

METABOLISMO DE LOS LIPIDOS*

DR. LUIS DOMENGE**

ESTA PLÁTICA tiene por objeto presentar en la forma más esquemática posible aquellos conocimientos del metabolismo de las grasas que puedan tener importancia para el clínico.

Trataremos muy brevemente los siguientes puntos:

I. La importancia del tejido adiposo, como uno de los centros fundamentales del metabolismo intermedio.

II. La importancia de los lípidos como fuente de energía.

III. Metabolismo de los AGL como la fracción de la sangre que transporta la energía a partir del tejido adiposo hacia los otros tejidos.

IV. Los aspectos fundamentales del control hormonal y nervioso del metabolismo del tejido adiposo.

V. Algunos resultados de estudios metabólicos realizados en un grupo de enfermos obesos con diabetes latente o sin ella, comparados con estudios semejantes realizados en personas normales.

I. *Importancia del tejido adiposo.* Por muchos años se consideró al tejido adiposo como un material aislante e inerte, encargado de guardar el exceso de la dieta ingerida. Este concepto ha cambiado radicalmente en los últimos años con el conocimiento de hechos establecidos por trabajadores de diferentes disciplinas, algunos de los cuales se mencionan a continuación:

1º La red capilar que irriga a este tejido (se toma en cuenta el volumen del citoplasma de estas células) es más rica, comparativamente, que la correspondiente del tejido muscular estriado.¹

2º La inervación del tejido adiposo es extraordinariamente densa.^{1, 2}

3º Considerado en su conjunto, el tejido adiposo tiene una actividad respiratoria superior a la del hígado.^{1, 2}

4º La mayoría de las síntesis de grasa a partir de glucosa se realiza en la célula adiposa.³

* Leído el 19 de julio de 1961.

** Jefe de Sector del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

5° En condiciones basales el tejido adiposo suministra mayor proporción de sustrato energético a los tejidos que los hidratos de carbono; en el ayuno prolongado la casi totalidad de la energía que se requiere en esas condiciones proviene de este tejido.⁴

6° Se ha demostrado que prácticamente todas las hormonas conocidas tienen algún efecto sobre los depósitos grasos y que el sistema nervioso autónomo desempeña un papel fundamental sobre la movilización de grasas que son fuente importante de energía.^{2, 5, 6, 7, 8}

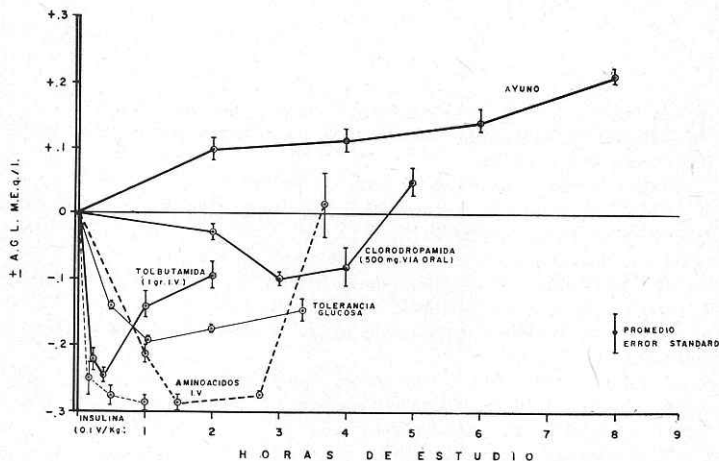


FIG. 1. Cambios en el nivel de A.G.L. con el ayuno y con diferentes sustancias. Sujetos normales. (Tomado de Domenge L. y Rodríguez J., 1960.)

II. *Importancia energética de las grasas.* De acuerdo con los cálculos de Fritz⁴ alrededor del 50% del consumo total de oxígeno de un sujeto normal en condiciones basales proviene de una fracción de la sangre que conocemos como ácidos grasos libres o ácidos grasos no esterificados. Estos ácidos grasos se liberan a partir del tejido adiposo, secundariamente a una hidrólisis tisular de los triglicéridos ahí depositados.^{9, 10, 11} Esta liberación ha sido demostrada tanto "in vitro" como "in vivo" y es probable que represente la única manera por la cual el tejido puede enviar grasas a la circulación. La concentración de los ácidos grasos libres del plasma refleja muy de cerca el grado de la movilización y utilización de las grasas² y esta concentración se eleva rápidamente en las condiciones en las que se requiere dicha energía;^{12, 8, 5} es decir, que a través de esta

fracción de los lípidos circulantes, el tejido adiposo es capaz de enviar a los demás tejidos, que la requieren, energía para su catabolismo oxidativo.

Existe un equilibrio entre utilización de la glucosa y movilización de ácidos grasos libres del plasma, de tal suerte que cuando existe mayor cantidad de glu-

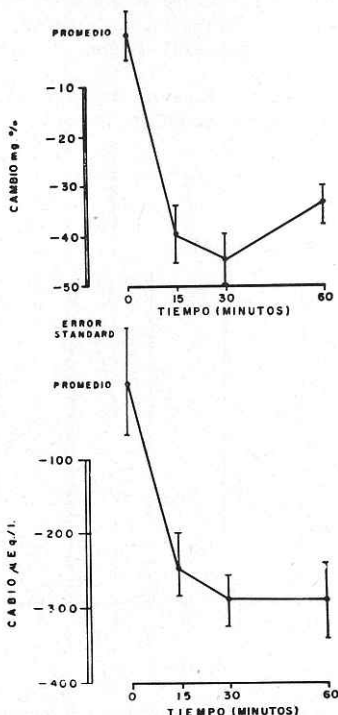


FIG. 2. Cambios en el nivel de glucemia y AGL en sujetos normales (6) con la administración de insulina (0.10 Kg.)

cosa disponible para las células, por algún mecanismo desconocido, se frena la salida de grasa a partir del tejido adiposo.^{13, 14} (Véanse figs. 1 y 2). En cambio, en el caso contrario, como cuando disminuye la utilización de glucosa en el enfermo diabético, aumenta enormemente el nivel de ácidos grasos libres circu-

lantes y aumenta la cetonemia, que es la resultante de la movilización excesiva de grasas hacia el hígado, que no las puede oxidar completamente.^{15, 16}

El conocimiento de estos hechos ha permitido establecer que *el grado de utilización de la glucosa* constituye el mecanismo fundamental de regulación del tejido adiposo, que determina *si los lípidos deben ser guardados o catabolizados*.

III. *Metabolismo de los ácidos grasos libres*. Hemos dicho que esta fracción de los lípidos circulantes representa la forma de transporte de energía a

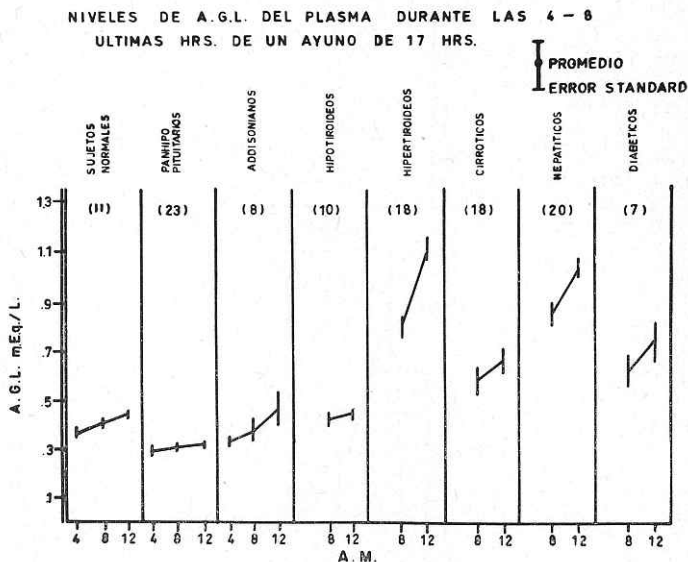


FIG. 3

partir del tejido adiposo hacia diferentes tejidos tales como el hígado, el músculo cardíaco, el riñón, etc. Los estudios realizados con ácidos grasos marcados con C-14 han permitido demostrar su rapidísimo recambio; es decir que rápidamente la radioactividad aparece en el CO_2 expirado lo que indica su acelerada combustibilidad.¹⁴ En las situaciones metabólicas en las que existe disminución de los depósitos de grasas (diabetes mellitus descompensada,¹⁵ ayuno prolongado,¹² hipertiroidismo,¹⁷) (Véase Fig. 3), se observa un incremento notable en el nivel de los ácidos grasos libres del plasma. También es notable este au-

mento en la liberación de grasas en las situaciones de "stress", en el cual pudiera requerirse bruscamente mayor cantidad de energía a partir de las grasas.¹⁶

Recientemente ha sido demostrado que alguna parte de estos ácidos grasos libres se transforman, en el ayuno, en triglicéridos¹⁸ y otros lípidos.¹⁹ Este fenómeno se realiza esencialmente en el hígado en donde pueden depositarse¹⁸ o pasar a la circulación nuevamente como lipoproteínas de baja densidad;¹⁹ este hallazgo explica la relación que existe entre la elevación de los ácidos grasos libres y la hiperlipemia del diabético, y el descenso de los triglicéridos circulantes en estos enfermos cuando se administra insulina,²⁰ fenómeno que siempre es precedido por la disminución del nivel circulante de ácidos grasos no esterificados.

En resumen, el tejido adiposo es capaz de enviar cantidades variables de energía bajo la forma de ácidos grasos libres, y según los requerimientos de los demás tejidos; esta fracción de los lípidos puede proporcionar en algunas circunstancias la mayoría de las calorías que un sujeto requiere en un momento dado. Parte de estos ácidos grasos libres no se utilizan directamente y circulan nuevamente como lipoproteínas.

IV. *Control hormonal y nervioso del tejido adiposo.* Las hormonas y otras sustancias que actúan alterando el metabolismo de las grasas se esquematizan en los cuadros siguientes:

Está bien establecido en la actualidad que las funciones de síntesis, de almacenamiento o de liberación de grasa por el tejido adiposo se encuentran reguladas por mecanismos endócrinos y estímulos nerviosos.² Algunas hormonas, en especial la *insulina*, favorecen la síntesis de la grasa a partir de glucosa y al mismo tiempo frenan la liberación de ácidos grasos libres, a partir del tejido adiposo. Otras hormonas en cambio, estimulan la salida de la grasa hacia el torrente circulatorio y se encargan de transportar dicha energía a los tejidos consumidores.

El *sistema nervioso* y las hormonas de la médula suprarrenal constituyen, muy probablemente, el factor más importante de liberación de las grasas por el tejido

SUSTANCIAS QUE PROVOCAN UN DESCENSO EN EL NIVEL CIRCULANTE DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES

<i>Substancia</i>	<i>Condiciones necesarias</i>
Insulina ^{13, 21 22}	No requiere condiciones especiales
Prolactina ²³	En presencia de insulina
Glucosa ^{13, 24} Tolbutamida (véase fig. 1). Carbutamida Cloropropamida Aminoácidos*	Se requiere un páncreas que sea estimula- ble y produzca insulina ⁸
Glucocorticoides ^{12, 8, 18}	Idem

* Existe menor respuesta cuando se trata de diabetes intensa²⁰

SUBSTANCIAS QUE PRODUCEN UN AUMENTO EN LA LIBERACIÓN DE
ÁCIDOS GRASOS LIBRES

<i>Substancias</i>	<i>Condiciones necesarias</i>
Epinefrina ^{15, 2, 7} Norepinefrina (Médula suprarrenal) (Simpático)	Presencia de suprarrenales y tiroides (o sus hormonas) ¹⁷
Hact ^{11, 15, 18}	Presencia de suprarrenales y diabetes intensa
Glucocorticoides ^{15, 18}	Diabetes intensa
Hormonas tiroideas ^{17, 27} (Véase fig. 3)	Administración crónica. No demostrable "in vitro".
Hormona de crecimiento ^{9, 25, 26}	"In vitro" e "in vivo"
Heparina ^{15, 31} (Véase fig. 4)	Condiciones en las que existe deficiencia relativa (a las necesidades) de glucosa disponible a la célula: Diabetes mellitus intensa. Ayuno prolongado. Insuficiencia hepática intensa. (Véanse figs. 3 y 5)
Glucagón ²⁸	Hiperlipemia
Hormona estimulante del folículo Hormona estimulante de la glándula tiroidea ¹¹	Efecto tardío
	En estudio

adiposo. Sin embargo, no hemos podido demostrar el efecto de estas hormonas en sujetos con panhipopituitarismo¹⁵ y el incremento de ácidos grasos libres circulantes es inferior al normal cuando se ha administrado epinefrina intravenosa a enfermos hipotiroideos.¹⁵ La corrección hormonal de ambos de estos dos defectos endócrinos producen una normalización de la respuesta a la epinefrina.²⁹

La sección de los nervios de alguna porción de tejido adiposo produce, en ese terreno, un rápido aumento en la proporción de su contenido de grasa.¹

La hormona de crecimiento tiene un efecto lipolítico que es demostrable tanto "in vitro" como "in vivo";^{9, 25, 26} en efecto en la época del crecimiento se tiende a adelgazar.

Desde hace varios años se conoce el efecto cetogenético del *HACT* y de los glucocorticoides³⁰ cuando estas hormonas se administran a enfermos con diabetes intensa. Este efecto cetogenético es secundario a la movilización de los ácidos grasos libres y es fácilmente demostrable en el enfermo diabético de tipo juvenil.¹⁵ Por otra parte, estas hormonas abaten el nivel de los ácidos grasos libres, en la persona normal ésta responde con un aumento de glucosa hepática; liberación que a su vez es causada por el efecto hormonal de los glucocorticoides.¹²

Hemos encontrado niveles muy elevados de ácidos grasos libres, en el hiper-

tiroidismo.¹⁷ Los autores²⁷ que han administrado triyodotironina a sujetos normales, reproducen este efecto después de varios días de administrar dosis importantes de esta hormona.

El glucagón, como es sabido, produce hiperglicemia, con la consecuente liberación secundaria de insulina y por tanto, descenso de ácidos grasos libres por el

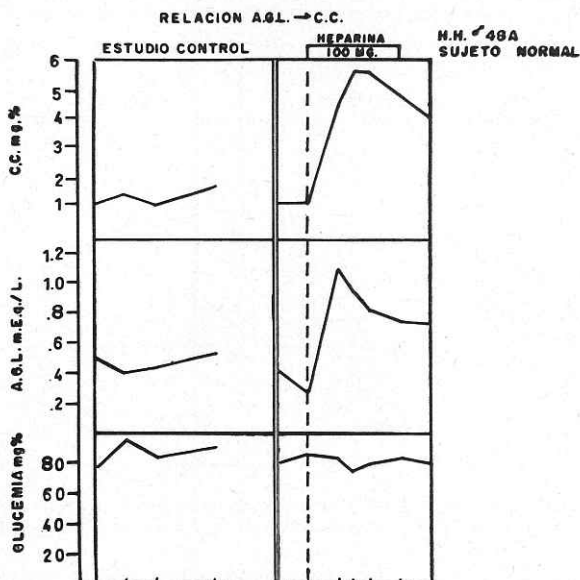


FIG. 4. Cambios en el nivel de cetonemia (c.c.) AGL y glucemia con la administración de heparina (100 mg. en 100 minutos) durante hiperlipemia provocada (carga de grasa).

efecto insulínico;¹⁵ sin embargo, recientemente ha sido publicado que el glucagón a partir del tejido adiposo²⁸ produce liberación de ácidos grasos libres.

La heparina es un mucopolisacárido natural que, además de sus efectos sobre la coagulación sanguínea, produce, a partir de algunos tejidos, una descarga de estearasa lipoproteica una enzima, capaz de hidrolizar alguna proporción de los triglicéridos circulantes.³¹ La consecuencia de este efecto se advierte en el aumento de los mono y diglicéridos y de los ácidos grasos libres del plasma (Véase fig. 4).

Hemos observado un incremento en la cetonemia en los sujetos hiperlipémicos, diabéticos, y no diabéticos, que reciben heparina.^{15, 20}

No puede dejar de tener significación el hecho de que el sistema nervioso y tantas hormonas actúen directa o indirectamente sobre el metabolismo intermedio del tejido adiposo. Igualmente importante es el dato de que este tejido tenga un potencial energético extraordinario y el de la rica vascularización capilar del tejido adiposo. Todos estos hechos apuntan hacia el concepto de que el tejido

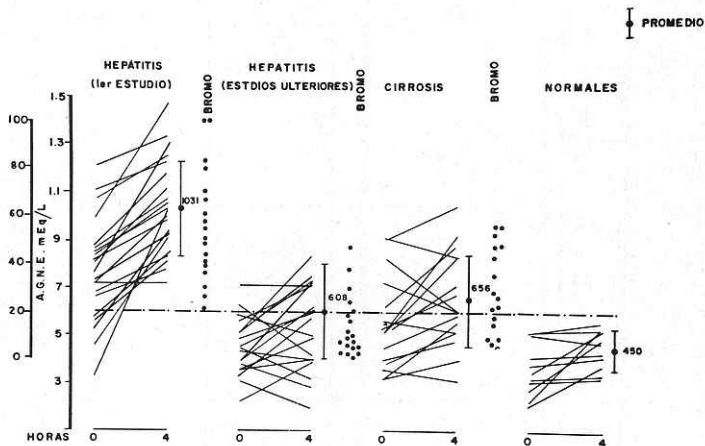


FIG. 5. Cambio en el nivel de AGL en enfermos con insuficiencia hepática. Su relación con el grado de retención de bromosulfaleína. (Tomado de Domenge L. y Rodríguez J., 1960)

adiposo constituye un centro fundamental dentro del metabolismo intermedio. El conocimiento del metabolismo de los ácidos grasos libres ha permitido fijar las bases para la interpretación de las alteraciones de esta fracción, que ya ha encontrado utilidad en la clínica.⁸ Algunos ejemplos se expresan en la fig. N° 3.

Estudios metabólicos en enfermos obesos. Se realizó un estudio en el cual se sometió a un ayuno de cuatro a seis días de duración, a cuatro obesos no diabéticos y a cinco obesos con diabetes latente, y durante este estudio se dosificó el nivel de glucemia, de ácidos grasos libres en el plasma y de cetonemia;³² los resultados se compararon con los estudios semejantes realizados previamente en sujetos normales.¹²

Los resultados se expresan gráficamente en la fig. 6. En esta gráfica se observa que el obeso no diabético responde en forma anormal al ayuno prolongado,

si se compara el nivel de glucemia y de ácidos grasos libres al final del ayuno de tres días. Estos resultados están de acuerdo con los de otros autores que señalan que en el obeso existe un aumento en la gluconeogénesis y en la liberación de glucosa a partir del hígado. La consecuencia de este efecto sería desde este punto de vista, semejante a la de los glucocorticoides, o sea un hiperinsulinismo relativo,

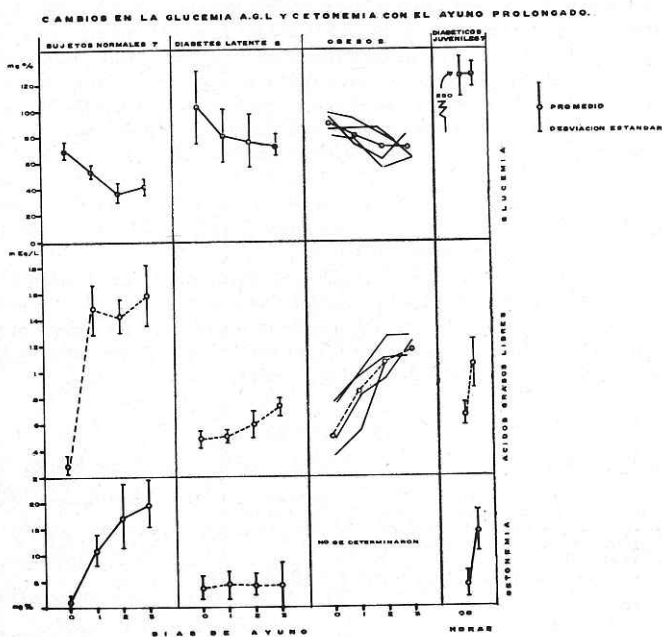


FIG. 6. Cambios en la glucemia AGL y cetonemia con el ayuno de 3 día., en sujetos normales, obesos con diabetes latente y obesos "simples".

con aumento de la lipogénesis y por tanto con disminución en la liberación de la grasa a partir del tejido adiposo.

En los enfermos con diabetes latente y gran sobrepeso, este mismo fenómeno parece acentuarse al grado de que a pesar del ayuno prolongado, el nivel de los ácidos grasos libres se mantienen en cifras bajas y no existe la cetosis que siem-

pre se presenta en el sujeto normal. Esto desde luego no ocurre en la diabetes insulínica de este hecho es importante desde los puntos de vista médico, económico y social, en la que la cetosis secundaria a esta movilización de ácidos grasos se presente en muy corto plazo. (Fig. 6).

Estos estudios sugieren que existe un problema metabólico en el enfermo obeso, que es más acentuado cuando además existe diabetes latente. En otros estudios (no publicados) hemos encontrado también que en estos enfermos obesos hay alteraciones del metabolismo de las proteínas y del agua. Sin embargo no es posible asegurar que estas diferencias demostrables en el obeso, sean efectivamente la causa de ese sobrepeso, o de que estos sujetos tengan más apetito ya que también se puede suponer que estas alteraciones sean la consecuencia de la ingestión excesiva de alimentos, durante mucho tiempo. Falta mucho para resolver el problema de la obesidad; lo que respecta al conocimiento de sus causas y al de su corrección definitiva.

Es necesario comprender mejor este problema que afecta a una gran proporción de la población mundial y que se acompaña de serios problemas médicos que resultan en un promedio de vida más corto.

Es de fundamental importancia también, el incrementar la investigación de la obesidad al través de muy variadas disciplinas tales como la psicología, la sociología, la bioquímica etc., lo que seguramente se traducirá en un mejor conocimiento de esa enfermedad, a la que por ignorancia no se le ha concedido la importancia que tiene dentro de la medicina moderna.

BIBLIOGRAFIA

1. Wertheimer, E. y Shapiro, B.: *The physiology of adipose tissue* Physiol. Rev. 28, 455, 1948.
2. Wertheimer E. Shafir E.: *Influence of hormones on adipose tissue as a center of fat metabolism*. Precent Progr. Horm. Res. 16, 490, 1960.
3. Ashmore J., Cahill G. F. Hastings A. B.: *Effect of hormones on alternate pathways of glucose utilization in isolated tissues*. Recent. Progr. Horm. Res. 16, 547, 1960.
4. Fritz I. B.: *Factors influencing the rates of Long-Chain fatty acid oxidation and synthesis in mammalian systems*. Physiol. Rev. 41, 52, 1961.
5. Domenge L.: *Estudios metabólicos y clínicos de los ácidos grasos no esterificados*. Rev. Soc. Quím. de Méx. 3, 203, 1959.
6. Aguilar, S.: *Investigación metabólica y clínica de los ácidos grasos no esterificados*. Tesis profesional 1959.
7. Rodríguez J. Domenge L. Pérez Vega E.: *Relación del efecto lipolítico de la Epinefrina con diferentes hormonas*. Datos no publicados.
8. Domenge L., Rodríguez J.: *Estudios sobre el metabolismo y control hormonal de los ácidos grasos libres del plasma*. 1a. Reunión de la Soc. Méx. de Nutrición y Endocrinología 1960, p. 101.
9. Reshef L. y B. Shapiro.: *Effect of epinephrine, cortisone and growth on release of non-esterified fatty acids by adipose tissue in vitro*. Metab. IX, 551, 1960.
10. Reshef, L. Shafir, E. Shapiro B.: *In vitro release of ufa by adipose tissue*. Metab. 7, 723, 1958.
11. White, J. Earle y Engel L. Frank.: *Lipolytic action of corticotropin on rat adipose tissue in vitro*. J. Clin. Invest. 37, 1557, 1958.
12. Wood F. C., Domenge L., Bally P. R., Renold A. E., Thorn, G. W.: *Studies on the*

- metabolic response to prolonged fasting.* The Med. Clin. of North Am. 44, 1371, 1960.
13. Dole V. P.: *A relation between nefa in plasma and the metabolism of glucose.* J. Clin. Invest. 35, 150, 1956.
 14. Goodman, D. S., Gordon R. S.: *The metabolism of plasma unesterified fatty acid.* The Am. J. of Clin. Nutr. 6, 669, 1958.
 15. Domenge L. García S.: *Cetoacidosis diabética.* Rev. Inv. Clín. 12, 161, 1960.
 16. Domenge, L.: *The non-esterified fatty acids in the control of diabetes mellitus 40th annual session of the american college of physicians.* Seminar on Medicine of Mexico. April 27, 1959.
 17. Domenge L., Rodríguez J., Cos J., Pérez Vega E., Maisterrena J.: *Alteración de los A. G. N. E. en el hipertiroidismo.* La Prensa Médica Mexicana, 24, 418 1959.
 18. Scow R. O. Chernick S. S. Gurco A. B.: *Ketogenic action of pituitary and adrenal hormones in pancreatectomized rats.* Diabetes 7: 132, 1959.
 19. Borgstrom B., Oliverona T.: *The metabolism of palmitic acid-1-C¹⁴ in functionally hepatectomized rats.* J. of Lip. Res. 2, 263, 1961.
 20. Domenge L.: *Estudios metabólicos y clínicos en enfermos diabéticos jóvenes y adultos.* Rev. Inv. Clín. 13, 1961. En prensa.
 21. Hausberger F. X.: *Action of insulin and cortisone on adipose tissue.* Diabetes 7, 211, 1958.
 22. Renold, A. E., Marble, A. Fawcett, D. W.: *Action of insulin on deposition of glycogen and storage of fat in adipose tissue.* Endoc. 46, 55, 1950.
 23. Winegrad A. I. Shaw W. N. Lukens F. D. W. Stadie W. C.: *Lipogenesis in adipose tissue.* J. Clin. Nut. 8, 651, 1960.
 24. Dole, V. P.: *Transport of non-esterified fatty acids in plasma/chem. Of lipids as related to atherosclerosis.* Chas. C. Thomas, publisher. p. 189, 1957.
 25. Engel H. R. Bergenstal D. M., Nixon W. E.: *Effect of human growth hormone on ufa and plasma aminoacid nitrogen in man.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 100, 699, 1959.
 26. Raben, M. S., y C. H. Hollenberg.: *Effect of growth hormone on plasma fatty acids.* J. Clin. Inv. 37, 922, 1958.
 27. Rich, C., Bierman, E. L., y Schwartz, L. L.: *Plasma nonesterified fatty acids in hyperthyroid states.* J. Clin. Invest. 38, 275, 1959.
 28. Vaughan, M.: *Effect of hormones on glucose metabolism in adipose tissue.* The J. of Biol. Chem. 26, 2196, 1961.
 29. Pérez V. E.: *Relación del efecto lipolítico de la epinefrina con las hormonas tiroideas.* 1a. Reunión de la Soc. Méx. de Nutrición y Endocrinología. 1960., p. 119.
 30. McArthur, J. W., Guiter, K. A., Swallow A., Godey E. E.: Mechler M. L., Hume T. O. Crepeur J. Sineone F. A. Keitel H. Bernall.: *Studies concerning the role of the adrenal cortex in the pathology of diabetic acidosis.* J. Clin. Endocr. 33, 437, 1954.
 31. Korn E. D.: *Lipoprotein lipase.* Chemistry of lipids as related to atherosclerosis. Harles C. Thomas p. 169, mayo 1957.
 32. Domenge L.: *Mesa redonda sobre obesidad.* Ars. Medici. (En prensa).