

# LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6: NUTRICIÓN, BIOQUÍMICA Y SALUD\*

Martha Coronado Herrera<sup>1</sup>, Salvador Vega y León<sup>1</sup>, Rey Gutiérrez Tolentino<sup>1</sup>,  
Beatriz García Fernández<sup>2</sup> y Gilberto Díaz González<sup>1</sup>

## RESUMEN

Los ácidos grasos omega-3:  $\alpha$ -linolénico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) y omega-6: linoleico y araquidónico pueden formar parte de los triacilglicérols que se consumen a través de la dieta. Sin embargo, si no se ingieren (EPA y DHA) pueden sintetizarse a través de reacciones bioquímicas ya conocidas. Los ácidos omega-3 y omega-6 forman parte de las membranas de la célula y por eso influyen en su permeabilidad. El DHA contribuye en la función sináptica, su bajo contenido en las membranas de las neuronas, propicia descenso de la transmisión de impulsos nerviosos. Usando modelos animales se ha podido demostrar que la ausencia de ácidos omega-3 está asociada a procesos inflamatorios diversos y al desarrollo precario de neuronas en pacientes humanos con depresión. Se reconocen también efectos benéficos de los ácidos omega-3 sobre enfermedades cardiovasculares como hipertensión o isquemia. En este trabajo se revisan aspectos bioquímicos estructurales, de regulación y en relación con la salud, involucrados con estos componentes lipídicos cuyo estudio en la actualidad ha cobrado relevancia.

**PALABRAS CLAVE:** Ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, nutrición, bioquímica, salud.

## INTRODUCCIÓN

Desde 1929 George y Mildred Burr descubrieron los ácidos grasos indispensables. En principio, experimentaron con animales y más tarde demostraron que la falta de estos ácidos grasos en la dieta produce alteraciones en la salud humana. Además de

problemas externos (resequedad de la piel y descamación), también hay daño a los órganos internos y progresión hasta la muerte.

Después, en 1956, Hugh Sinclair apuntó otros padecimientos asociados con el metabolismo de los lípidos a los que denominó enfermedades de la ci-

vilización (cardiovasculares, cáncer y diabetes, entre otras). En ese momento, surgió la relación con el tipo de dieta consumida en occidente. Como indica Simopoulos, las poblaciones actuales, respecto a las de hace unos 10,000 años, han incorporado mayor cantidad de calorías a la dieta y me-

## ABSTRACT

Omega-3 fatty acids:  $\alpha$ -linolenic acid, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), and omega-6 fatty acids: linoleic acid and arachidonic acid, are part of the triacylglycerols that are consumed in the diet. However, if EPA and DHA are not ingested, they can be synthesized throughout well known biochemical reactions. Omega-3 and omega-6 acids are part of cellular membranes, and therefore they regulate their permeability. DHA contributes to the synaptic function, its low content in neuronal membranes induces a reduction in nervous impulses transmission. Using animal models it has been established that the lack of omega-3 acids is associated to several inflammation processes and to precarious neuronal development in human patients with depression. Beneficial effects of omega-3 have also been recognized in relation to cardiovascular diseases like hypertension and ischemia. Since these lipid components have lately become very important, this work is a review about structural and biochemical aspects of omega acids regulation, and their significance in health.

**KEY WORDS:** Omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, nutrition, biochemistry, health.

\*Recibido: 21 de noviembre de 2005 Aceptado: 4 de julio de 2006

<sup>1</sup>Departamento de Producción Agrícola y Animal. <sup>2</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X). Calz. Del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, CP. 04960. México, D.F. Tel/Fax: 5483-7581, Correo E: [bgarciaf@correo.xoc.uam.mx](mailto:bgarciaf@correo.xoc.uam.mx)

nos gasto de éstas, más ácidos grasos *trans*, grasas saturadas y más ácidos grasos omega-6, frente a un menor consumo de ácidos grasos omega-3 y menos hidratos de carbono ya sea fibra o frutas y hortalizas. Paralelamente ha habido una disminución en la ingesta de proteínas, antioxidantes y calcio. En este panorama también la relación de ácidos grasos omega-6: omega-3 (2:1) ha perdido su equilibrio porque el consumo de omega-6 ha aumentado y no corresponde a esta proporción que se recomienda desde el punto de vista nutricional.

El grupo de los Siete Países (Estados Unidos, Finlandia, Países Bajos, Italia, Yugoslavia, Japón y Grecia) encontró que en Creta se presenta la menor tasa de enfermedades cardiovasculares y cáncer, igual que en Japón; la misma observación se ha señalado, con estudios, entre los esquimales en Groenlandia. El hallazgo anterior coincide con un mayor consumo de aceite de oliva y pescado y menos grasas saturadas, además de un consumo alto de hortalizas, frutas, plantas silvestres, nueces, panes fermentados, menos leche, más queso (sobre todo de cabra) y consumo moderado de vino. Además de los macronutrientes (proteínas, grasas e hidratos de carbono) los alimentos consumidos aportan sustancias protectoras como el selenio, glutatión, fitoestrógenos, folatos, antioxidantes como el resveratrol presente en el vino y polifenoles del aceite de oliva y otros fotoquímicos. También aportan vitaminas E, C y  $\beta$ -carotenos. Esta dieta ha acuñado el término de dieta mediterránea, independientemente de los factores regionales, religiosos y culturales de aquella zona, su uso plantea una disminución en las tasas de las llamadas enfermedades de occidente, antes apuntadas.

En este marco, si bien el ser humano en la actualidad es un sujeto del siglo XXI, en su conformación biológica particularmente genética y en con-

secuencia bioquímica, todavía permanece en una época ancestral que se remonta a la era paleolítica. Por ello la interacción entre genética, ambiente, naturaleza y nutrición fundamentan la relación salud:enfermedad que hoy requiere de una revisión cuidadosa de los componentes nutrimentales de la dieta occidental, entre éstos los ácidos grasos omega-3 y omega-6, objetivo de este trabajo.

### ¿CÓMO SE CARACTERIZA LA ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6?

Por la importancia que tienen en la dieta en principio se incluyen a los monoinsaturados. La denominación se hace, indicando el número de carbonos y el sitio donde se encuentra el doble enlace. Así, 16:1 corresponde al ácido palmítoleico y 18:1, es el ácido oleico (omega-9 presente en el aceite de oliva).

De los ácidos grasos poliinsaturados se tiene al ácido linoleico 18:2 $\Delta^{9,12}$  o ácido octadecadienoico y es un omega-6; al ácido  $\alpha$ -linolénico 18:3 $\Delta^{9,12,15}$  que es uno de los dos ácidos octadecatrienoicos y es un omega-3; al ácido  $\gamma$ -linolénico 18:3 $\Delta^{6,9,12}$  que es el otro ácido octadecatrienoico, y es un omega-6 y finalmente al ácido araquidónico 20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$  o ácido eicosatetraenoico y es un omega-6

(1). La figura 1, presenta la estructura molecular de estos ácidos grasos.

La identificación de las estructuras de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 se denominan de acuerdo con la ubicación de la primera doble ligadura a partir del metilo terminal ( $\text{CH}_3$ ). En los primeros, esta doble ligadura se observa en el carbono 3 (C3-C4) y se pueden identificar también como n-3. En los segundos, la doble ligadura se encuentra en el carbono 6 (C6-C7) y se conocen como n-6.

De estos ácidos grasos, el linoleico (LA omega-6),  $\alpha$ -linolénico (ALA omega-3) y araquidónico (ARA omega-6) son considerados indispensables ya que no pueden ser biosintetizados en el organismo humano, de ahí la importancia de incluirlos en la dieta.

Si se agrupan los ácidos grasos mencionados, se pueden integrar en cuatro familias mayores. El oleico (18:1 n-9) es el más abundante en la naturaleza que se puede biosintetizar a partir del ácido esteárico (18:0). El ácido palmítoleico (16:1 n-7) puede sintetizarse a partir del ácido palmítico (16:0) que proviene de la dieta. Tanto el ácido oleico como el ácido palmítoleico no son ácidos grasos indispensables porque pueden biosintetizarse de precursores dietéticos. Sin embargo, el ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3 n-3) y el ácido linoleico (18:2 n-6) como se indicó antes, son indispensables porque el organismo no

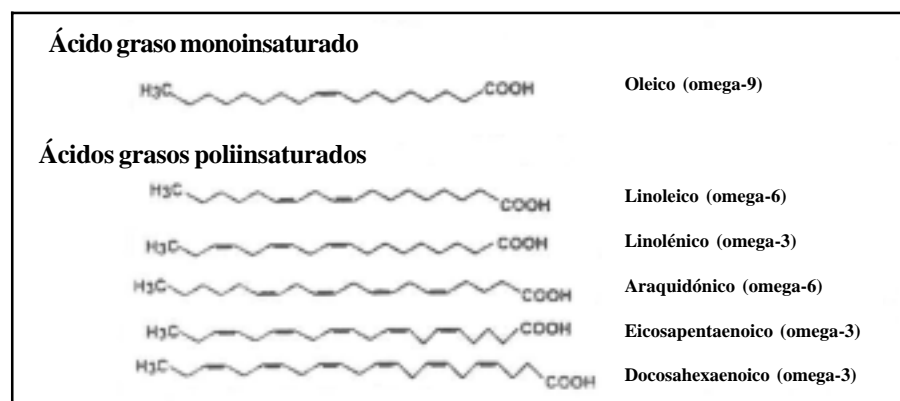
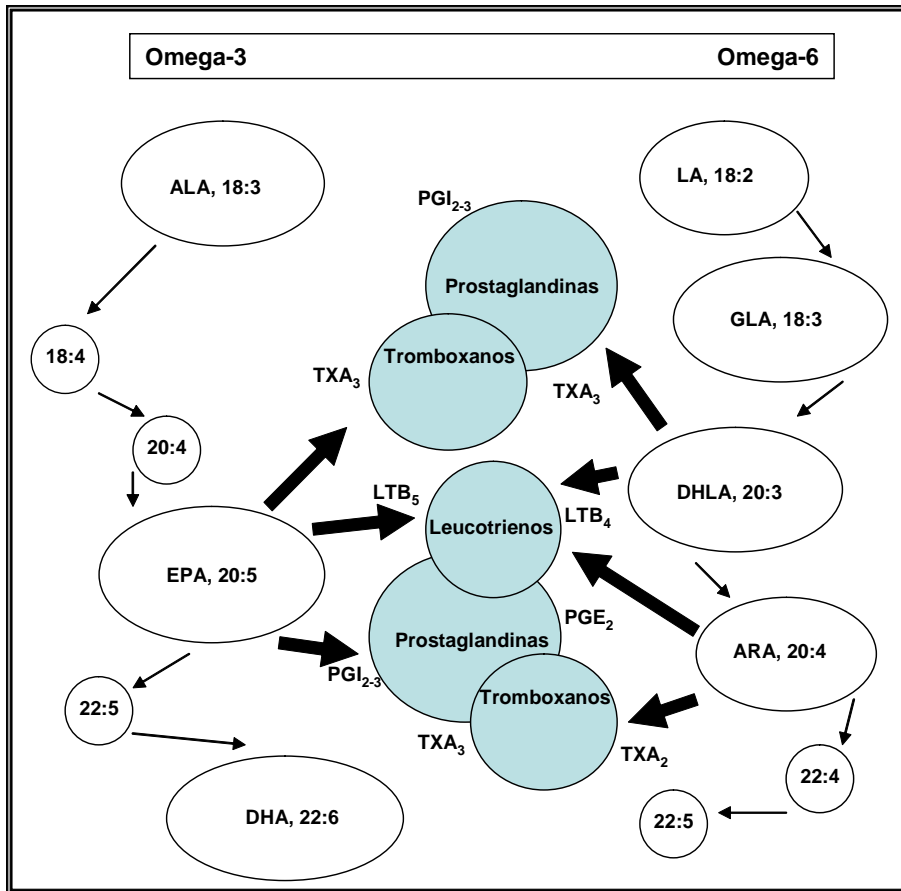


Figura 1. Estructura química de los principales ácidos grasos monoinsaturado y poliinsaturados (omegas 3, 6 y 9). (Modificada de la referencia 1).



**Figura 2.** Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y los productos finales asociados con la salud. (Modificada de las referencias 2 y 3).

trombóticos porque alteran el equilibrio entre los diversos eicosanoides (2, 3).

**¿CUÁLES SON ALGUNOS MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6?**

El conocimiento sobre la vía biosintética de los ácidos grasos de cadena larga, sean omega-3 u omega-6 es reciente, aunque su importancia tiene largo tiempo de haberse reconocido. Se plantea que en los humanos la biosíntesis de estos ácidos grasos, el eicosapentaenoico (EPA n-3), docosahexaenoico (DHA n-3) y el araquidónico (ARA n-6), se empieza a partir de los ácidos grasos de 18 carbonos (LA, 18:2Δ<sup>9,12</sup> n-6) y ALA (18:3Δ<sup>9,12,15</sup> n-3).

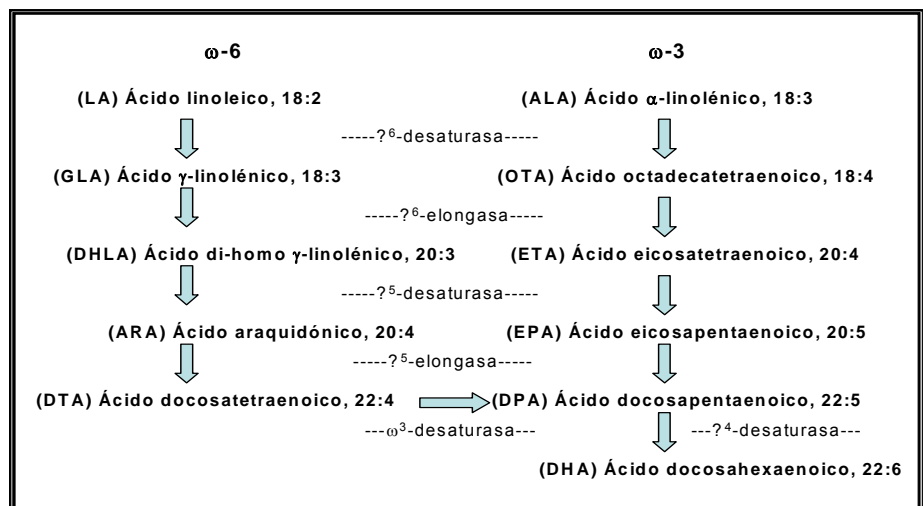
En principio, a partir del LA, una Δ6 desaturación, después una Δ6 elongación y al final una Δ5 desaturación dan lugar al 20:4Δ<sup>5,8,11,14</sup> (ARA). Las mismas enzimas convierten el ALA en el 20:5Δ<sup>5,8,11,14,17</sup> (EPA). Después ocurre una Δ5 elongación y se produce el 22:5Δ<sup>7,10,13,16,19</sup> (DPA docosapentaenoico) el cual por una Δ4 desaturación se transforma en el 22:6Δ<sup>4,7,10,13,16,19</sup> (DHA). En la figura 3, se esquematiza este proceso.

los puede biosintetizar. El ácido araquidónico (20:4 n-6) es derivado del linoleico por lo que sólo será indispensable si hay deficiencia de su precursor.

En la figura 2, se presenta el esquema del proceso metabólico de los ácidos grasos poliinsaturados y los productos finales involucrados, los cuales se asocian con la salud. El ácido araquidónico da lugar a la llamada serie 2 de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), tromboxanos (TXA<sub>2</sub>) y la serie 4 de leucotrienos (LTB<sub>4</sub>). Por otra parte, los eicosapentaenoicos (EPA) omega-3, dan lugar a la serie 3 de los prostanoides (prostaglandina I<sub>3</sub> (PGI<sub>3</sub>) y la serie 5 de leucotrienos (LTB<sub>5</sub>), estos últimos productos son benéficos para la salud (1).

A partir del proceso enzimático los tromboxanos y las prostaglandinas se asocian con la regulación homeostática

y la vasomotilidad, por lo que una dieta alta en ácidos grasos omega-3 tiene efectos antihemostáticos y anti-



**Figura 3.** Proceso de biosíntesis de los ácidos grasos araquidónico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico mediado por ciclos de desaturación y elongación. (Modificada de las referencias 4 y 5).

Esta biosíntesis es regulada por cambios en la dieta y por procesos hormonales y por esta razón puede ser limitada, por ello se estudian vías alternativas que ocurren en algunos organismos (plantas superiores, bacterias, etc.) para producir sobre todo el EPA y el DHA (omega-3). Es importante recordar que las fuentes proveedoras de estos ácidos grasos son los peces y sus aceites (salmón, trucha, etc) y plantas como la canola y la soya además de hortalizas verdes como verdolagas, espinacas, etc., nueces diversas y productos industrializados a los que se han adicionado los ácidos grasos en cuestión. Lo anterior ha impulsado el interés por obtener organismos transgénicos que logren una mayor biosíntesis de los ácidos grasos omega-3, lo cual podría inducirse a partir de oleaginosas. Ésta podría ser una vía más sustentable en lugar de cultivos de células de hongos o algas, organismos que son ricos en la producción de EPA o DHA por ser productores primarios eficientes. En la actualidad se discute este tipo de búsqueda por diversos grupos de investigación, debido al potencial que representa para la industria farmacéutica y la alimentaria, incluso se habla de diseño de aceites por medio de la transformación genética (6).

Por otra parte, todas las membranas celulares contienen bicapas lipídicas y son impermeables a las moléculas cargadas, de tal forma que para que ocurra la comunicación, entre células y compartimientos se requieren transportadores proteicos o receptores que estén embebidos en esta doble capa. Además, se observa un mecanismo de fluidez que propicia el movimiento lateral de las proteínas e invaginación que permite la endocitosis y la exocitosis. Esta fluidez requiere ácidos grasos de cadena larga que además tengan insaturaciones, porque los saturados disminuyen esta característica vital, más aun cuando las

proteínas tienen que colisionar con otras moléculas en diversos procesos bioquímicos. Por ejemplo, el papel que tiene la insulina de comunicar su señal durante el metabolismo de la glucosa en ratas se ve dañada cuando la alimentación proporciona más del 10% de calorías de la dieta proveniente de ácidos grasos saturados, lo cual se puede mejorar con la ingesta de ácidos grasos omega-3 (7).

Una proteína conocida como Receptor Activado de la Proliferación de Peroxisomas (PPAR del inglés Peroxisome Proliferator Activated Receptor) participa en la regulación que se expresa en los hepatocitos, cardiomiocitos y otros, esta proteína es requerida para que los ácidos grasos expresen su función en los procesos genéticos y participa en una extensa red de genes que regulan el metabolismo de lípidos, de la glucosa y en la diferenciación de los adipocitos. Se podría considerar que el receptor en mención es como un magno "switch" en la transcripción genética y su relación con los ácidos grasos indispensables está comprobada. En este caso, aunque los ácidos grasos omega-3 son agonistas débiles del receptor mencionado, cuando se comparan con agonistas farmacológicos, los omega-3 tienen efecto significativo en la sensibilidad a la insulina en varios tejidos sobre todo del músculo esquelético (1).

Hay varios tipos de estas PPAR:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (5), la PPAR  $\alpha$  se asocia al metabolismo de los ácidos grasos del hígado, riñón, corazón, músculo esquelético y tejido adiposo marrón. La PPAR  $\gamma$  se asocia más con el tejido adiposo de otro tipo. De hecho algunos medicamentos como fibratos y tiazolidinedionas actúan por activación de las PPAR.

Los efectos de estos receptores en el metabolismo van desde la proliferación peroxisomal, la oxidación aumentada de ácidos grasos, la disminución

de niveles de triacilglicerol plasmáticos y el mejoramiento de la tolerancia a la glucosa (8). En este contexto, cabe recordar que los ácidos grasos son elementos energéticos del organismo, modulan su metabolismo, síntesis y oxidación, por medio de una acción enzimática alostérica. Así los ácidos grasos omega-3 regulan las enzimas lipogénicas, las oxidativas mitocondriales y las gluconeogénicas. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga reducen la lipogénesis hepática y en consecuencia reducen la cantidad de enzimas involucradas en la síntesis lipídica, además, los ácidos grasos omega-3 modulan la adipogénesis.

Otro mecanismo de regulación se refiere a que los triacilglicerol del tejido adiposo, son el almacén de una amplia gama de ácidos grasos que difieren por su estructura molecular. La salida de ácidos grasos del tejido adiposo de un sujeto es selectiva de acuerdo con el tamaño de la cadena y el grado de insaturación. Lo anterior se ha observado *in vitro*, en adipocitos de animales y de humanos (9).

Una de las observaciones importantes sobre los ácidos grasos es su participación en las funciones de fluidez, textura y propiedades de la fase lipídica, por la interacción lípidos-proteínas. Incluso algunos efectos de los ácidos eicosapentaenoicos dan lugar a cambios lipídicos y en consecuencia a la actividad proteica.

## ¿EXISTE RELACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 Y LA SALUD?

Para enriquecer la información de los datos presentados en la tabla 1, se agregan otros que se consideran relevantes.

### A) Participación de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la función cerebral

Los tejidos neuronales como el cerebro, la retina y las membranas

TABLA 1

## Algunos efectos en la salud humana de la dieta con ácidos grasos omega-3

Relación con la salud	Estudio realizado	Resultados	Referencia
Cardiovascular	Estudio de Lyon. Seguimiento de 605 pacientes con enfermedad coronaria, por 46 meses. Consumo de menos colesterol (217mg/día) menos calorías de grasa (30.5%) más ácido oleico (13%) y tres veces más ALA y EPA (0.8%), más fibra (19 g/d)	Reducción del colesterol total (5%), LDL (7%) y triacilglicéridos (14%). HDL aumentó 10%. Se redujo el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiaca (73%). El estudio sugiere que se puede reducir la incidencia de enfermedades del corazón con este tratamiento.	10
Diabetes/cardiología (la diabetes se asocia frecuentemente con enfermedades cardíacas)	Estudio prospectivo a 18 años en 1503 mujeres con diabetes tipo 2. Dieta con pescado fuente de EPA y DHA. Se vigilaron las variables dietéticas (fibra, grasas con ácidos grasos <i>trans</i> , frutas, verduras, etc.).	Los ácidos grasos n-3 pueden reducir las enfermedades cardíacas (incidencia y mortalidad) en diabéticos, al disminuir los triacilglicéridos sanguíneos, agregación plaquetaria y los efectos antiarrítmicos. También se observó baja mortalidad por causas no cardíacas. No hubo efectos adversos en el control glicémico.	11
Cáncer	Estudio con 231 ratas en 10/grupo. Dieta con 5% ó 2% de aceite de maíz, más 3% de un producto con ácidos grasos n-3. Se midió la tumoración tres veces a la semana con un caliper, a partir del día 14 de iniciar la dieta y hasta los 46 días.	El análisis de regresión lineal mostró que los tumores de los animales alimentados con ácidos grasos n-3 fue significativamente menor que los de aquéllos alimentados sólo con aceite de maíz ( $p < 0.05$ )	12
Procesos inflamatorios	Estudio dietético y clínico. 15 sujetos sanos de 31-43 años. Dieta rica en ácidos grasos omega-3 y baja en omega-6 durante 4 semanas. Ingesta de 1.8 g/d de EPA + DHA y 9.0 g/d de ALA.	Los ácidos grasos n-3 aumentaron en plasma y los fosfolípidos de células mononucleares. EPA 3 veces. ALA 3 - 4 veces. DPA 30% y DHA 1.5 veces. Los ácidos grasos n-6 disminuyeron, LA $\approx$ 8%, ARA $\approx$ 7% y con ello los TX B <sub>2</sub> , las PG E <sub>2</sub> y la IL-1 $\beta$ (36%, 26% y 20%) que son mediadores inflamatorios	13
Desorden bipolar (neurológico)	30 sujetos durante cuatro meses con 6.2 g de EPA y 3.4 g de DHA/d	Periodos más largos de remisión, reducción significativa en la escala Hamilton de depresión (HRSD por sus siglas en inglés)	14
Piel	a) A 13 personas con fotodermatitis se les proporcionó suplementos con aceite de pescado. b) Otro estudio con 40 sujetos, con psoriasis se les administró medicamento y suplementos con EPA.	a) Mostraron una sensibilidad significativamente menor a los rayos UV. b) Hubo mejores resultados con respecto a los controles. Se recomienda también la linaza (omega-3) para el acné.	15
Actividad física intensa (posible riesgo de muerte súbita)	12 corredores entrenados, en un estudio de cuatro semanas. Dos de tratamiento con huevo enriquecido (1/6d) con omega-3 (350mg de n-3 c/u), descanso de cuatro semanas y después los mismos sujetos, consumieron durante dos semanas (1/6d) el huevo convencional (60 mg de n-3 c/u).	Los triglicéridos séricos se mantuvieron en el rango recomendado. El LDL y el HDL colesterol no cambiaron de manera significativa, independientemente del consumo diario de huevo. Por ello se recomienda el uso de aquellos enriquecidos con omega-3, porque aumentaron la ingesta de ALA y DHA lo cual es beneficioso para la salud.	16

sinápticas particularmente contienen cantidades elevadas de ácidos docosahexaenoicos. Esto implica la acción de los ácidos grasos de este tipo en las funciones de sinapsis, además conduce a que la deficiencia del ácido araquidónico altere la transmisión dopaminérgica en la corteza frontal y también a que la presencia de ácidos grasos omega-3 afecte la actividad celular de la bomba y los canales de sodio. También la composición lipídica de las membranas afecta la estructura terciaria y cuaternaria de los receptores (colinérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos) y la función asociada a la transmisión de impulsos nerviosos (1).

En el caso de la depresión se ha involucrado a moléculas como serotonina, norepinefrina y dopamina, lo cual se asocia con una alteración de los neurotransmisores. Se ha encontrado que en los estados de depresión hay flujos sanguíneos anormales inclu-

yendo hipoperfusión en el sistema límbico y la corteza prefrontal. Además los pacientes depresivos tienen disminuido el metabolismo de la glucosa en diversas regiones cerebrales. Por otra parte la depresión se ha asociado con la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 $\beta$  que puede disminuir la disponibilidad de precursores de los neurotransmisores (17).

En el caso anterior, la relación con los ácidos grasos omega-3 se establece por medio de los ácidos docosahexaenoicos (DHA) que cubren continuamente las neuronas, por lo que una alteración en la composición de los lípidos de la membrana también puede alterar las funciones de las mismas por falta de fluidez. También se puede afectar a las proteínas por su relación con los lípidos de la membrana y en consecuencia también hay efectos en las funciones receptoras enzimáticas. Con la deficiencia de áci-

dos grasos omega-3 se ha encontrado que en las membranas mitocondriales de la corteza cerebral y del bulbo olfatorio de rata se reduce en un 30-35% la fosfatidilserina. Por ello la suplementación con aceite de pescado puede aumentar la biosíntesis de esta molécula (DHA), lo cual es relevante si se considera la función asociada con los neurotransmisores.

Los DHA, también pueden cambiar la traducción de la señal fotorreceptora en el proceso visual, una de las más importantes. Lo anterior ocurre porque la composición lipídica de la membrana correspondiente afecta la habilidad de los fotones para transformar la rodopsina a su estado activo (18).

Respecto a la proporción omega-3:omega-6 en relación con la destreza, la memoria y el aprendizaje, se ha observado que los niveles de docosahexaenoico (DHA, n-3) se pueden reducir hasta en un 80%, cuando

la ingesta de omega-3 es baja durante tres generaciones de ratas, pero aumentan los de DPA, lo cual plantea un desbalance. Sin embargo, se puede lograr reversibilidad de estos niveles si se incorpora el ácido graso omega-3 a la dieta, aunque la habilidad para realizar las tareas sólo se establece cuando la relación n-3:n-6 proporciona suficiente DHA (n-3) y DPA (n-6) a nivel del cerebro. Parece que en el sistema nervioso el reemplazo del DPA es lento por lo que la recuperación aun con la presencia del DHA, cuando éste sea proporcionado en la dieta y esté disponible en la circulación sanguínea, no cambia la lenta esterificación del DPA (18).

En esta asociación entre ácidos grasos omega-3 y función cerebral hay una búsqueda para tratar de explicar si existe competencia entre los ácidos grasos omega-3 y omega-6 que ayudan a comprender qué sucede cuando hay deficiencia de ácidos grasos omega-3 particularmente DHA y se produce el recambio con el ácido graso ARA, todo ello durante los procesos de de-esterificación/re-esterificación de los ácidos grasos indispensables. En este caso parece apuntarse a que las enzimas que regulan este último proceso son selectivas tanto para el DHA como para el ARA y no se propicia la competencia por los sitios activos como en otros tejidos (18).

### **B) Relación entre diabetes-insulina y ácidos grasos omega-3 y omega-6**

En 1993 se demostró que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian inversamente con la cantidad de fosfolípidos con ácidos grasos de 20 y 22 carbonos presentes en las membranas celulares del músculo, en pacientes con enfermedad coronaria cuando se comparan con sujetos normales. La disminución de los fosfolípidos puede deberse a la ingesta deficiente de ácidos grasos de cadena larga, a la ingesta elevada de ácidos

grasos *trans* que interrumpen los procesos de instauración y elongación del ácido linoleico y  $\alpha$ -linolénico, lo cual disminuye los productos derivados. También pueden presentarse defectos genéticos a nivel de las enzimas que participan en el metabolismo de los ácidos grasos indispensables, así como un aumento en el catabolismo del ácido araquidónico.

También diversos estudios asocian la resistencia a la insulina con los fosfolípidos musculares. El problema de la sensibilidad insulínica se asocia con altas cantidades de ácido palmítico y bajos niveles de ácido linoleico en el suero. Además parece haber cambios en la actividad de las enzimas desaturadas, que participan en la insaturación; en algunos estudios se ha observado que la insulina activa las desaturadas  $\Delta^9$ ,  $\Delta^6$ . En pacientes con diabetes Tipo I se ha observado en el plasma que hay niveles altos de ácido linoleico y bajos de metabolitos que incluyen al ácido araquidónico, lo cual se corrige después del tratamiento con insulina (1).

La transformación de los ácidos grasos, linoleico,  $\alpha$ -linolénico y oleico a los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados es modulada esencialmente por las enzimas desaturadas  $\Delta^5$  y  $\Delta^6$ , (Fig. 3) por mecanismos dietéticos y hormonales, la insulina activa ambas enzimas. En pacientes con diabetes Tipo I la disminución de la desaturada  $\Delta^6$  se puede reestablecer con estimulación insulínica, sobre la expresión genética de su mRNA.

Algunos datos interesantes indican que en el suero y en las membranas celulares del músculo esquelético de pacientes con resistencia a la insulina hay altos niveles de ácido palmítico, bajos de LA, altas concentraciones de  $\Delta^9$  desaturada de los ácidos palmitoleico y palmítico y también altas de  $\Delta^6$  desaturada de los lípidos GLA y LA. Además hay concentraciones bajas de  $\Delta^5$  desaturada de los lípidos ARA y DHLA.

La disminución de las desaturadas  $\Delta^6$  y  $\Delta^5$  en la diabetes se correlaciona con contenidos bajos de ARA y altos de LA, en casi todos los tejidos excepto en el cerebro. Sin embargo el aumento de DHA sintetizado a partir de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos del hígado no se ha explicado. Otras hormonas como el glucagón, la adrenalina, los glucocorticoides y la testosterona, también deprimen los niveles de las enzimas, en tanto que moléculas como la progesterona, la cortexolona y el pregnanediol son inactivas en este proceso (19).

Otros datos importantes indican que una proporción baja de ácidos grasos indispensables y una alta de ácidos grasos saturados sobre todo el ácido palmítico en el músculo esquelético se asocian con resistencia a la insulina, tanto en humanos como en animales.

### **C) Asociación entre ácidos grasos omega-3 y omega-6 y problemas cardiovasculares**

En la literatura se apunta, que el efecto antiarritmia de los ácidos grasos omega-3 se puede asociar con el equilibrio funcional entre los sistemas vago y simpático cuya modulación se involucra con la respuesta cardíaca (1). En particular los eicosapentaenoicos y los docosahexaenoicos podrían comparar su efecto con algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de estos problemas cardíacos, lo cual se ha observado cuando se suministra aceite de pescado a las ratas en tratamiento; es de mencionarse en estos casos a los adrenerreceptores que participan en las arritmias. Estos receptores son proteínas de las membranas que transmiten el mensaje neuroendócrino de las catecolaminas en el ritmo y fuerza de la contracción cardíaca. En este proceso los docosahexaenoides tienen una actividad similar a los  $\beta$ -bloqueadores.

Con relación a la aterosclerosis, ésta es producto de un largo periodo

de inflamación de las arterias y la disfunción endotelial juega un importante papel, porque el flujo relacionado con esta función está mediado por el óxido nítrico y agravado por ateromas. Tal vez los ácidos grasos omega-3 proporcionan más fluidez a las membranas de las células endoteliales promoviendo la síntesis o salida del óxido nítrico. Para la prevención de ateromas se sugiere utilizar el consumo de fuentes de ácidos grasos omega-3 provenientes del pescado. Se ha observado en neutrófilos y monocitos que el aceite de pescado reduce la formación de radicales libres derivados del oxígeno y aumenta la producción de óxido nítrico en células endoteliales humanas cultivadas, lo cual resulta benéfico para evitar los ateromas (20).

Un proceso primario en la iniciación de la aterosclerosis y el desarrollo de desórdenes aterotrombóticos, es la adhesión de monocitos a las células endoteliales, proceso mediado por varias moléculas cuyo nivel es bajo en células vasculares normales. Esta regulación se da por varios estímulos mediados por sustancias como pueden ser las citocinas y los oxidantes. Cuando estas moléculas aumentan se promueve la adhesión de monocitos en la pared de los vasos, los cuales migran a través del endotelio en la íntima vascular y se acumulan para dar lugar a las lesiones iniciales de aterosclerosis. En este mecanismo participan los ácidos grasos omega-3 y omega-6 y sus derivados, por su relación con los procesos inflamatorios que involucran a las citocinas, eicosanoides y compuestos que se presentan en la figura 2. Otro factor asociado a los problemas cardíacos es la concentración de HDL-colesterol que puede ser un factor predictivo para evitar el riesgo de enfermedad coronaria. Aunque en las recomendaciones para el tratamiento corriente de la dislipidemia no incluye valores específicos de HDL-colesterol el rango aceptable que era de 35mg/

dL se ha modificado a 40mg/dL. Las estatinas que son moléculas inhibitoras de la 3-hidroxi-3-metil-CoA reductasa, son fármacos utilizados para la reducción del colesterol y aumentan las HDL a niveles moderados, otros recursos con este efecto son, entre otros, los ácidos grasos omega-3.

#### **D) Relación entre los ácidos grasos omega-3 y omega-6 con procesos cancerígenos, osteoporosis, artritis y deficiencias vitamínicas**

En el caso de los procesos cancerígenos, un cuadro bioquímico a revisar es la gran producción de eicosanoides a partir de los tumores al compararlos con células normales. Como se ha indicado en la literatura, los eicosanoides derivados del ácido linoleico se asocian al crecimiento tumoral y a la metástasis. El ácido oleico (omega-9) y los ácidos grasos omega-3 como los eicosapentaenoicos bloquean la reacción de insaturación que representa el primer paso de transformación del ácido linoleico hacia los eicosanoides, aunque faltan estudios concluyentes, esto podría explicar el efecto antitumoral de los ácidos grasos omega-3 (1).

En el sistema músculo-esquelético las prostaglandinas  $E_2$  a concentraciones bajas en el organismo estimulan la formación ósea. La presencia de prostaglandina  $E_2$  incrementa la producción de un factor de crecimiento similar a la insulina, el IGF-1 (del inglés Insulin-Like-Growth-Factor) que funciona como un poderoso "master" estimulador de la formación de huesos, cartílago y músculo. Este "master" se encuentra en niveles bajos en mujeres con osteoporosis. Sin embargo, a pesar de esta relación benéfica hay que evitar los niveles altos de prostaglandinas  $E_2$  que puede propiciar la disminución del tejido óseo y alterar otros procesos vitales en la conservación ósea del individuo. Por lo anterior es recomendable mantener bajos los niveles de prostaglandina  $E_2$

para evitar el desorden óseo, pero vigilar la producción de IGF-1.

En este caso parece haber una forma de evitar la producción elevada de prostaglandina  $E_2$  en ratas con una ingesta de aceite de cártamo, pescado y otras fuentes de ácidos grasos omega-3, así como mantener controlada la relación omega-3: omega-6, que afecta la presencia de esta prostaglandina  $E_2$  y de la fosfatasa alcalina, cuando hay altos niveles de fosfatasa alcalina el hueso está en reabsorción. Cuando la relación de ácidos grasos omega-3: omega-6 se controla a niveles de 1:2 se ha observado que se presenta una ligera formación ósea y menor reabsorción (1).

En la artritis los ácidos grasos omega-3 se pueden incorporar en las membranas de los condriocitos de los cartílagos articulares y participan en el mecanismo regulador de la transcripción genética en estas células. Este hecho le confiere un papel benéfico a la suplementación con alimentos que contengan ácidos grasos omega-3, para aliviar algunos efectos adversos que causan y propagan la artritis (1).

Un estudio entre la bioquímica de los ácidos grasos omega-3 y los omega-6 involucra la deficiencia de vitamina  $B_6$  sobre todo en personas mayores. En ratas, se ha observado la relación de esta vitamina con el metabolismo del ácido linoleico y del  $\alpha$ -linolénico, se ha visto que a menores concentraciones de ácidos araquidónico y docosapentaenoico se producen moléculas no benéficas para la salud.

La vitamina E se ha asociado con la estructura de las membranas celulares, el control de los ácidos grasos indispensables en ella y la protección que ejerce contra la peroxidación.

Todos estos campos de la salud mencionados, están en constante revisión por diversos grupos de investigadores en el mundo, por lo que se recomienda a los lectores la búsqueda de la amplia literatura publicada.

## CONCLUSIÓN

La información científica disponible, muestra la influencia de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la salud humana. Se ha puesto en evidencia que al ser componentes de la membrana de diferentes tipos de células influyen en sus funciones.

En el sistema nervioso, los ácidos omega-3 afectan la neurotransmisión.

En algunas enfermedades mentales como la depresión se han observado cantidades mayores de citocinas proinflamatorias derivadas del ácido araquidónico (omega-6). La neurotransmisión se mejora cuando las neuronas disponen del ácido docosahexaenoico. Los efectos de dichas citocinas también inducen la formación de ateromas en el sistema circulatorio

y desarrollo de tumores cancerígenos, que se reducen al aumentar el consumo de ácidos omega-3. Para otras enfermedades como diabetes y osteoporosis se continúan investigaciones para esclarecer el posible efecto benéfico del consumo de ácidos grasos omega-3.

## REFERENCIAS

1. Calvani M, Benatti P (2003) Polyunsaturated fatty acids (PUFA). Sigma-Tou S.P.A. 43pp.
2. Hornstra G (2000) Omega-3 long chain and health benefits. Maastricht University Traducción del original: Anselmino Catherine Centre d'Etude et d'information sur les vitamines Roche Vitamines France Nevilly-Sur-Seine 56pp
3. Simopoulos AP (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 56:365-379.
4. Beaudoin F, Michaelson L, Hey S, Lewis M, Shewry P, Sayanova O (2000) Heterologous reconstitution in yeast of the polyunsaturated fatty acid biosynthetic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:6421-6426.
5. Drexler H, Spiekermann P, Meyer A, Domergue F, Thorsten Z, Sperling P, Abbadi A, Heinz E (2003) Metabolic engineering of fatty acids for breeding of new oil-seed crops: strategies, and problems and first results. *J Plant Physiol* 160:779-802.
6. López A, García Moroto F (2000) Plants as 'chemical factories' for the production of polyunsaturated fatty acids. *Biotechnol Adv* 18:481-497.
7. Denyer GS (2002) The renaissance of fat roles in membrane structure signal transduction and gene expression. *Med J Australia* 176:S109.
8. Uauy R, Mena P (2001) Lipids and neurodevelopment. *Nutr Rev* 59:534-546.
9. Raclot T (2003) Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 42:257-288.
10. Gylling H, Miettinen T (2001) A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Curr Contr Trials C* 2:123-128.
11. Hu F, Cho E, Rexrode K, Albert Ch, Manson J (2003) Fish and long chain w-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic woman. *Circulation* 107:1852-1857.
12. Hardman WE (2002) Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. Symposium International Conference on food, nutrition & cancer July 11-12 Washington.
13. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson R, Neumann M, Demasi M, James M (2000) Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Amm J Clin Nutr* 72:42-48.
14. Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE (1999) Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostag Leukotr Ess* 60:329-337.
15. De Busk R, Hart JA, Kracoff G, Ottariano S (2004) (Review). Maryland Medical Center Programs.
16. Sindelar C, Scheerger S, Plugge Sh, Eskridge K, Wander R, Lewis N (2004) Serum lipids of physically active adults consuming omega-3 fatty acid enriched eggs or conventional eggs. *Nut Res* 24:731-739.
17. Logan AC (2003) Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 8:410-425.
18. Contreras MA, Rapaport SI (2002) Recent studies on interactions between n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in brain and other tissues. *Curr Opin Lipidol* 13: 267-272.
19. Brenner RR (2003) Hormonal modulation of delta 6 and delta 5 desaturases: Case of diabetes. *Prostag Leukotr Ess* 68:151-162.
20. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ (2000) Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 35:265-270.