



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO:

Papel diferencial de los ácidos grasos insaturados en
la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y al
desarrollo de diabetes tipo II.

Autor: ELENA PEREZ LESTON

Tutor: María de la Almudena Gómez Hernández

Convocatoria: Julio de 2016

INTRODUCCIÓN:

La resistencia a la insulina es un estado patológico que se caracteriza por una capacidad disminuida de la insulina para llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales. La resistencia a la insulina se relaciona con la obesidad, con un estilo de vida sedentario y es en gran medida responsable de la aparición de diabetes tipo II. Últimamente los estudios sobre la resistencia a la insulina, en vez de centrarse en el metabolismo de los carbohidratos, se están centrando en el estudio del metabolismo de los ácidos grasos teniendo por una lado un papel como promotores principales de esta enfermedad en el caso de los ácidos grasos saturados, y por otro lado un papel protector en el desarrollo de resistencia a la insulina en el caso de los ácidos grasos insaturados y poliinsaturados.

OBJETIVOS

Con este trabajo se pretende realizar una descripción general del papel de los ácidos grasos insaturados como factor de protección en el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo II y obesidad, así como una descripción de estas patologías, sus interrelaciones y una contraposición del papel de los ácidos grasos insaturados y los saturados en el desarrollo de las mismas.

El objetivo principal del trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de los mecanismos por los que los ácidos insaturados actúan como un factor de protección en el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo II y obesidad.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PUBMED y Cochrane Plus. También se obtuvo información de artículos científicos relacionados con los temas desarrollados, páginas web y libros de texto. La información adquirida a través de las diferentes fuentes tendrá como finalidad contribuir a la consecución y desarrollo de los objetivos previamente marcados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ácidos grasos

En general, se ha descrito que los ácidos grasos son biomoléculas compuestas por una larga cadena hidrocarbonada lineal, de diferente longitud o número de átomos de carbono, en cuyo extremo hay un grupo carboxilo ($R-COOH$, R es la cadena hidrocarbonada que identifica al

ácido en particular). Los ácidos grasos y sus derivados pueden mediar eventos celulares críticos, incluyendo la activación y expresión de genes, y la regulación de la señalización celular; un desequilibrio entre su metabolismo y la síntesis o ingesta de los ácidos grasos puede estar relacionado con diversas patologías, incluyendo el síndrome metabólico⁽¹⁾.

Se ha visto que los ácidos grasos según su naturaleza y estructura van a presentar un papel dual en el desarrollo de resistencia a la insulina y la posterior evolución de esta a diabetes tipo II.

Ácidos grasos saturados (SFA)

Son aquellos que no poseen dobles enlaces, presentan la fórmula general R-COOH. Los ácidos grasos saturados más abundantes en nuestra dieta son concretamente C14 (mirístico), C16 (palmítico) y C18 (esteárico).

Elevados niveles de ácidos grasos saturados en plasma causan resistencia a la insulina tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos mediante la producción de varios defectos metabólicos: los ácidos grasos saturados (SFA) inhiben la captación de glucosa inducida por insulina, a nivel del transporte de glucosa o inhibiendo la fosforilación; inhiben la síntesis de glucógeno estimulada por insulina; e inhiben también la oxidación de la glucosa estimulada por la insulina⁽²⁾.

Además de inducir resistencia a la insulina por la producción de defectos metabólicos, los elevados niveles de ácidos grasos saturados en plasma pueden inducir inflamación, existiendo varios mecanismos que inducen la resistencia a la insulina y la inflamación: activación de la proteína quinasa C θ mediada por diacilglicerol; y activación de receptores TLR. Los dos mecanismos llevan a la activación del factor nuclear de transcripción NF- κ B, el cual está asociado a la disminución de la acción de la insulina en el músculo esquelético inducida por ácidos grasos. Una vez activado, NF- κ B regula la expresión de múltiples mediadores de inflamación, incluidos IL-6, TNF- α y otros factores implicados en alteraciones metabólicas. Existe una fuerte correlación entre IL-6 y la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 estando los niveles de IL-6 en plasma incrementados en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2. Además, NF- κ B también regula la expresión de genes implicados en el proceso temprano y tardío de aterosclerosis y su inestabilidad. NF- κ B también puede estar implicado en la activación de JNK 1/2 y la inducción de resistencia a la insulina en varios tejidos⁽³⁾.

Ácidos grasos insaturados

Dentro de los ácidos grasos insaturados encontramos los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), que poseen un doble enlace; y los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), que poseen dos o más dobles enlaces.

El ácido graso monoinsaturado más abundante en la dieta occidental es el ácido oleico (C18:1n-9), y los ácidos grasos poliinsaturados mas abundantes en nuestra dieta van a ser el ácido linoleico (C18:2n-6), el ácido alfa-linolénico (C18:3n-3), y dependiendo de la ingesta de animales marinos, se incluye una proporción variable pero relativamente baja de PUFA de cadena larga tales como AA, EPA, DPA y DHA.

Los MUFAs como el ácido oleico mejoran el perfil lipídico (aumentan HDL y disminuyen LDL), mantienen el equilibrio del peso corporal, y previenen la disfunción mitocondrial, la resistencia a la insulina y la señalización inflamatoria en células neuronales y músculo esquelético inducida por FFAs como el palmitato⁽³⁾. Además, presenta otros efectos beneficiosos como la prevención de cálculos biliares y el retraso del cáncer de mama ⁽⁴⁾.

Los PUFAs como los ácidos omega 3 presentan un papel protector frente a la inflamación endotelial ya que se ha demostrado que el DHA (ácido docosahexaenoico) reduce la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y la molécula de adhesión de células endoteliales-1 (ELAM-1/E-selectina), en la superficie de las células endoteliales, Otro mecanismo de acción de los ácidos grasos omega 3, sobre la inflamación, es que reducen la producción de moléculas del tipo del leucotrieno B4 e inhiben la expresión del factor de transcripción NF-κB⁽⁵⁾. Pero aunque los PUFA omega-3 en diabéticos de tipo 2 disminuyen los niveles de triglicéridos y VDL también pueden aumentar los niveles de LDL y no presentan un efecto estadísticamente significativo en el control de la glucemia⁽⁶⁾. Además, existen estudios que no han encontrado ninguna asociación entre el consumo de omega-3 en la dieta y el desarrollo de síndrome metabólico ⁽⁷⁾.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se caracteriza por una capacidad disminuida de la insulina para llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales. Suele preceder a situaciones claramente patológicas como la diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico y está asociada a circunstancias como el sobrepeso o la obesidad. También cabría señalar otras circunstancias como son la edad, la gestación y el ovario poliquístico, donde la resistencia a insulina que juegan un papel importante⁽⁸⁾.

Inicialmente, cuando se da la resistencia a la insulina, el organismo genera mecanismos compensatorios de manera que aumenta la actividad secretora de las células beta pancreáticas produciéndose una hipersecreción de insulina que compense la resistencia del organismo a la misma y estableciéndose un periodo que podríamos denominar como prediabético, en el que a pesar de la resistencia a la insulina la glucemia se mantiene bajo control. Esta situación se va a mantener hasta que finalmente las células beta claudican y no son capaces de mantener la hipersecreción de insulina por más tiempo. Comienzan a deteriorarse disminuyendo la secreción de insulina y progresando la resistencia a la insulina a diabetes tipo II.

Aunque la definición de resistencia a la insulina había versado siempre en términos del metabolismo de la glucosa, en la última década se ha visto un cambio desde el punto de vista “glucocéntrico” tradicional hacia un nuevo punto de vista más “lipocéntrico”. Así, se ha propuesto que la acumulación ectópica de lípidos está involucrada en la aparición de la resistencia a la insulina en músculo, hígado y célula β . Esta teoría se ha llamado como la teoría de la lipotoxicidad. La acumulación de lípidos en los miocitos y los hepatocitos está fuertemente correlacionada con la resistencia a la insulina en diabéticos, parientes no diabéticos de pacientes de diabetes de tipo 2, individuos con intolerancia a la glucosa e individuos obesos. Por lo tanto, parece que la desregulación del metabolismo de los lípidos juega un papel fundamental en la aparición de la resistencia a la insulina⁽⁹⁾.

Vías de señalización de la insulina

Los efectos de la insulina en el transporte de glucosa y otros eventos metabólicos están mediados por cascadas de señales intracelulares

- **Vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas).** La insulina activa la vía de las MAPKs a través de dos mecanismos:

- La activación del IR promueve la asociación de la proteína Shc, que une al complejo Grb2/SOS; SOS activa a Ras, que inicia el encendido de la cascada de las MAPKs. GTP-Ras une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de MEK y de las ERK1/2.
- Vía alternativa independiente de Shc pero dependiente de la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS) por la que la insulina es capaz de activar a las MAPKs. En ésta, una vez activo IRS, une al complejo Grb2/SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que para Shc⁽¹⁰⁾.

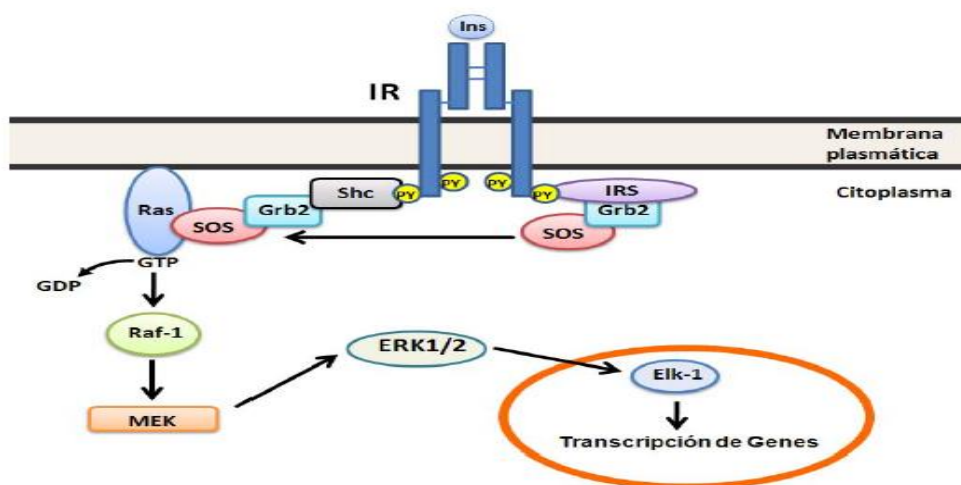


Figura 1: vía MAPKs ⁽¹⁰⁾

Las MAP cinasas tienen una amplia gama de sustratos potenciales, incluyendo factores de transcripción y otras cinasas, que participan principalmente en la regulación de la expresión genética en tejidos sensibles a la insulina.

- **Vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K).** Principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos:
 - El IR activo y autofosforilado, activa a IRS, en concreto a IRS-1, que es el que está involucrado en el transporte de glucosa a las células. Una vez activo, se convierte en sitio de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K.
 - La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 activa p110, que se encuentra próximo a la membrana plasmática y tiene acceso a su sustrato PI-(4,5)-P₂, que es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI-(3,4,5)-P₃. PIP₃ sirve como sitio de unión para

cinasas de serina (Ser) como piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK1) y Akt o proteína quinasa B (PKB).

- Akt queda activada al ser fosforilada por PDK2 y PDK1. Regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de la fosforilación (activación-inactivación) de diferentes sustratos, destacando:
 - Enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) inactivada (inhibida), que en su forma activa inhibe a la glucógeno sintasa (GS). La GS está activa y produce un aumento en la síntesis de glucógeno.
 - FOXO inactivado (inhibido), dándose un incremento de la adipogénesis; caspasa 9 inactivada (inhibida), con disminución de la apoptosis.
 - Cinasa mTOR activada, dándose un incremento de la síntesis de proteínas⁽¹⁰⁾.

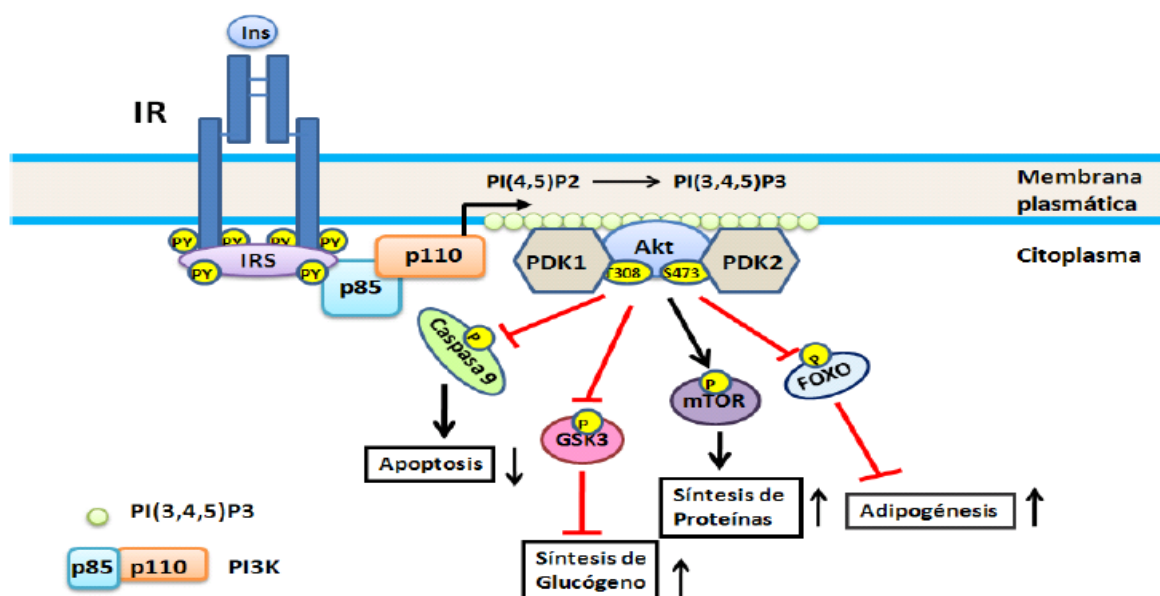


Figura 2: Activación de la vía de la PI3K/Akt por la insulina⁽¹⁰⁾

- **Regulación del transporte de glucosa** en células adiposas y musculares por la insulina, que conlleva la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática. Destacan 3 mecanismos :
 - I) Vía previa activación de PI3K-Akt. La proteína AS160 no fosforilada y activa inhibe a las proteínas G pequeñas Rab, con lo que se inhibe la exocitosis basal del transportador. Cuando AS160 es fosforilada por Akt se inhibe, por lo que aumenta el tráfico de Rab-GTP (activada), y se produce la translocación de GLUT 4 a la membrana.

II) Vía independiente de PI3K-Akt (en adipocitos). La unión de insulina a su receptor activa la proteína G pequeña TC10 vía el complejo APS/CAP/Cbl. TC10 participa en la activación de las proteínas quinasas C (PKCs)- λ/ξ que producen la translocación de GLUT4.

III) Vía combinada. En la membrana plasmática PI3K transforma PIP2 en PIP3. PIP3 une la cinasa PDK1, que induce la fosforilación de las PKCs- λ/ξ , con la consecuente translocación de GLUT4⁽¹⁰⁾.

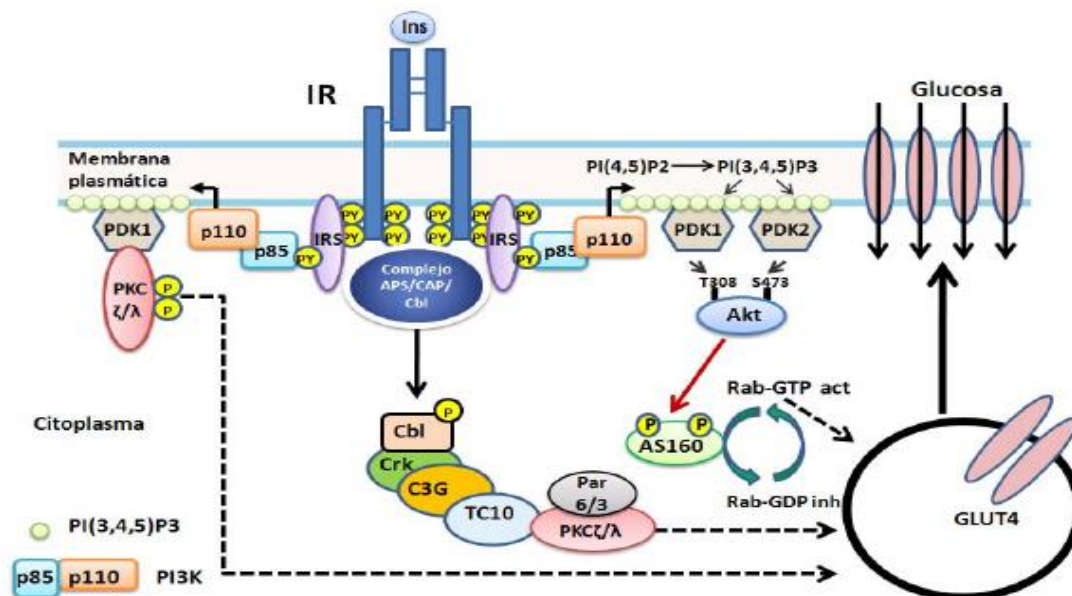


Figura 3: Regulación del transporte de glucosa por la insulina ⁽¹⁰⁾

Mecanismos de regulación de la señal de insulina

- Endocitosis: el complejo insulina receptor es internalizado por la célula degradándose en endosomas y siendo reciclado posteriormente.
- Regulación por fosfatasa que desfosforilan residuos de Tyr (PTPs) del IR como PTP-1B, y otras fosfatasa que desfosforilan productos de la activación del PI3K como puede ser el PIP3.
- Fosforilación en residuos de Ser/Thr de las proteínas IRS por medio de de Ser/Thr quinasas lo cual puede inducir la disociación de los IRSs del receptor de la insulina, dificultar o disminuir su fosforilación en tirosinas, separarlos de los complejos intercelulares que los mantienen en la proximidad del receptor de la insulina o inducir su degradación. Van a actuar como Ser/Thr quinasas la proteína mTOR, la la PKC ζ . Otra quinasa involucrada en este proceso es la IKK β . Esta quinasa es parte del complejo IKK que fosforila al inhibidor del NF- κ B, el I κ B. Esta fosforilación provoca

la degradación del I κ B, permitiendo la translocación del NF- κ B al núcleo regulando la expresión de múltiples mediadores de inflamación, incluidos IL-6, TNF- α . Además IKK β puede fosforilar directamente a IRS. Otra quinasa que participa en la desensibilización de la señal de la insulina es la JNK (*c-Jun-N-terminal kinase*), que se activa por insulina y fosforila a IRS⁽⁹⁾.

Mecanismos de desregulación del control de la señal de la insulina

Bajo ciertas circunstancias, fisiológicas o patológicas, ya sea por una fosforilación desregulada en residuos de serina o treonina del IRS-1 que interfieren con la fosforilación en tirosinas, o por una desregulada desfosforilación de estos residuos de tirosina, la cascada de señalización de la insulina puede verse afectada y no transducir la señal adecuadamente, conduciendo a un estado de resistencia a la insulina ⁽⁹⁾. Algunas de estas circunstancias o factores van a ser:

- TNF α (*tumor necrosis factor α*): TNF α es capaz de inducir la activación de la producción de ceramidas, que pueden activar la PKC ζ y con ello el IKK β . El TNF α puede activar también a JNK, que fosforila IRS-1 desacoplándolo del receptor de la insulina. El TNF α es producido por los adipocitos, y su expresión se encuentra aumentada a nivel de mRNA y proteína en la mayoría de los modelos animales de obesidad y en humanos obesos ⁽¹¹⁾.
- El estrés oxidativo se manifiesta por un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), consecuencia de un desequilibrio entre los sistemas que las producen como la actividad mitocondrial o la NADPH oxidasa (NOX) y los sistemas que las eliminan como superóxido dismutasa o catalasa. Las ROS, además de alterar una gran variedad de estructuras celulares debido a su reactividad química también inducen respuestas inflamatorias y se han relacionado con resistencia a insulina y la diabetes. Entre las causas que pueden generar estrés oxidativo cabe citar la hiperglucemia o niveles altos de ácidos grasos, circunstancias asociadas a dietas hipercalóricas. Además, el estrés oxidativo activa vías de señalización como JNK y IKK β /NF- κ B, p38 MAPK o PKC δ , que modulan de forma negativa la vía de señalización de insulina ⁽¹²⁾.
- Ácidos grasos: los ácidos grasos y el estrés celular también son capaces de producir la desregulación del control de la señal de la insulina a través de diferentes mecanismos sobre los que profundizaremos a continuación.

Resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos saturados

Existen diversos estudios que han demostrado que los ácidos grasos saturados como el palmitato inducen resistencia a la insulina.

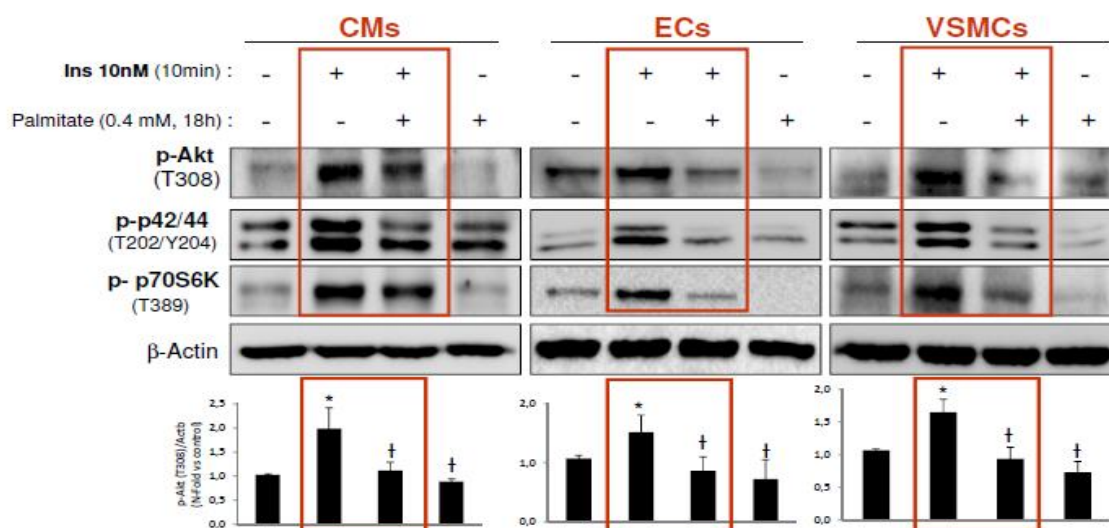


Figura 4: efectos del palmitato sobre la acción de la insulina en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs)⁽⁴⁾.

En la figura 4⁽⁴⁾ podemos observar mediante la técnica Western blot cómo el palmitato va a inducir un estado de resistencia a la insulina en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs), ya que en todas las líneas celulares se observa una marcada disminución del AKT fosforilado (p-AKT) que nos indica que existe una disminución de los efectos de la insulina por alguna interferencia o desregulación en la cascada de señalización de la insulina provocada por el palmitato.

Mecanismos de inducción de resistencia a la insulina por parte de los ácidos grasos saturados

Parece ser que las especies que interfieren en la acción de la insulina van a ser especies derivadas de los ácidos grasos como los aciles-CoA de cadena larga (LACoA), las ceramidas y el diacilglicerol (DAG)⁽⁹⁾. La acumulación de estas especies derivadas de ácidos grasos como el DAG está directamente correlacionada con la presencia de ácidos grasos saturados (SFA), siendo la acumulación de estas especies un nexo de unión a nivel molecular entre el incremento de ácidos grasos saturados (SFA) y la inducción de resistencia a la insulina^{(13),(14)}. Los mecanismos por los que se va a producir una resistencia a la insulina son los siguientes:

- El DAG es un segundo mensajero importante involucrado en la señalización intracelular y ejerce sus acciones nocivas en la señalización de la insulina a través de la activación de PKCs, más concretamente a través de la PKC θ ⁽¹⁵⁾. Además, se ha demostrado que ratones transgénicos con una inactivación de la PKC θ están protegidos contra la

resistencia a la insulina inducida por lípidos⁽¹⁶⁾. La PKC θ es una serina quinasa que sería la responsable de la fosforilación en serinas del IRS-1 interfiriendo con su capacidad para reclutar y activar a la PI3K lo que tiene como consecuencia una pérdida del estímulo para la translocación de GLUT 4 a la membrana plasmática y con ello una menor captación de glucosa en respuesta a la insulina. Además la PKC θ pueden activar también la quinasa IKK β que también va a contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina⁽⁹⁾.

- Los ácidos grasos saturados y subespecies derivadas pueden activar la PKC α que activa a miembros de la familia de las MAPKs para fosforilar a IRS-1 en residuos de serina, pudiendo inhibir esta fosforilación la señalización de insulina, induciendo resistencia a la misma.
- La ceramida y su análogo, la C2-ceramida, inhiben directamente la fosforilación y activación de la Akt/PKB en músculo y adipocitos⁽¹⁷⁾ reduciendo la translocación de GLUT 4 a la membrana y con lo cual el transporte de glucosa. Además, la ceramida inhibe también la síntesis de glucógeno en respuesta a insulina en células en cultivo tratadas con palmitato⁽¹⁸⁾, sugiriendo que un aporte excesivo de palmitato conlleva a la acumulación de ceramidas y esto provoca la pérdida de sensibilidad a la insulina. La ceramida puede ejercer estas acciones mediante varios mecanismos. Una posible vía es la que involucra a la proteína CAPK (*ceramideactivated protein kinase*) que activa la vía ras-MAPK inhibiendo la Akt/PKB, o activando varias PKCs como la PKC ζ , que también inhibe la Akt/PKB. Otra posible vía es en la que interviene la proteína fosfatasa activada por ceramida o CAPP, un miembro de la familia de las proteínas fosfatasas 2A (PP2A). La ceramida es capaz de activar la CAPP e inhibir la Akt/PKB mediante su desfosforilación⁽⁹⁾.
- Los ácidos grasos pueden producir también la activación de la quinasa IKK β a través de la activación de PKC θ y PKC ζ que como ya mencionamos anteriormente puede fosforilar directamente a IRS inhibiendo la señalización de insulina e induciendo así resistencia a la misma. Además IKK β es parte del complejo IKK que fosforila al inhibidor del NF- κ B, el I κ B. El I κ B al ser fosforilado se degrada y permite la translocación del NF- κ B al núcleo regulando la expresión de múltiples mediadores de inflamación.

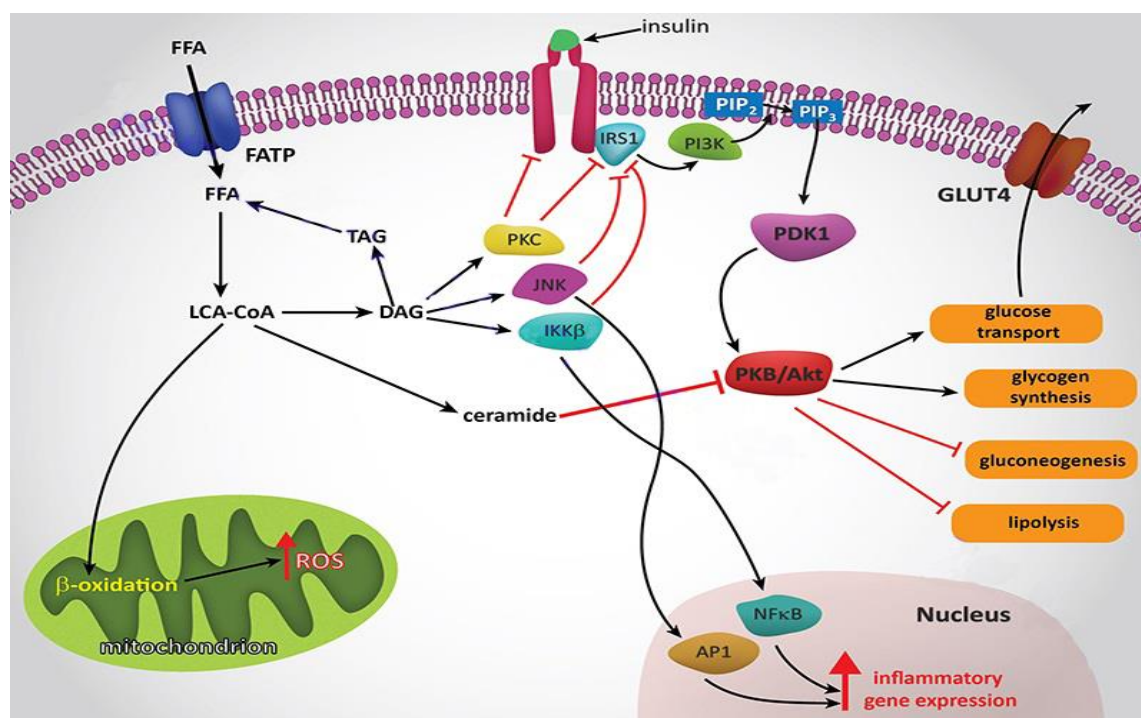


Figura 5 resumen de todas las acciones llevadas a cabo por los ácidos grasos saturados sobre la cascada de señal de la insulina ⁽¹⁹⁾.

Ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) y su papel en la resistencia a la insulina

Existen diversos estudios que han demostrado que los ácidos grasos monoinsaturados como el oleato no inducen resistencia a la insulina.

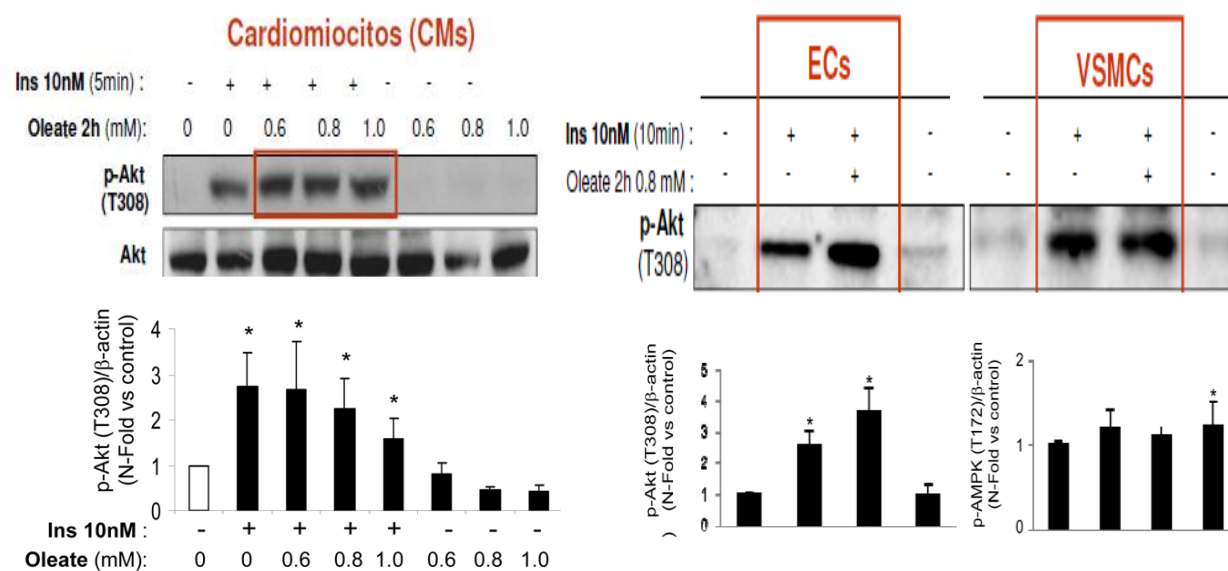


Figura 6. Análisis Western blot de la fosforilación de Akt para determinar los efectos del oleato en la acción de la insulina en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs) ⁽³⁾

Como se observa en la figura 6⁽³⁾, el oleato, al contrario que ocurría con el palmitato, no induce resistencia a la insulina en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs), ya que en todas las líneas celulares no se observa una marcada disminución del AKT fosforilado (p-AKT), lo que nos indica que no existe una disminución de los efectos de la insulina por alguna interferencia o desregulación en la cascada de señalización de la insulina provocada por el oleato.

Papel protector de los ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) en la inducción de resistencia a la insulina producida por palmitato y TNF α .

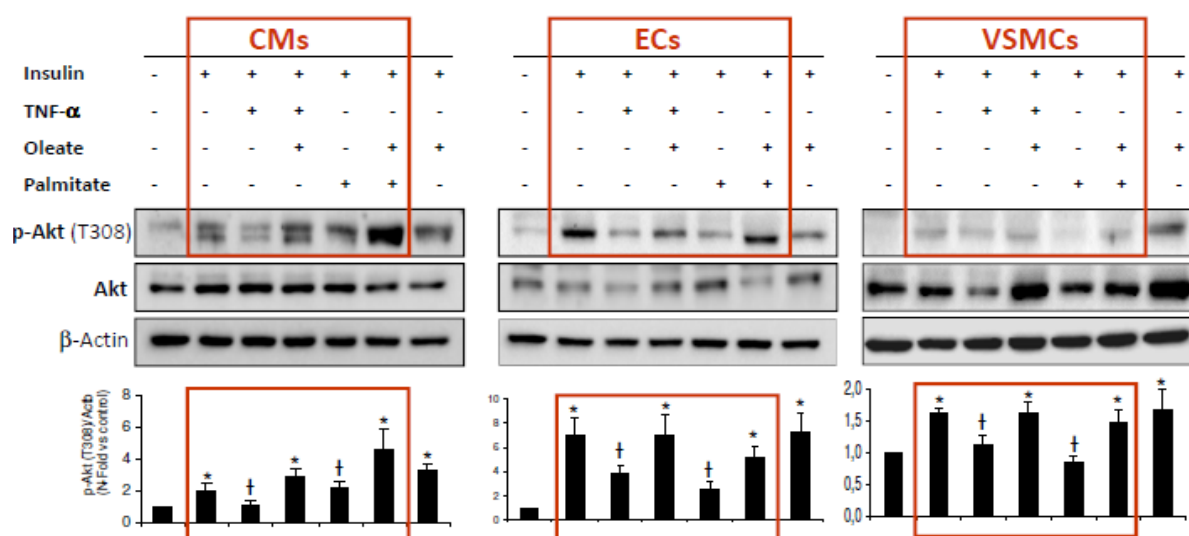


Figura 7. Análisis por Western blot de la fosforilación de Akt inducida por insulina en presencia o ausencia de palmitato, TNF y oleato en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs) ⁽⁴⁾.

En la figura 7 se observa cómo en presencia de oleato se revierte la disminución del Akt fosforilado inducida por TNF- α y palmitato en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs). Lo que indica que el oleato previene la desregulación en la señalización de insulina provocada tanto por el TNF- α como por el palmitato.

Como vimos anteriormente, los ácidos grasos y el TNF- α producían la desregulación de la señalización de la insulina y por lo tanto el desarrollo de resistencia a la misma mediante varios mecanismos. El TNF- α podía inducir la activación de la producción de ceramidas, que pueden activar la PKC ζ y, con ello, el IKK β . Además, dicho factor podía activar también a

JNK, siendo tanto JNK como IKKB quinasas que fosforilan a IRS-1 en residuos de serina, inhibiendo la señalización de insulina e induciendo así resistencia a la misma. Por lo que cabría esperar que el mecanismo protector del oleato en la inducción de resistencia a la insulina por parte de ácidos grasos saturados y el TNF- α pase por evitar la activación de estas quinasas y por lo tanto de la fosforilación en residuos de serina del IRS-1. Vamos a analizar qué papel tiene el oleato en la activación de estas quinasas desreguladoras de la acción de la insulina.

Papel del oleato en la activación de JNK1/2 por TNF- α y palmitato

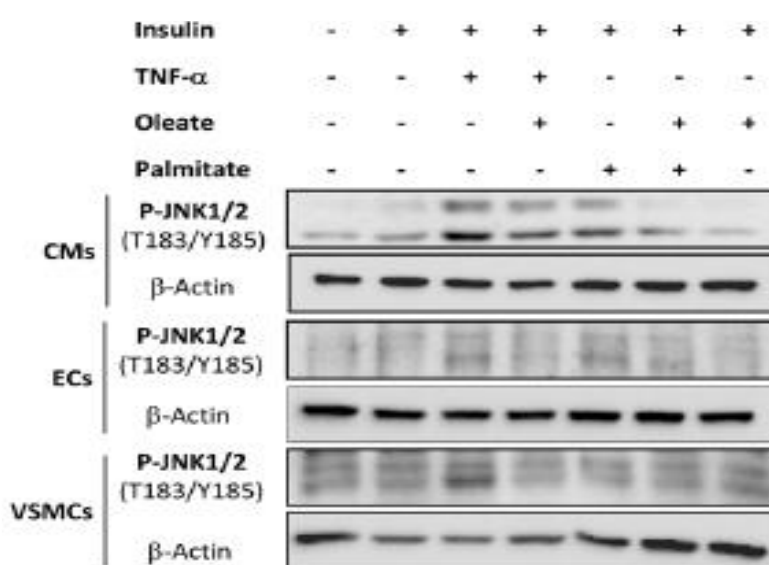


Figura 8. Modulación de la vía JNK 1/2 por oleato. Análisis western blot del JNK1/2 fosforilado en cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células de músculo liso vascular (VSMCs)⁽³⁾.

El palmitato y el TNF- α activan la vía de las JNK en las tres líneas celulares. Sin embargo el tratamiento con oleato disminuye sustancialmente la activación de JNK1/2 en presencia de palmitato y TNF- α ⁽³⁾. Constituyéndose la disminución de la activación de JNK1/2 como uno de los mecanismos por el cual el oleato previene la inducción de la resistencia a la insulina inducida por palmitato y TNF- α ya que esta disminución de la activación de la vía de las JNK va a traducirse en una menor fosforilación de residuos de serina del IRS-1, manteniéndose la fosforilación en residuos de tirosina del IRS y favoreciéndose así la activación de la vía IP3K y un normal funcionamiento de las vías de señalización de la insulina.

Papel del oleato en la activación de IKK β por TNF α y palmitato

Ya vimos anteriormente cómo TNF- α y palmitato inducían la activación de IKK β y cómo este puede fosforilar directamente a IRS inhibiendo la señalización de insulina e induciendo así resistencia a la misma, y además puede fosforilar al inhibidor del NF- κ B, el I κ B. El I κ B al ser fosforilado se degrada y permite la translocación del NF- κ B al núcleo, regulando la expresión de múltiples mediadores de inflamación.

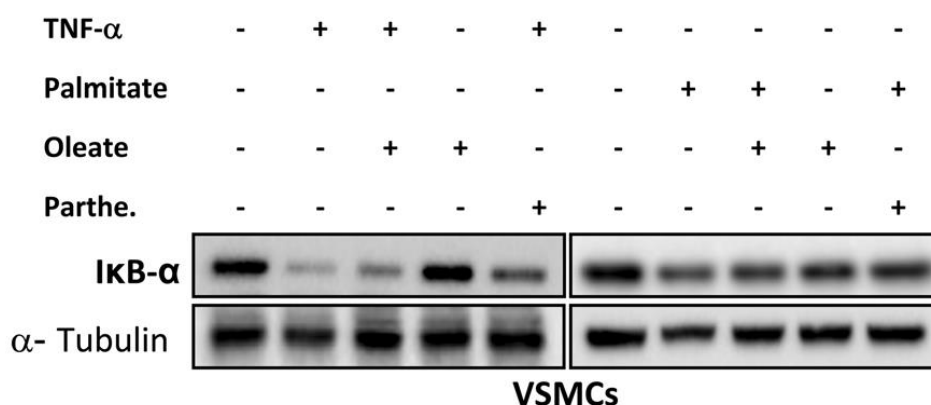


Figura 9. Efectos del TNF- α , palmitato y oleato en los niveles de I κ B- α en células de músculo liso vascular (VSMCs)⁽³⁾.

En la figura 9, se determinan de forma indirecta los niveles de activación de IKK β en presencia de palmitato y TNF mediante la medición por Western blot de los niveles I κ B- α , que serán inversamente proporcionales a los de IKK β , ya que este induce la degradación de I κ B- α . Por lo tanto, a mayor nivel de activación de IKK β , menor será la concentración de I κ B- α . También se determinan los niveles de α -tubulina, que es un producto de la degradación de IKK β y por lo tanto sus niveles estarán directamente correlacionados con el nivel de activación de IKK β .

Tanto TNF- α como palmitato activan IKK β el cual induce la degradación de I κ B- α que al dejar de ejercer su papel inhibidor de NF- κ B provoca la activación del mismo y su translocación al núcleo regulando la expresión de múltiples mediadores de inflamación. Sin embargo, el oleato se ha visto que disminuye la activación de IKK β por parte del TNF- α y del palmitato constituyéndose como otro mecanismo protector de la inducción de resistencia a la insulina por parte del TNF- α y del palmitato.

También se ha comprobado que el partenolide previene la degradación I κ B- α y por lo tanto la activación y translocación de NF- κ B al núcleo, previniendo así la resistencia a la insulina inducida por parte del TNF- α y del palmitato⁽³⁾.

Papel del oleato en la fosforilación de residuos de tirosina y de serina del IRS-1

Mientras que los ácidos grasos saturados como el palmitato y el TNF- α inducen la activación de quinasas como la JNK e IKK β que fosforilan residuos de serina del IRS-1, induciendo una desregulación de la señalización de la insulina y por lo tanto resistencia a la misma, los ácidos grasos monoinsaturados como el oleico no solo no van a inducir la activación de estas quinasas si no que como ya hemos comprobado previenen la inducción de estas quinasas por parte del TNF- α y del palmitato de manera que reduce la fosforilación de residuos de serina en IRS-1 y normaliza la fosforilación de residuos de tirosina en IRS-1. De esta forma, favorece la normal actividad de la insulina y previene la aparición de resistencia a la misma como se puede observar en la figura 10.

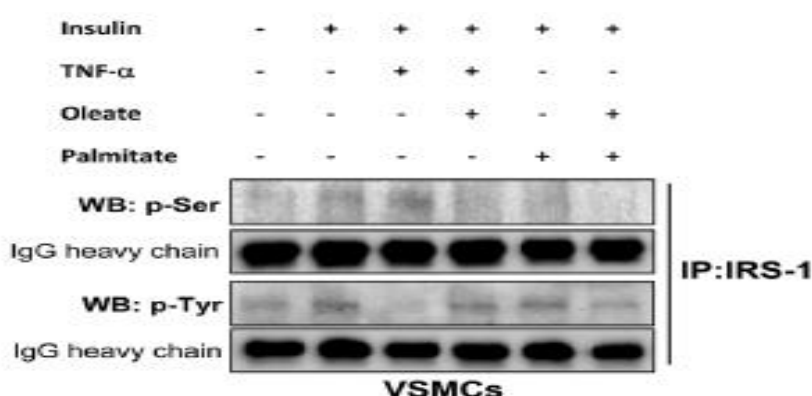


Figura 10. Efectos del oleato en las fosforilación de residuos de serina y tirosina en IRS-1 de células de músculo liso vascular (VSMCs)⁽³⁾.

Dieta mediterránea y prevención de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo II

Hay pruebas sólidas que sugieren que una dieta como la mediterránea, rica en fibras y en carbohidratos con un índice glucémico bajo, con una alta proporción de grasas vegetales ricas en ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) como el ácido oleico respecto de las animales (ricas en ácidos grasos saturados) podría contribuir a prevenir la diabetes⁽²⁰⁾.

Obesidad y resistencia a la insulina

La obesidad se considera como un factor de riesgo para desarrollar resistencia a insulina. El aumento del tejido adiposo se ha relacionado con el aumento de la producción de citoquinas

proinflamatorias, que junto a los ácidos grasos, parecen ser los responsables del desarrollo de la resistencia a insulina. Así, la mayor o menor expansibilidad o capacidad del tejido adiposo para almacenar lípidos también parece jugar un papel importante en el desarrollo de la resistencia a insulina ya que la superación de esta capacidad, variable en cada caso, sería la causa del escape de lípidos a otros tejidos donde podrían interferir con la señal de insulina⁽⁸⁾. Ha quedado demostrado que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad pueden causar hipoxia, y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés de retículo endoplasmático y la inflamación. Aunque estas respuestas se han estudiado en muchas ocasiones de forma independiente, cada vez son más los datos que las interrelacionan. En relación a la inflamación se ha descrito que la expansión del tejido adiposo no solo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio. Estos últimos serían los responsables de la expresión de la mayoría de las citoquinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo y de las moléculas implicadas en el reclutamiento de más macrófagos en el tejido, estableciéndose un círculo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias⁽⁸⁾.

Los mecanismos moleculares que explican la acción inhibitoria de las citoquinas proinflamatorias serían los que hemos visto anteriormente con el $\text{TNF}\alpha$ estimulando fosforilación de residuos de serina de IRS-1 mediante JNK e $\text{IKK}\beta$ inhibiendo de esta forma la vía de señalización de la insulina.

También se ha visto que los ácidos grasos libres también podrían contribuir a la inhibición de la señal de insulina activando los *Toll like receptors (TLR)* que activarían vías de señalización como JNK o $\text{IKK}\beta$ y éstas a su vez interferirían con la señal de insulina como ya hemos visto⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES

La principal conclusión es que los ácidos grasos tanto los saturados (SFA) como los insaturados, especialmente los monoinsaturados (MUFAs), juegan un papel fundamental y determinante en el desarrollo y la prevención de resistencia a la insulina.

Por un lado los ácidos grasos saturados (SFA) se constituyen como uno de los promotores fundamentales junto con el estrés celular y la inflamación con los que además guardan una estrecha relación del desarrollo de resistencia a la insulina. Los principales mecanismos por los que los ácidos grasos van a provocar esta resistencia a la insulina es por la activación de

distintas quinasas como la JNK, IKK β , PKC θ , que a su vez van a fosforilar a IRS en residuos de serina desregulando el normal funcionamiento de la señalización de insulina e induciendo resistencia a la insulina que puede evolucionar posteriormente a diabetes tipo II. Este punto ya sería suficiente para desaconsejar un consumo excesivo de ácidos grasos saturados pero es que, además, y aunque en este trabajo no se haya hablado de ello (ya que se centra en el papel diferencial de los ácidos grasos en el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo II) los ácidos grasos saturados tienen un estrecha relación con la obesidad, la inflamación y el desarrollo aterosclerótico y todas estas patologías están estrechamente relacionadas con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), que constituyen la primera causa de muerte en países desarrollados. Un consumo excesivo de ácidos grasos saturados constituye un factor muy nocivo para organismo y favorece el desarrollo de multitud de patologías.

Como contrapunto a los ácidos grasos saturados, están los ácidos grasos insaturados, entre los que por un lado tenemos los poliinsaturados (PUFAs) que van a mejorar el perfil lipídico y un papel protector frente a la inflamación; y, por otro lado, los ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) como el ácido oleico, que también va a prevenir la inflamación y el desarrollo del proceso aterosclerótico. Y además, va a proteger al organismo de la inducción de resistencia a la insulina producida por ácidos grasos saturados como el palmítico y el TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias como el IL-6, ya que el ácido oleico previene la activación de las quinasas que ellos activaban, como la JNK o la IKK β . Al prevenir la activación de estas quinasas, se impide por tanto que estas fosforilen residuos de serina del IRS-1 desregulando la señalización de la insulina y evitando así un estado de resistencia a la insulina.

Debido a todo ello es importante llevar a cabo una concienciación de la importancia de que la dieta mantenga un perfil lipídico equilibrado, con un buen aporte de ácidos grasos insaturados y con una restricción de ácidos grasos saturados como ocurre en la dieta mediterránea. Esto serviría para prevenir el desarrollo de resistencia a la insulina y la posterior evolución de esta a diabetes tipo II.

Sin embargo, parece ser que la tendencia es la contraria y, en vez de una mayor implantación de la dieta mediterránea, se produce el fenómeno contrario. Los hábitos alimenticios sanos tradicionales se están perdiendo, dando lugar a un aumento del consumo de productos ricos en grasas y densos en calorías que aumentan el riesgo de padecer diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liliana Perdomo. Tesis doctoral. Importancia fisiopatológica de las isoformas del receptor de la insulina en el proceso aterosclerótico: mecanismos de protección mediados por UCP-2 y el ácido oleico. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2014.
2. Boden, G., 2001. Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance. *Endocrine practice: oficial journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 7(1), pp.44-51.
3. Perdomo L, Beneit N, Otero YF, Escribano Ó, Díaz-Castroverde S, Gómez-Hernández A, Benito M. Protective role of oleic acid against cardiovascular insulin resistance and in the early and late cellular atherosclerotic process. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:75.
4. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Beneit N, Otero YF, Díaz-Castroverde S, Escribano O, Benito M. Papel Diferencial del Palmitato y Oleato sobre la Resistencia a la Insulina en Células Cardiovasculares. Pamplona: 2014.
5. GarcíaRíos A, Meneses ME, Pérez Martínez P, Pérez Jiménez F. Omega-3 y enfermedad cardiovascular: más allá de los factores de riesgo. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria [Internet]*. 2009. [Citado el 3 de Jun. de 2006];29(1):4-16 (5)
6. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
7. Lai YH, Petrone AB, Pankow JS, Arnett DK, North KE, Ellison RC, Hunt SC, Djoussé L. Association of dietary omega-3 fatty acids with prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. [Internet]. 2013, Dic. [Citado el 3 de Jun. de 2016].
8. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*. 2011.
9. David Sebastian M. Resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos en células de músculo esquelético L6E9: papel de la Carintia palmitoiltransferasa i (cpt i). Barcelona: Universidad de Barcelona; 2006.
10. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Av. IPN #2508, San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, México, D.F. *REB* 27(1): 9-18, 2008.
11. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994, 35:777-784 (11)

12. Serrano Rios M, Cascales Angosto M. Segundo curso avanzado sobre la obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2015. Resistencia de la insulina, inflamación y obesidad; 374-403.
13. Montell E, Turini M, Marotta M, Roberts M, Noé V, Ciudad CJ, Macé K, Gómez-Foix AM. DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, 280:E229-E237.
14. Turinsky J, O'Sullivan DM, Bayly BP. 1,2-diacylglycerol and ceramide levels in insulin-resistant tissues of the rat in vivo. *J Biol Chem* 1990, 265:16880-16885.
15. Schmitz-Peiffer C, Browne CL, Oakes ND, Kraegen EW, Biden TJ. Alterations in the expression and celular localization of protein kinase C isozymes epsilon and theta are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high-fat-fed rat. *Diabetes* 1997, 46:169-178.
16. Kim JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ, Albrecht B, Higashimori T, Kim DW, Liu ZX, Soos TJ, Cline GW, O'Brien WR, Littman DR, Shulman GI. PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2004, 114:823-827.
17. Summers SA, Garza LA, Zhou H, Birnbaum MJ. Regulation of insulin-stimulated glucose transporter GLUT 4 translocation and Akt kinase activity by ceramide. *Mol Cell Biol* 1998.
18. Schmitz-Peiffer C, Craig DL, Biden TJ. Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate. *J Biol Chem.* 1999.
19. Introducción a las Actividades de Insulina. [Internet]. Disponible desde: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/insulin-sp.php>
20. Konner AC, Bruning JC. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;22:16-23.
21. Riccardi G. Dieta mediterránea y prevención de la diabetes: *Diabetes Voice*. 2005 Sep; 50 (3): pp. 18-20.