los TG en plasma que los homocigotos al alelo 162L. Cuando la ingestión de AGPI sube a >8%, los TG de los portadores del alelo 162V es 4% menor que los homocigotos de 162L
PPAR γ Pro12Ala	Hombres y mujeres	12aLA	Mayor consumo de AGPI	Fasting insulin TG	↓ <i>Fasting insulin</i> en comparación con los homocigotos de 12Pro Mayor decremento de TG después de una dieta complementada con n-3 AGPI en comparación con los homocigotos de 12Pro cuando la ingestión de AGS es baja

Componentes bioactivos que regulan el metabolismo de los lípidos

En varios estudios clínicos se ha demostrado la estrecha relación entre la dieta y la presencia de enfermedades crónico-degenerativas. Una disminución en la aparición de

enfermedades cardiovasculares y cáncer se ha visto asociada a la ingesta de compuestos bioactivos, presentes en frutas y verduras, tales como polifenoles, isotiocianatos, carotenoides y compuestos orgánicos de azufre, por mencionar algunos, los cuales tienen un efecto protector (**cuadro 29-4**).

Cuadro 29-4. Componentes bioactivos y vías metabólicas en las que impactan

Grupo	Efectos relacionados al metabolismo de lípidos	Compuesto	Fuentes alimenticias	Acción	Genes/proteína blanco
Compuestos polifenólicos	<ul style="list-style-type: none"> Supresión de la ganancia de peso y acumulación de depósitos de grasa por medio de la regulación de acetil-CoA fosforilación carboxilasa y modulador de PPAR-γ coactivador-1α (PGC-1α) Supresión del desarrollo de hiperlipidemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina Estimulador de la expresión de PPARα y acyl-CoA Modulador de la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana Incremento de HDL Probablemente, disminución de la expresión de CD36 e incrementa la expresión de GLUT 4 Modulador de la expresión de genes relacionados al metabolismo de lípidos 	Quercetinas	Frutas, verduras, nueces, semillas, vino, cebollas, té y manzanas	<ul style="list-style-type: none"> ↑ β-oxidación ↑ Cetogénesis ↓ AGL 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ FASN ↑ MMP1
		Resveratrol	Piel de uva, vino, cacahuates, nueces y bayas	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Oxidación de LDL ↓ Síntesis de eicosanoides 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ P53 ↓ Vía de señalización IGF-1R/Akt/Wnt Modulación de FASN ↓ Ribonucleótido reductasa ↑ SIRT1 deacetilasa
Isotiocinatos	<ul style="list-style-type: none"> Reducen el estrés oxidativo Inducción de enzimas de detoxificación Disminución de los niveles de homocisteína Inducción de la enzima glutatión-s-transferasa 	Sulforafano	Crucíferas como brócoli, col de Bruselas, repollo, coliflor, hojas de mostaza, nabo, berro	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Estrés oxidativo ↑ Enzimas detoxificantes ↓ Homocisteína 	↑ GST
Carotenoides	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de LDL y su oxidación Disminución de la oxidación de lípidos, DNA y lipoproteínas 	Lycopeno	Jitomates y sus derivados, guayaba, sandía, papaya, toronja, albaricoque	<ul style="list-style-type: none"> ↓ LDL ↑ Degradación de LDL 	
Compuestos organosulfurados	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de los niveles de colesterol y TG debido a que interviene en su síntesis y absorción 	Diallyl disulfato Diallyl sulfato	Ajo, cebollas, puerro, cebollín, crucíferas	<ul style="list-style-type: none"> ↓ LDL y TG ↓ Síntesis de colesterol y ácidos grasos ↓ Absorción de colesterol ↑ GSTs 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ GSTs ↓ ODC

Polifenoles

Los compuestos fenólicos son un extenso grupo de compuestos químicos no energéticos presentes en los alimentos de origen vegetal. Algunos de estos compuestos son caracterizados por la presencia de uno o varios anillos fenólicos denominados polifenoles. Recientemente se ha demostrado que los compuestos polifenólicos mejoran la salud y disminuyen la incidencia de enfermedades cardiovasculares. El

efecto positivo de los polifenoles en la salud puede deberse, al menos en parte, a sus características fisicoquímicas, importantes en reacciones metabólicas celulares de oxidorreducción (efecto antioxidante).

En general, los polifenoles se encuentran en frutas, verduras, leguminosas, granos, chocolate y bebidas como vino, café y té. En los alimentos contribuyen al color, sabor, olor y estabilidad oxidativa, en general son de sabor amargo y astringente. El **cuadro 29-4** menciona de manera detallada

los principales compuestos polifenólicos presentes en los alimentos. Los compuestos fenólicos más comunes son los flavonoides, de los cuales se ha reportado que tienen propiedades como moduladores del metabolismo de lípidos que resulta en la inhibición de LDL oxidada y adhesión y agregación de plaquetas. La quercitina es el más abundante de los flavonoides, de la cual se ha sugerido que inhibe la agregación plaquetaria y reduce la síntesis de tromboxano, datos que no son concluyentes, sin embargo, ha demostrado tener efectos es disminuir los ácidos grasos libres en plasma al actuar sobre vías del catabolismo de lípidos como β -oxidación y cetogénesis, además de inhibir la expresión de metaloproteína 1 (MMP1).

Por otra parte, se ha sugerido que el resveratrol tiene efectos en inhibir la susceptibilidad a la oxidación de las LDL, agregación plaquetaria, vasodilatación arterial y síntesis de eicosanoides. Además de activación de sirtuinas, una desacetilasa dependiente de NAD⁺, la cual tiene múltiples efectos en factores de transcripción, inhibe la vía de señalización mediada por IGF-1R/Akt/Wnt y activa P53 promoviendo la apoptosis, también estimula a la desacetilasa SIRT1 al modular a acetil-CoA carboxilasa y FASN lo cual previene las enfermedades metabólicas e inhibe la actividad de ciclooxigenasa 1 (COX1) que sintetiza el tromboxano A2 (un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstricción).

Isotiocianatos

Son compuestos responsables del sabor agudo de ciertos vegetales crucíferos que resultan de la hidrólisis de glucosinolatos debido al daño o rompimiento de estas células vegetales. Se encuentran en brócoli, col, coliflor, rábano, berros y nabos. Las formas naturales de estos fitoquímicos son: 2-fenil-isotiocianato, benzil-isotiocianato y sulforafanos. En el **cuadro 29-2** se mencionan de manera detallada los principales compuestos polifenólicos presentes en los alimentos.

Carotenoides

Son una clase de pigmentos terpenoides que se encuentran en vegetales de colores que oscilan entre amarillo y rojo. Se conocen más de 600 carotenoides y se encuentran en forma libre, como ésteres de ácidos grasos o como glicósidos. Uno de los carotenoides que ha sido ampliamente estudiado es el licopeno (**cuadro 29-4**).

Compuestos organosulfurados

Los compuestos sulfurados existen de forma natural en alimentos vegetales de sabor y aroma fuertes, debido a la presencia de azufre, como el ajo y la cebolla; además, muchos organosulfurados se han considerado como aditivos alimentarios reconocidos como seguros (identificados por las siglas GRAS, *generally recognized as safe*).

REFERENCIAS

- Mataix VJ. Lípidos. En: Mataix J. Tratado de nutrición y alimentación, 2ª ed. Tomo 1. Barcelona: Oceano/Er-gon, 2009:61-93.
- Jequier E. Response to and range of acceptable fat intake in adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1999;53:S84-S88.
- Williams HM. Grasa: una importante fuente de energía durante el ejercicio. En: Williams HM. Nutrición para la salud, condición física y deporte, 7ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2006:161-199.
- Mesa GMD, Aguilera GCM, Gil HA. Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de base inflamatoria. *Nutrición Hospitalaria*, 2006;21(Supl 2):30-43.
- Battaner AF. Modelos Moleculares, 3: Lípidos. España: Universidad de Salamanca, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. 2013. Disponible en: <http://campus.usal.es/~dbbm/modmol/modmol03/index03.html>.
- Vázquez-Contreras E. Estructuras que pueden formar los lípidos. México: Instituto de Química, UNAM. 2003. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/estructuras%20lipidos.html>.
- Mathews KC, van Holde KE, Ahern GK. Lípidos, membranas y transporte celular. En: Mathews CK *et al* (ed). *Bioquímica*, 3ª ed. Madrid: Pearson Educación, 2002:354-400.
- Mahan LK, Escott-Stump S. Los nutrientes y su metabolismo. En: Mahan LK *et al* (ed). Krause. *Dietoterapia*, 12ª ed. Barcelona. Elsevier Masson, 2009:39-143.
- Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Lípidos. En: Bourges H *et al* (ed). *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra*. México: Médica Panamericana, 2008:129-145.
- Wardlaw MG, Hampl JS. Lipids. En: Wardlaw MG *et al* (ed). *Perspectives in nutrition*, 7ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2007:191-234.
- Shils ME, Olson AJ, Shike M, Ross CA. Lípidos, esteroides y sus metabolitos. En: Shils ME *et al* (ed). *Nutrición en salud y enfermedad*, 9ª ed. Filadelfia: McGraw-Hill, 2002:77-109.
- Deckelbaum RJ, Torrejon C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. *The Journal of Nutrition*, 2012;142(3):587S-591S.

13. Marcos A. Papel de los ácidos grasos en la programación temprana del sistema inmunitario. En: Marcos A (ed). Inmunonutrición en la salud y enfermedad. Madrid: Médica Panamericana, 2011:102-112.
14. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 7a ed. 2010. Washington, DC: US Government Printing Office, 2010. Disponible en: <http://health.gov/dietaryguidelines/dga2010/DietaryGuidelines2010.pdf>.
15. Kritchevsky D. History of recommendations to the public about dietary fat. *J Nutr*, 1998;128:S449-S452.
16. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ingestión diaria recomendada (IDR) de energía para la población mexicana, 2001. México: Dirección de Nutrición, INNSZ, 2001. Disponible en: <http://quetzal1.innsz.mx/docs/idren.pdf>.
17. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary fats: total fat and fatty acids. En: Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: The National Academies Press, 2005:265-338. Disponible en: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=10490&page=422.
18. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 2003;26(S1):51-61.
19. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No 02-5215. September 2002. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.
20. WHO/FAO. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series 916. Ginebra: World Health Organization, 2003.
21. Badui DS. Lípidos. En: Quintanar ED (ed). Química de los alimentos, 4ª ed. México: Pearson Addison Wesley, 2006:245-300.
22. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. Los nutrimentos. En: Casanueva E *et al* (ed). Nutriología médica, 3ª ed. México: Médica Panamericana, 2008:571-596.
23. Guyton CA, Hall EJ. Digestión y absorción en el tubo digestivo. En: Guyton AC (ed). Tratado de fisiología médica. Madrid: Elsevier, 2006:808-818.
24. Voet D, Voet GJ, Pratt WC. Metabolismo de los lípidos. En: Voet D (ed). Fundamentos de Bioquímica: la vida a nivel molecular. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007:627-681.
25. Dalmiel L, Vargas T, Ramírez MT. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways. *Electrophoresis*, 2012;33:2266-2289.
26. Vanden HJP. Nutrigenomics and nutrigenetics of ω 3 polyunsaturated fatty acids. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2012;108:75-112.
27. Calder PC. n -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006;83(6 Suppl):1505S-1519S.
28. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2009;2(5):270-278.
29. Hegele AR. Plasma lipoproteins. Genetic influences and clinical implications. *Nature Reviews*, 2009;10:109-121.
30. Dwyer J. Is there a need to change the American diet? En: Dietary phytochemicals in cancer prevention and treatment. *Adv Experim Med Biol*, 1996;401:192-193.
31. Bhooshan PK, Ibrahim RS. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2009;2(5):270-278.