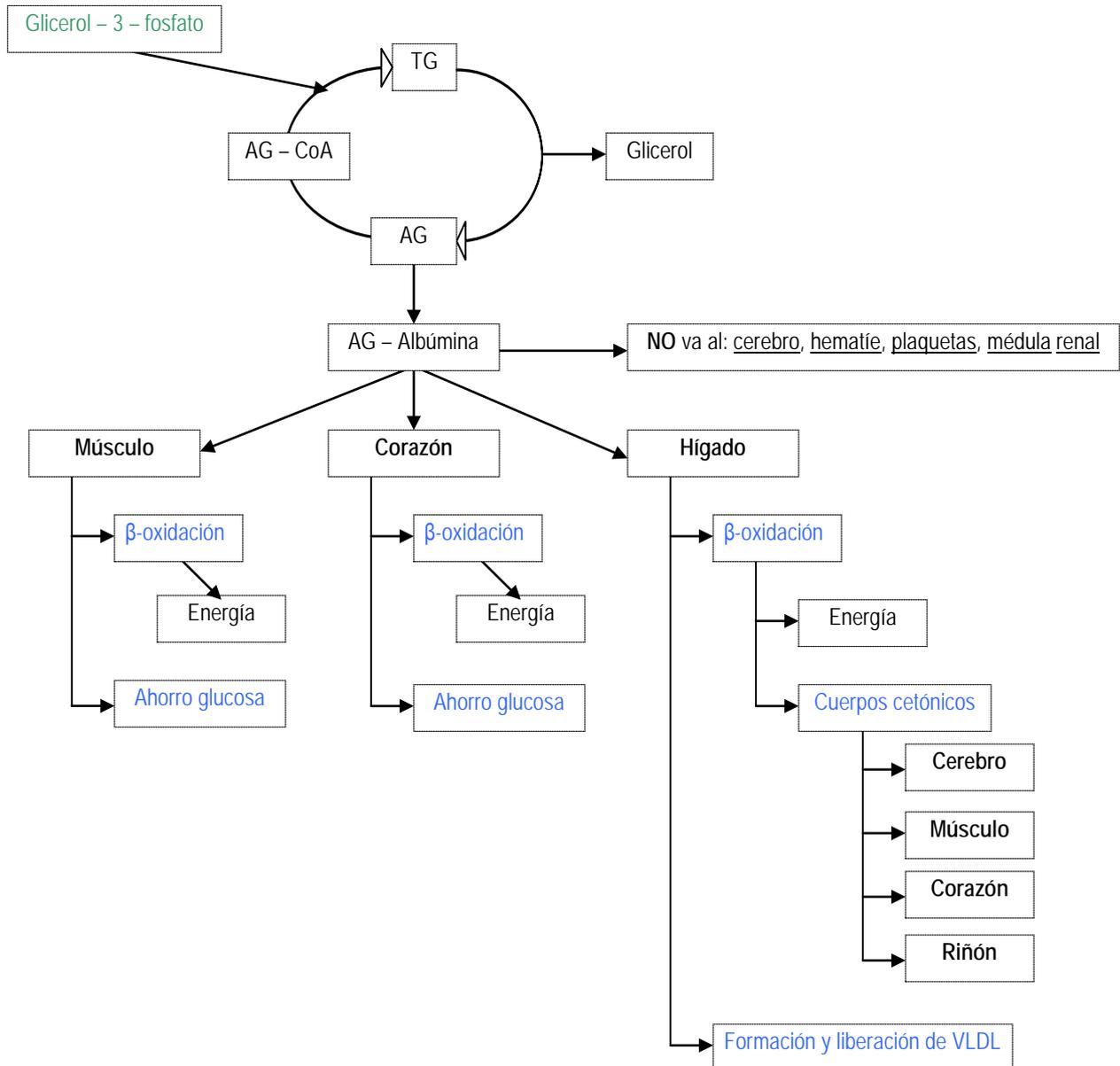


## Introducción

- ⇒ Visión general. Impacto de los ácidos grasos libres en plasma.
- ⇒ **ÁCIDO GRASO LIBRE**: ácido graso **no** esterificado.

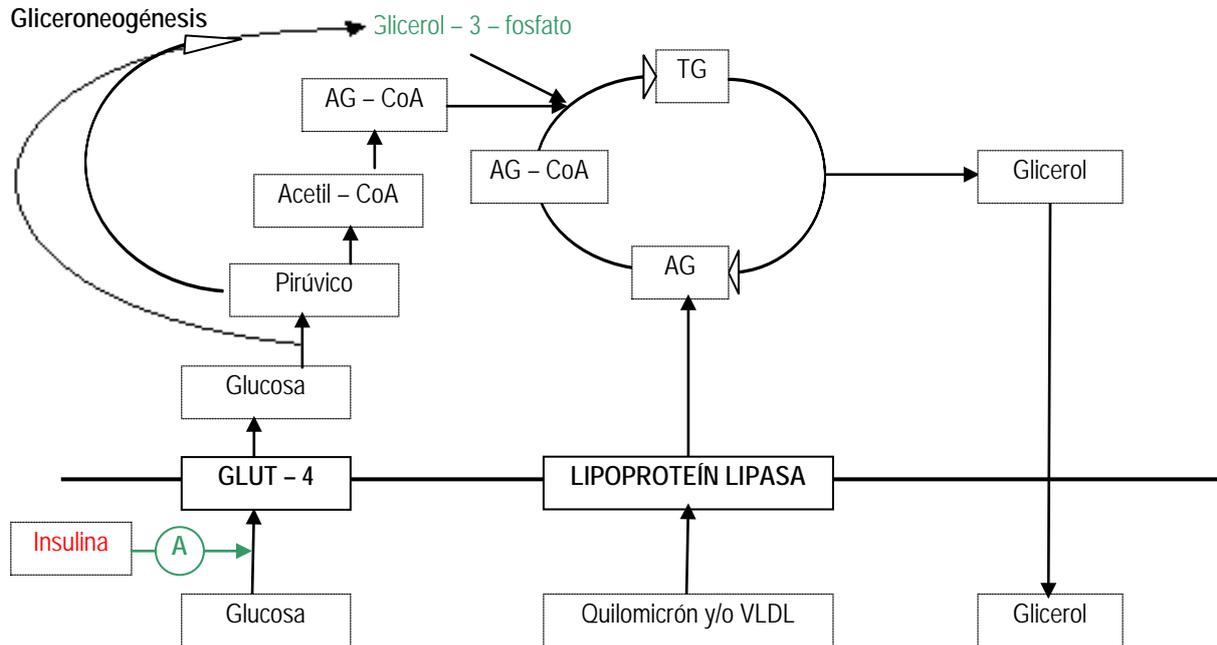


- ⇒ Los ácidos grasos libres sólo aparecen en ayunas en condiciones normales.
- ⇒ Proceden de la lipólisis del tejido adiposo blanco y van al músculo, corazón e hígado.
- ⇒ El objetivo principal es utilizar los ácidos grasos como fuente de energía para mantener estable la glucemia.

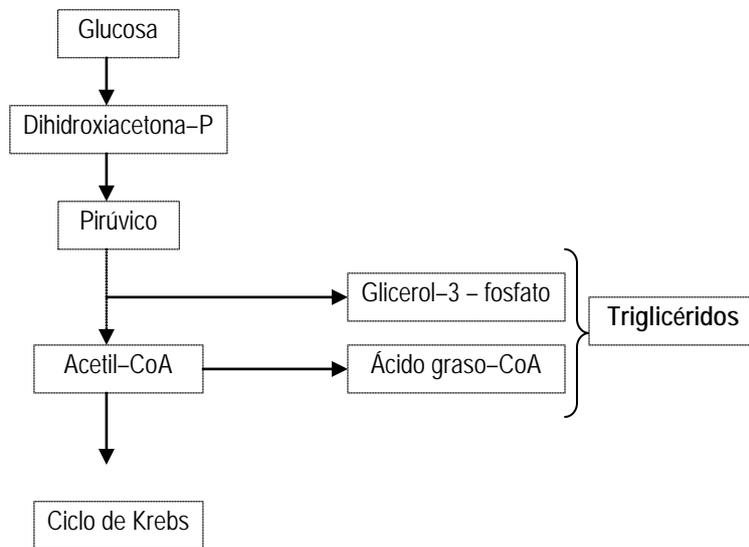
## Descripción del ciclo

- ⇒ **Tras comer**, la glucosa en sangre aumenta. Las células pancreáticas detectan el aumento de glucosa en sangre y liberan insulina que hace que los adipocitos incorporen a su membrana la proteína GLUT-4. También aumenta la concentración de **VLDL** y **quilomicrón**.
- ⇒ La GLUT-4 se encargará de transportar glucosa dentro de la célula.

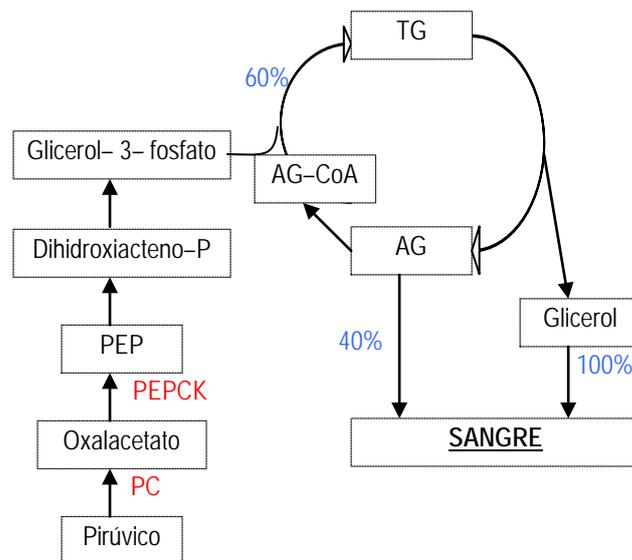
- ⇒ En la pared endotelial se encuentra la **lipoproteín lipasa** con su sitio activo hacia la luz sanguínea. Esta proteína se encarga de romper los enlaces del complejo ácido graso – glicerol e introduce dentro los ácidos grasos dentro de la célula.



- ⇒ Recién alimentados, la glucosa alta favorece la producción de la **glicólisis**. Los productos de la glicólisis se derivan hacia la producción de triglicéridos con el objetivo de aumentar las reservas de lípidos:



- ⇒ En el **ayuno**, los niveles de glucosa descienden y con ellos la cantidad de insulina.
  - ⇒ Los GLUT-4 desaparecen de las membranas. La glucosa no se absorbe en los adipocitos, excepto mediante el GLUT-1 pero que tiene una velocidad muy baja y por tanto el nivel de glucosa absorbida es muy pobre.
  - ⇒ Si los niveles internos son bajos, la **glicólisis** no está apenas en funcionamiento.
  - ⇒ Así, el metabolismo sufre un giro: se deja de producir glicerol mediante glicólisis y se activa la **Gliceroneogénesis**; por otro lado los triglicéridos almacenados se hidrolizan y el ciclo cambia su equilibrio hacia la liberación de ácidos grasos a la sangre.
  - ⇒ Sin embargo, el **60 %** de los ácidos grasos liberados se reciclan y reabsorben, volviendo a formar triglicéridos, permitiendo así el ahorro energético celular.



⇒ Se pierde el 100% del glicerol porque los adipositos no expresan la enzima **glicerol kinasa** que fosforila el glicerol y lo retiene en la célula.

## Diferencias regionales

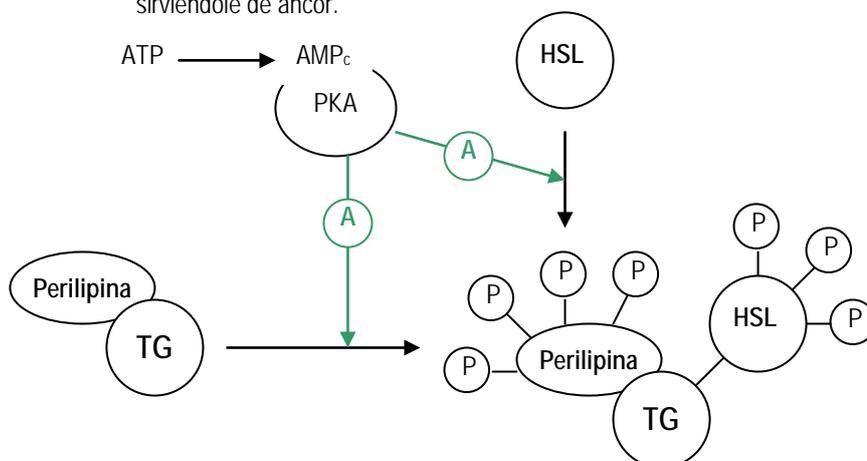
- ⇒ La lipólisis es diferente según se produzca en una zona del cuerpo u otro e incluso según el sexo del individuo:
  - ⇒ Los **receptores  $\beta$**  estimulan la lipólisis y los **receptores  $\alpha$**  inhiben la lipólisis.
  - ⇒ La liberación de **ácidos grasos libres** procedentes de los adipocitos de la parte inferior del cuerpo es **menor** que la parte superior.
  - ⇒ Los **receptores  $\beta$**  son más activos en los adipocitos **intrabdominales** que los **subcutáneos**.
  - ⇒ Los adipocitos **abdominales** responden mucho más a los **receptores  $\beta$**  que los del **glúteo**.
  - ⇒ En las mujeres existe menos lipólisis en los adipocitos gluteales que en los hombres. Esto se debe a una cantidad muy reducida de **receptores  $\beta$**  y un gran número de **receptores  $\alpha$** .

## Regulación del ciclo

⇒ Lipólisis

⇒ Perilipina

- ⇒ La perilipina fosforilada favorece la entrada de **triacilglicérido lipasa sensible a las hormonas (HSL) fosforilada** (activa), y que es citosólica, al interior de las "gotitas (droplet)" que contienen los triacilglicéridos.
- ⇒ La perilipina atrae la lipasa sensible a las hormonas y la lleva al sustrato (citosólico) sirviéndole de áncor.

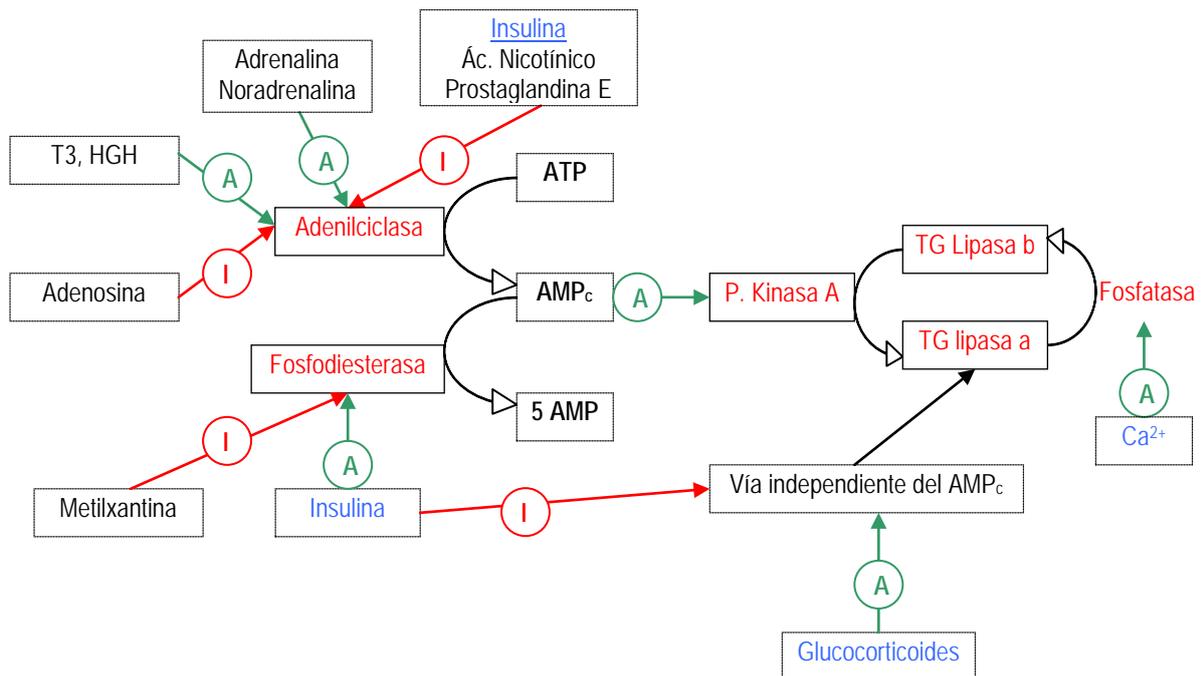


- Donde:
  - PKA = Proteín kinasa A
  - HSL = lipasa sensible a las hormonas

⇒ Esterificación

⇒ Insulina

- ⇒ La lipasa sensible a las hormonas se activa cuando NO hay insulina, por lo que la lipólisis se da en **ayuno**.
- ⇒ La **triacilglicérido lipasa sensible a las hormonas (HSL)** es citosólica, por lo que sólo actúa en el interior de la célula.
- ⇒ La **HSL** puede activarse mediante dos vías:
  - ⇒ Vía dependiente de AMP<sub>c</sub>, a través de señales hormonales.
  - ⇒ Vía independiente de AMP<sub>c</sub>: a través del calcio, insulina y glucocorticoides.
- ⇒ **NOTA:** la gran mayoría de las enzimas de degradación se **activan** al fosforilarse y se **inactivan** al defosforilarse, al contrario que las enzimas de síntesis. Sin embargo, existen excepciones.
- ⇒ La **insulina** **inhibe** la **lipólisis** de los ácidos grasos e **induce** la **esterificación** en colaboración con los **PPAR**.



⇒ PPAR y tejido adiposo

- ⇒ Los PPAR se **activan** en presencia de **insulina**
- ⇒ **PPAR**: Receptor activador de la proliferación peroxisomal (subtipo γ).
- ⇒ Los PPAR<sub>γ</sub> forman parte del programa de diferenciación de los adipocitos que induce la maduración de los **pre-adipocitos** en **adipocitos**.
- ⇒ Los PPAR<sub>γ</sub> activan la **lipogénesis de novo**, la **lipoprotein lipasa** e **inhibe** la secreción de **leptina**.
- ⇒ Los PPAR<sub>γ</sub> y SREBP. El Los PPAR<sub>γ</sub> es un gen diana de los SREBP.
- ⇒ Los PPAR<sub>γ</sub> y SREBP aumentan su expresión por la insulina.
- ⇒ En la diabetes **tipo II** las **tiazolidinedionas (rosiglitazonas)**, que son agonistas de los PPAR<sub>γ</sub>, y tienen un efecto antidiabético (disminuyen la glucemia).