

## ARTICLES

# ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y SU VALOR PREVENTIVO

Ramón Segura

Catedrático de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Los ácidos grasos constituyen un grupo de sustancias muy complejo, integrado por más de cien compuestos distintos, cada uno de los cuales posee sus particulares características físico-químicas y biológicas. A medida que se ha avanzado en el conocimiento científico del papel que desempeñan los lípidos en el funcionamiento normal y, en su caso, en el asociado a distintos tipos de patología, se ha puesto de manifiesto que cada ácido graso posee su propia "personalidad" biológica y que, junto a características generales que comparte con los demás componentes, influye selectivamente sobre distintos procesos y funciones.

Los ácidos grasos saturados, algunos de los cuales (como el ácido palmítico o el ácido esteárico) son sintetizados por nuestro organismo, constituyen una excelente fuente de energía, que permite mantener a buen ritmo el funcionamiento de nuestro organismo. Sin embargo, desde el punto de vista estructural y metabólico, este tipo de compuestos presentan algunas características que los hacen poco "recomendables" cuando su proporción en la dieta sobrepasa un cierto valor.

Los ácidos grasos "insaturados" presentan características físicas, químicas y biológicas notablemente distintas de

las de los ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos poli-insaturados que presentan un enlace doble en la posición omega-6 (como el ácido linoleico) o en la posición omega-3 (como el ácido alinolénico) no pueden ser sintetizados por nuestro organismo por lo que deben ser ingeridos, en cantidades adecuadas, con la dieta.

En función del grado de insaturación y de la configuración que, en torno a los enlaces dobles, muestran los ácidos grasos integrantes de los fosfolípidos que constituyen las membranas celulares, varía el grado de fluidez, o capacidad de desplazamiento lateral, de la correspondiente bicapa lipídica, lo que repercute sobre la configuración molecular que adoptan las proteínas implantadas sobre aquéllas. Algunas de estas proteínas (receptores, enzimas, etc...) desempeñan un papel muy importante en el metabolismo de las lipoproteínas y, por tanto, en el del colesterol y triglicéridos del plasma. Los ácidos grasos saturados tienden a reducir el ritmo con que son metabolizadas las lipoproteínas de baja y de muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente) por lo que no es de extrañar que las dietas ricas en grasa "saturada" comporten un incremento en la concentración de triglicéridos y, sobre todo, de colesterol

del plasma.

Por otra parte, los ácidos grasos participan, como mensajeros químicos, en la transmisión de señales entre las células o entre regiones de la misma célula. De manera particular, cabe resaltar el papel especialmente importante que desempeñan los ácidos grasos poli-insaturados de veinte átomos de carbono que actúan como precursores de un conjunto de sustancias, dotadas de una notable actividad biológica, y que agrupamos bajo la denominación genérica de "eicosanoides" (eicos = veinte, en relación con el número de átomos de carbono que poseen). Entre estos compuestos, podemos citar distintos tipos de Prostaglandinas, de Tromboxanos, de Leucotrienos, etc... que participan en numerosos y diversos procesos: desde la agregación de las plaquetas y la coagulación de la sangre (con sus repercusiones sobre el desarrollo de la degeneración aterosomatosa) hasta la remodelación del hueso; desde la elaboración de la orina hasta la repuesta inflamatoria o alérgica, etc... Las acciones de los distintos tipos de eicosanoides varían en función de las características del correspondiente precursor siendo, en muchos aspectos, distintas para los derivados de la familia omega-3 de las que muestran los derivados de la familia omega-6.

### **ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y METABOLISMO LIPOPROTEICO**

Los ácidos grasos pueden ser considerados como la "fuerza motriz" del metabolismo lipídico. Sin ácidos grasos

no se pueden formar ni triglicéridos ni ésteres de colesterol, la principal razón de ser de las lipoproteínas de muy baja densidad y los quilomicrones y de las lipoproteínas de baja densidad, respectivamente. La cantidad de triglicéridos sintetizados por la célula hepática, donde nacen las VLDL, y por el enterocito, lugar de origen de los quilomicrones, depende de la cuantía y tipo de ácidos grasos disponibles en cada caso. Los ácidos grasos saturados tienden a incrementar la concentración de triglicéridos (y de VLDL) del plasma mientras que los ácidos grasos poli-insaturados, especialmente los de la clase o familia omega-3, favorecen los procesos que determinan una reducción en la concentración de este tipo de compuestos en el plasma.

La capacidad de los ácidos grasos del tipo omega-3, para reducir los niveles de triglicéridos circulantes, es realmente notable y se manifiesta en un tiempo relativamente corto. La ingesta de aceite de pescado, rico en ácido eicosapentaenoico (C<sub>20:5</sub> n-3) y en ácido docosahexaenoico (C<sub>22:6</sub> n-3), va seguida, a las pocas semanas de una dieta enriquecida en este tipo de ácidos grasos, de una significativa reducción en la concentración de triglicéridos del plasma, en los individuos normales, y de una marcada caída de los mismos, en los sujetos afectados de hipertrigliceridemia.

Dado el interés que la acción hipolipidemiante de este tipo de compuestos posee como posible medida terapéutica en los pacientes con hipertigliceridemia, PHILLIPSON y asociados han estudiado el efecto de los ácidos grasos

del tipo omega-3 en individuos afectos de distintos tipos de hiperlipidemia asociados, fundamentalmente, a incrementos en la concentración de triglicéridos del plasma.

Los pacientes con hiperlipidemia del tipo IIb, caracterizada por un incremento tanto en la concentración de VLDL como de LDL, muestran una reducción espectacular en la concentración de triglicéridos y marcada, aunque de menor cuantía, en la de colesterol del plasma, tras solamente cuatro semanas de seguir una dieta rica en aceite de pescado. La concentración de triglicéridos que, en los individuos estudiados por PHILLIPSON y cols, mostraba, cuando los sujetos seguían su dieta habitual, unos valores dos veces y media por encima del máximo tolerable, se redujo hasta cifras normales tras cuatro semanas de un aporte incrementado de ácidos grasos de la familia omega-3 mientras que se mantuvo sensiblemente por encima de los valores normales máximos, a pesar de haber disminuido un 30% respecto a los iniciales, cuando los pacientes siguieron una rica en aceite vegetal (una mezcla de aceite de maíz y de aceite de cártamo) (Tabla I).

Incluso en los casos en los que los

sujetos muestran la presencia de quilomicrones, como es el de los pacientes con hiperlipoproteinemia del tipo V, la hiperlipidemia (y quilomicronemia) que aparece después de comer se ve notablemente reducida cuando la dieta contiene una adecuada cantidad de ácidos grasos del tipo omega-3 (GOODNIGHT y cols) indicando que la tolerancia a la grasa mejora sensiblemente por efecto de dicho tipo de compuestos.

### ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y ATEROGENESIS

Los estudios de carácter epidemiológico han puesto de manifiesto la existencia de una relación inversa entre la ingesta de ácidos grasos del tipo omega-3 (n-3) y la incidencia de enfermedades del sistema cardiovascular, especialmente de infarto de miocardio. El efecto "protector" de los ácidos grasos del tipo omega-3 podría ser atribuido al menos en parte, a la menor extensión y gravedad que alcanzan las lesiones ateromatosas en los individuos que complementan su dieta con este tipo de compuestos.

La comprensión de los efectos que ejercen los ácidos grasos del tipo ome-

**Tabla I. CAMBIOS EN LA CONCENTRACIÓN DE LOS LÍPIDOS DEL PLASMA EN PACIENTES CON HIPERLIPOPROTEINEMIA DEL TIPO II TRAS SEGUIR TRES TIPOS DISTINTOS DE DIETA**

Lípidos (mg/dl)	Control	Dieta a. vegetal	Dieta a. pescado
Triglicéridos	374±105	258±72	137±26
Colesterol-VLDL	80±22	46±18	18±6
Colesterol-LDL	173±25	149±16	156±19
Colesterol-HDL	36±4.8	56±9	64±11
Colesterol total	285±8	235±6	199±12

ga-3 sobre el desarrollo del proceso aterosclerótico se ha basado, en gran medida, en su impacto sobre la cantidad y tipo de eicosanoides generados en su presencia. Por otra parte, los ácidos grasos del tipo omega-3 reducen, como se ha visto en el apartado anterior, los niveles de triglicéridos y de colesterol del plasma así como el grado de incidencia de otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial. Sin embargo, estas acciones no permiten explicar la totalidad del efecto protector, antiaterogénico, de los ácidos grasos omega-3 ni su impacto sobre determinados procesos, claves en el desarrollo de la placa de ateroma, los cuales son independientes de sus efectos sobre la síntesis de eicosanoides y de su influencia sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas del plasma.

Para la formación de la placa de ateroma se requiere, en una primera fase, la **adhesión de leucocitos a la superficie del endotelio vascular** y, acto seguido, su migración a través del mismo. Para la realización de estos procesos se requiere la presencia de moléculas específicas que determinan la adhesión de los leucocitos sobre la célula endotelial (conocidas como VCAM-1 -"vascular cell adhesion molecule-1", ICAM-1 "intercellular adhesion molecule-1" y selectina-E) dotadas de la capacidad de interactuar con "ligandos", o zonas específicas de unión, ubicados en la superficie de la membrana de los leucocitos. Por otra parte, se requiere también la participación de sustancias de carácter quimiotáctico para los monocitos y de la Interleuquina-8 (IL-8) responsables de atraer a las células que, más tarde, actuarán como macrófagos en la pared

celular, hacia la superficie intravascular de la capa endotelial.

Estos distintos procesos están modulados por el tipo de ácido graso contenido en los fosfolípidos que integran la membrana de la célula endotelial. De CATERINA y LIBBY han demostrado que la incubación de células de endotelio vascular (obtenidas a partir de fragmentos de vena safena utilizados para la realización de un "by-pass" coronario) con distintos tipos de ácidos grasos comportan variaciones importantes en el grado de respuesta a la estimulación con diversos tipos de citoquinas (como la Interleuquina-1) que participan en la génesis y el desarrollo de las lesiones ateromatosas. La naturaleza del ácido graso presente en la membrana celular condiciona el grado de expresión de las moléculas que determinan la adhesión de los leucocitos sobre la capa endotelial así como el de las moléculas, segregadas por el endotelio vascular, reponsables del reclutamiento de los leucocitos hacia la zona lesionada y del grado de amplificación local con que se produce la respuesta proliferativa.

A medida que se incrementa la proporción de ácidos grasos de la familia omega-3, fundamentalmente de ácido docosahexaenoico (DHA) y disminuye la de los ácidos de la familia omega-6, se reduce la expresión del factor de adhesión (VCAM-1) así como la de la proteína Selectina-E. El tiempo de incubación necesario para conseguir (en los experimentos "in vitro") que los distintos ácidos grasos, añadidos al medio de cultivo, manifiesten su efecto sugiere que la acción de los mismos no es in-

mediata sino que, como ha sido observado en otros experimentos, requiere su incorporación a los fosfolípidos integrantes de la correspondiente membrana celular (Tabla II). En cualquier caso, es interesante señalar que la concentración de ácido graso necesario para conseguir los mencionados efectos se halla dentro del rango de valores que pueden alcanzarse, en condiciones fisiológicas, tras la administración "in vivo".

El mecanismo por medio del cual el ácido docosahexaenoico (DHA) ejerce su acción dista de ser totalmente aclarado. En un trabajo reciente (KHAN y asociados) se ha demostrado que algunos ácidos grasos poli-insaturados pueden regular de forma selectiva, por medio de procesos de oxidación-reducción, la expresión, por parte de las células del endotelio vascular, del gen que controla la síntesis del factor de adhesión de los leucocitos a la pared vascular. Al parecer, el ácido linoleico y, su derivado, el ácido araquidónico, pertenecientes ambos a la familia omega-6, inducirían la expresión de dicho factor, incluso en ausencia de citoquinas estimulantes. Cabe pensar que la sustitución

de dichos ácidos grasos por los de la familia omega-3, particularmente por el ácido docosahexaenoico (DHA) daría lugar a una reducción en la cantidad de factor de adhesión sintetizado en estas circunstancias.

Es interesante señalar que el ácido docosahexaenoico (DHA) es, con mucho, el ácido graso de la familia omega-3 más efectivo en su capacidad para inhibir la expresión del factor de adhesión de los leucocitos por parte de la superficie endotelial. No obstante, el ácido eicosapentaenoico potencia la acción del anterior, cuando se halla presente a concentraciones que, por sí mismas, son ineficaces para inhibir la expresión de dicho factor.

Uno de los aspectos más importantes, implicados en el desarrollo del proceso aterosclerótico, lo constituye la **proliferación de las células de músculo liso de la pared vascular**. SHIINA y cols han observado que esta proliferación se reduce, y puede llegar a ser totalmente inhibida, por los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), pertenecientes a la familia n-3, pero no por los ácidos grasos

**Tabla II. EXPRESIÓN DE VCAM-1 Y DE SELECTINA-E, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO. TRAS ESTIMULACIÓN CON INTERLEUQUINA, EN PRESENCIA Y EN AUSENCIA DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA)**

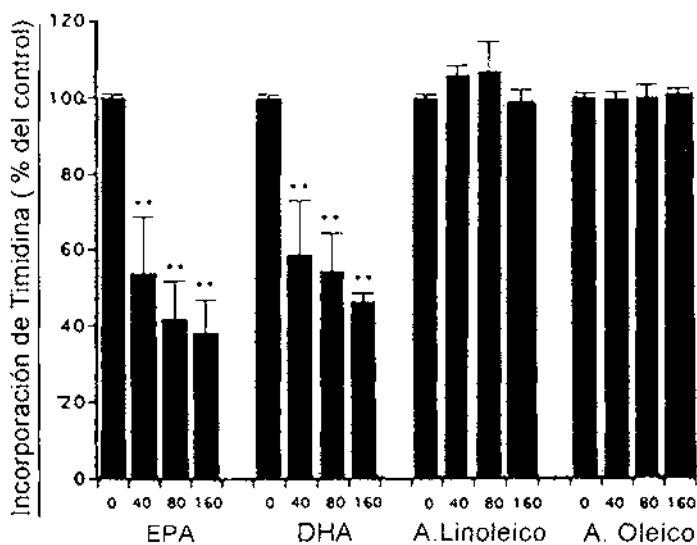
Tiempo de incubación (horas)	VCAM-1		SELECTINA-E	
	Control	DHA	Control	DHA
0	4±5	5±5	1±2	1±2
2	15±3	10±3	396±20	205±18
6	302±12	140±10	770±42	402±36
22	296±25	100±10	435±50	230±15

poli-insaturados pertenecientes a la familia n-6.

La acción de los ácidos grasos de la familia n-3 es debida a su capacidad de modular la transducción de las señales que actúan estimulando el crecimiento celular, fundamentalmente el denominado factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Determinando el grado de captación de Timidina marcada, como índice de la intensidad de síntesis de ADN y, por tanto, del ritmo de proliferación celular, TERANO, SHIINA y TAMURA han comprobado que las células del músculo liso, aisladas de la pared vascular de la rata y cultivadas en un medio adecuado, muestran una importante reducción en el grado de proliferación celular (inducida por la adición del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) tras su incubación en presencia de triglicéridos constituidos por ácido eicosapentaenoico o por ácido

docosahexaenoico. En ausencia de los mencionados ácidos grasos, la adición del factor de crecimiento al medio de cultivo dio lugar a un incremento del orden de 10 a 20 veces, sobre el valor basal, en la intensidad de síntesis de ADN mientras que, tras la incubación con este tipo de compuestos, el ritmo de síntesis de ADN se redujo hasta un 60%, en función de la cantidad de compuesto añadido al medio de cultivo. La incubación del mismo tipo de células en presencia de triglicéridos integrados por ácido linoleico o por ácido oleico no modificó, en absoluto, el efecto estimulante que, sobre la síntesis de ADN, ejerce el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Figura 1).

La acción del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA) incorporados a las membranas de las células de músculo liso en proporciones crecientes a medida



**Figura 1.** Efecto de distintos ácidos grasos sobre la proliferación de las células del músculo liso inducida por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

que se incrementa la concentración del correspondiente triglicérido en el medio de cultivo, tiene lugar probablemente como consecuencia de los cambios que provoca sobre el grado de fluidez de la bicapa lipídica. Esto determina que la interacción entre el factor de crecimiento y su correspondiente receptor, ubicado en la membrana celular, sea menos efectiva.

### **ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y FIBRILACIÓN VENTRICULAR**

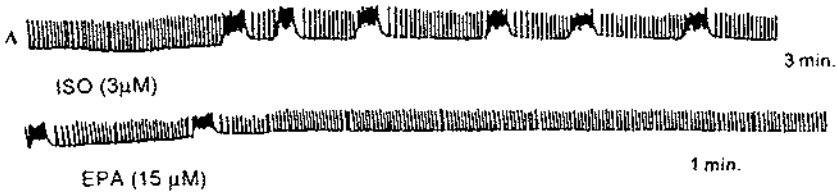
La fibrilación ventricular constituye una complicación muy frecuente en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Se estima que del 50 al 60% de las 500.000 muertes que se producen anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica, como consecuencia de un infarto de miocardio, obedecen a la aparición de fibrilación ventricular dentro de la primera hora subsiguiente a la presentación del accidente isquémico miocardio.

McLENNAN y cols han puesto de manifiesto que las ratas alimentadas con dietas ricas en ácidos grasos saturados o en ácidos grasos mono-insaturados (básicamente, ácido oléico) presentan, tras la inducción experimental de un infarto de miocardio, una elevada incidencia de fibrilación ventricular, mortal. En contraposición, los animales alimentados con una dieta rica en aceite de girasol (muy rico en ácido linoleico, perteneciente a la familia n-6) muestran una incidencia de fibrilación ventricular significativamente menor mientras que los alimentados con aceite de atún (con un abundante conteni-

do en ácido eicosapentaenoico y en ácido docosahexaenoico, ambos pertenecientes a la familia n-3) no presentan alteración alguna del ritmo cardíaco, tras la inducción del infarto.

Recientemente (BILIMAN et al), se ha podido comprobar que la infusión endovenosa, inmediatamente antes del insulto isquémico, de una emulsión que contiene, fundamentalmente, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico evita la presentación de fibrilación ventricular en un 80% de los perros sometidos a ejercicio físico y, en el transcurso del cual, se les provocó un infarto de miocardio. Este hecho pone de manifiesto que el efecto anti-arritmogénico de este tipo de ácidos grasos se produce de forma rápida y que el efecto protector del aceite de pescado es debido a su particular riqueza en ácidos grasos del tipo omega-3 y no a algún otro componente presente en el aceite administrado al animal.

El efecto anti-arritmogénico de los ácidos grasos de la familia omega-3 ha sido puesto de manifiesto, de una forma muy elegante, por KANG y LEAF en una serie de experimentos llevados a cabo en miocitos aislados de corazón de rata, de pocos días de edad, y estimulados por medio de distintos procedimientos y sustancias, capaces de inducir fibrilación ventricular en el corazón humano: compuestos de carácter adrenérgico (como el isoproterenol ISO), uabaína, elevadas concentraciones de calcio, etc... Dichos autores han podido comprobar que la adición de EPA o de DHA al líquido nutricio que baña a la célula miocárdica va se-



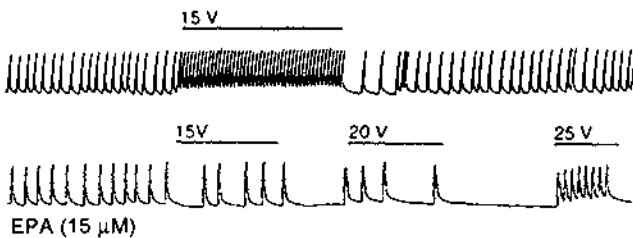
**Figura 2.** Inducción de arritmias en miocitos, aislados de rata, por medio de Isoproterenol (ISO) y terminación de las mismas tras la perfusión con ácido eicosapentaenoico (EPA).

guida, sistemáticamente, de una rápida terminación de la arritmia (Figura 2).

La acción anti-arritmogénica de los ácidos grasos de la familia omega-3 parece obedecer a su capacidad para reducir el grado de excitabilidad de la correspondiente célula. Como se puede comprobar en la figura 3, cuando el medio líquido que nutre al miocito no contiene ácidos grasos del tipo omega-3, la célula sigue el ritmo impuesto por el marcapaso eléctrico. En cambio, en presencia del ácido eicosapentaenoico (EPA) los miocitos dejan de responder al estímulo eléctrico y siguen un ritmo totalmente disociado del correspondiente al del "marcapaso". KANG, XIAO y LEAF han puesto de manifiesto que la adición de EPA o de DHA al líquido que baña a los miocitos va seguida de un alargamiento en la duración del período refractario. Nosotros hemos observado, en la rata, que el período

refractario efectivo del ventrículo varía en función de la cantidad y proporción de ácidos grasos poli-insaturados presentes en la dieta lo que se refleja en cambios en la composición en ácidos grasos de los distintos fosfolípidos que integran la membrana de las células miocárdicas.

El efecto anti-arritmogénico de los ácidos grasos de la familia omega-3 no parece limitarse a los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) sino que también lo manifiesta el ácido  $\alpha$ -linolénico precursor, en la línea biosintética, de los dos primeros. Los resultados obtenidos en dos estudios de prevención secundaria del infarto de miocardio ponen de manifiesto el efecto beneficioso, protector, que una mayor ingesta de ácido  $\alpha$ -linolénico puede tener sobre la función miocárdica. En uno de dichos estudios, correspondiente a la "Dieta mediterránea enriquecida



**Figura 3.** Respuesta de los miocitos, aislados del corazón de rata, a la estimulación eléctrica en ausencia (trazo superior) y en presencia (trazo inferior) de  $\alpha$ -eicosapentaenoico (EPA).



con  $\alpha$ -linolénico en la prevención secundaria de la enfermedad isquémica miocárdica" (LOGNERIL et al) se siguió la evolución de 605 varones que habían sufrido recientemente un infarto de miocardio. La mitad, aproximadamente, de los sujetos estudiados fueron asignados, de manera aleatoria, a un grupo "control", con la recomendación de seguir una dieta prudente, adecuada para reducir los valores de algunos de los factores de riesgo asociados a la enfermedad isquémica miocárdica; la otra mitad fue asignada al grupo "experimental", los integrantes del cual fueron instruidos convenientemente para modificar su dieta en el sentido de reducir al máximo posible la ingesta de carne vacuno, de sustituir la leche completa y los correspondientes derivados lácteos por leche descremada y de incrementar la ingesta de verduras y hortalizas, de legumbres, de cereales y de fruta. Como fuente complementaria de grasa se les suministró una margarina a base, fundamentalmente, de aceite de canola, con un contenido de un 10% en ácido  $\alpha$ -linolénico.

Al cabo de pocos meses de iniciado el estudio, se pudo observar una reducción del 70% en la mortalidad total en el grupo "experimental" en comparación con la que mostró el grupo "control" debido, fundamentalmente, a una reducción en los fallecimientos provocados por accidentes vasculares coronarios. El distanciamiento o disociación entre la tasa de mortalidad global, así como la debida a problemas del sistema cardiovascular, entre ambos grupos se produjo transcurrido un período de tiempo muy breve desde el cambio en

el tipo de dieta, en contraste con otros trabajos, orientados a reducir la concentración de colesterol en el plasma, en los cuales se requiere que transcurran varios años antes de poder apreciar diferencias entre el grupo "tratado" y el "no-tratado". Por otra parte, conviene notar que en el estudio llevado a cabo con una dieta suplementada con ácido  $\alpha$ -linolénico no se observó ningún caso de muerte súbita, en contraste con el grupo control, en el cual se contabilizaron 8 casos de muerte por, supuestamente, fibrilación ventricular aguda.

## COMPOSICIÓN DE LA MEMBRANA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina, con el consiguiente incremento en la concentración plasmática de la hormona (hipersulinemia), constituye una situación estrechamente vinculada con distintos tipos de patología como la obesidad (fundamentalmente aquella que cursa con un patrón de distribución abdómino-visceral), la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, ciertos tipos de dislipemia, la diabetes mellitus no-dependiente de insulina, etc..., procesos que aceleran la degeneración de la capa interna de la pared arterial y acaban comprometiendo la circulación en distintos territorios del sistema vascular (básicamente la circulación coronaria, cerebral y renal). Habitualmente, la hiperinsulinemia asociada a la resistencia de la Insulina acaba por provocar una insuficiencia del páncreas endocrino y desemboca en un cuadro más o menos grave de diabetes, situación que comporta un

riesgo tres veces mayor que padecer un infarto de miocardio que el que presenta la población en general (KANNEL et al.).

El músculo esquelético constituye el sistema celular más importante en el control de la hiperglucemia. Habida cuenta de las especiales características de la fibra muscular, en respuesta a la estimulación por la Insulina, y teniendo en consideración la cuantía de la masa muscular (que representa del 35 al 45% de la masa corporal total, en el hombre, y del 25 al 35% de la masa corporal total, en la mujer), no es de extrañar que los cambios o variaciones, inducidos por distintas circunstancias y factores, en la captación y utilización de la glucosa por el músculo esquelético tengan un gran impacto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y sobre los sistemas que regulan la homeostasis de la glucosa.

Los experimentos y observaciones llevados a cabo en animales, así como en humanos, han puesto de manifiesto que tanto la obesidad como la diabetes del adulto muestran un alto grado de correlación con la resistencia a la acción de la Insulina sobre las células del músculo esquelético. Si bien esta pérdida de sensibilidad de la fibra muscular se halla ampliamente documentada y parece un hecho bien establecido, el mecanismo por medio del cual se produce presenta todavía aspectos controvertidos y no totalmente aclarados.

De acuerdo con el denominado ciclo de la glucosa/ácidos grasos, propuesto por RANDLE y colaboradores, y teniendo en cuenta el efecto inhibitor que ejercen los ácidos grasos sobre los

sistemas de almacenamiento de los hidratos de carbono, en forma de glucógeno, por la célula muscular, la ingesta de una dieta rica en grasa daría lugar a una reducción en el metabolismo intracelular de la glucosa y, en consecuencia, a una menor captación de la misma a partir del plasma, todo lo cual reflejaría un fallo en la acción de la Insulina sobre las células "periféricas". Sin embargo, el hecho de que la sensibilidad a la Insulina se afecte en función del tipo de ácido graso presente en la dieta sugiere que la causa de la posible intolerancia a la glucosa debe buscarse en procesos o mecanismos distintos al de la simple competencia en el metabolismo oxidativo.

Una alimentación rica en ácidos grasos saturados da lugar a la presencia de una elevada proporción de ácido palmítico, mirístico,... (ácidos grasos saturados) en los fosfolípidos de las membranas del músculo esquelético y, paralelamente, a un cierto grado de resistencia a la acción de la Insulina. En contraposición, la ingesta de ácidos grasos de la familia omega-3 va seguida de un incremento en la proporción de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA) (derivados pertenecientes a la misma familia) y a un incremento en la sensibilidad de la célula muscular a la Insulina.

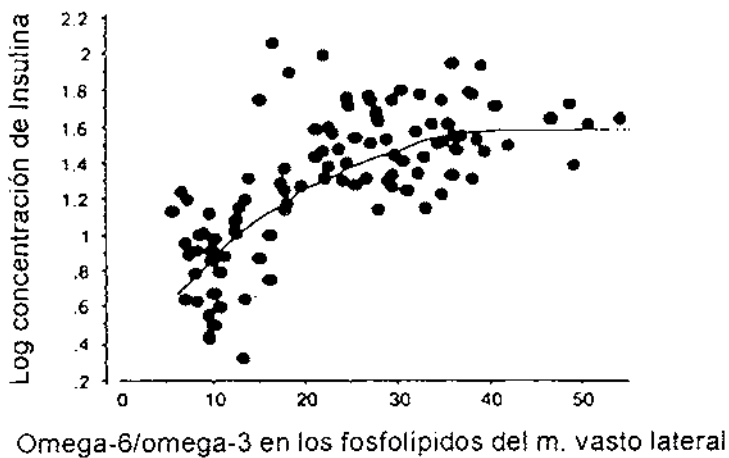
STORLIEN y asociados han extendido a la especie humana las observaciones realizadas, previamente, en los animales de experimentación. Utilizando los niveles de Insulina en plasma, en situación de ayuno, como índice del grado de resistencia a la Insulina, han podido comprobar la existencia de una

correlación inversa entre el grado de instauración de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos de la membrana de las células constituyentes del músculo recto abdominal (en muestras obtenidas, por medio de biopsia, en el transcurso de una intervención quirúrgica en individuos con una glucemia normal) y el grado de resistencia a la Insulina mostrada por el individuo; es decir, cuanto mayor es la proporción de ácidos grasos poli-insaturados, fundamentalmente de los ácidos eicosa-pentaenoico y docosahexaenoico, presentes en la membrana de la célula muscular, mayor es la sensibilidad a la Insulina por parte del correspondiente sujeto (Figura 4).

Desde el punto de vista clínico, cabe mencionar la existencia de datos que indican que los grupos de población que ingieren grandes cantidades de ácidos grasos de la familia omega-3 (presentes en especial abundancia en ciertas microalgas y en el pescado graso), como los Inuit (esquimales) de Groen-

landia o los Indios de Alaska, muestran una incidencia extremadamente baja de diabetes mellitus. Esto mismo permitiría explicar porque los escandinavos se hallen también relativamente protegidos frente a la diabetes del adulto. Por su parte, FESKENS, BOWLES y KOMHOUT, en un estudio llevado a cabo en individuos mayores de 65 años, han comprobado que los sujetos que ingieren pescado de manera regular presentan un menor riesgo de padecer diabetes que aquéllos que lo consumen solo ocasionalmente.

Durante los últimos años, y motivado por las recomendaciones hechas por los expertos en el campo de la prevención del infarto de miocardio y, en general, de la degeneración ateromatosa, se ha incrementado notablemente la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados de la familia omega-6, fundamentalmente de ácido linoleico (presente en especial abundancia en los aceites de girasol, de maíz,...) en detrimento de los, supuestamente más peligrosos, áci-



**Figura 4.** Relación entre el cociente omega-6/omega-3 y resistencia a la Insulina.

dos grasos saturados. Esto ha comportado un cambio sustancial en la proporción en la que los ácidos grasos poli-insaturados, pertenecientes a las dos familias de ácidos grasos esenciales, se hallan presentes en las membranas celulares de la mayor parte de los individuos de los países o sociedades más desarrollados.

Es posible que el porcentaje de ácidos grasos del tipo omega-3 presentes en la membrana de la célula muscular no dependa solamente de su correspondiente ingesta con la dieta sino que esté también condicionada por la actividad de los sistemas enzimáticos que regulan los procesos de elongación y desaturación de los respectivos precur-

sos (ácido linoleico, en la serie omega-6, y ácido  $\alpha$ -linolénico, en la serie omega-3) hasta derivados con un mayor grado de insaturación y un mayor número de átomos de carbono.

En cualquier caso, es interesante señalar que, según datos obtenidos por BAUR y cols, los lactantes alimentados con leche materna muestran un perfil lipídico, en la membrana de la célula muscular, muy similar a la de los adultos que muestran una buena sensibilidad a la Insulina, mientras que los alimentados con leche artificial, con un bajo contenido en ácidos grasos del tipo omega-3, presentan, en cambio, un perfil lipídico típico de los sujetos adultos que muestran resistencia a la Insulina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Storlien LH. Determination of skeletal muscle membrane lipid composition in young children. *J Pediatr Ch Health* 1994: 30 A-2.
2. Biliman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1994: 91 4427-4430.
3. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relationship between Insulin sensitivity and the fatty acid composition of phospholipids in skeletal muscle. *N Eng J Med* 1993: 328 328-244.
4. DeCaterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids *Lipids* 1996: 31 S57-S63.
5. DeLogneril M, Renaud S, Mamelle N, Safen P, Montaud I, Guidollet J, Toubul P, Delaye J. Mediterranean  $\alpha$ -linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994: 143 1454-1459.
6. Feskens EJM, Bowles LH, Kromhout D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 1991: 14 935-941.
7. Goodnight SH, Harris WS, Connor WE, Illingworth DR. Polyunsaturated fatty acids, hypertriglyceridemia and thrombosis *Atherosclerosis* 1982: 2 87.

8. Harris WS, Connor WE, McMurry MS. The comparative reduction of the plasma lipids and lipoproteins by dieteray polyunsaturated fatty acids: salmon oil versus vegetable oil. *Metabolism* 1983: 32 179.
9. Kang JX, Leaf A. Prevention and termination of  $\beta$ -adrenergic agonist induced arrhythmias by free polyunsaturated fatty acids in neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Com* 1995: 208 629-636.
10. Kang JX, Leaf A. The cardiac anti rhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1996: 31 S41-S44.
11. Kang JX, Xiao YF, Leaf A. Free long-chain polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1995: 92 3987-4001.
12. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MD. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986: 112 825-836.
13. Khan BU, Olbrych MT, Parthagarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Polyunsaturated fatty acids are selctive, redox sensitive regulators of VCAM-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1994: 90 I-82 (Abstract 43).
14. McLennan PL, Beywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988: 16 709-717.
15. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS,illingworth DR. The reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in hypertriglyceridemic patients by dietary fish oils. *N Engl J Med* 1985: 312 1210.
16. 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: 1 785-789.
17. Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diab Metab Rev* 1988: 4 623-638.
18. Reig J, Domingo E, Segura R, Tovar JL, Viñallonga M, Borrell M. Rat myocardial tissue lipids and their effect on ventricular electrical activity: influence of dietary lipids. *Cardiovascular Res* 1993: 27 364-370.
19. Shiina T, Terano T, Saito J, Tamura Y, Yoshida S. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid suppress the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1993: 104 95-103.
20. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, O'Connor J, Caterson ID, Cooney GJ, Jenkins AB, Baur LA. Skeletal muscle membrane lipids and Insulin resistance. *Lipids* 1996: 31 S261-S265.
21. Terano T, Shiina T, Yamura Y. Eicosapentaenoic acid suppressed the proliferation of vascular smooth cells through modulation of various steps of growth signals. *Lipids* 1996: 31 S301-S304.