

Influencias recíprocas de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas sobre el metabolismo del tejido adiposo

ROBERTO LLAMAS *

CLAVES: Triyodotironina, catecolaminas, tejido graso, lipólisis, receptores beta adrenérgicos.

En la rata con hipertiroidismo experimental por administración intraperitoneal de triyodotironina, la lipólisis estimulada in vitro por la adrenalina es mayor que en el animal normal. El propranolol, un efectivo bloqueador beta adrenérgico, que en animales normales inhibe el efecto estimulante de la adrenalina sobre del tejido adiposo, sólo ejerce tal acción en forma muy limitada en las ratas hipertiroideas. Lo anterior confirma que las hormonas tiroideas activan los receptores beta adrenérgicos del tejido adiposo.

Las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, ejercen efectos lipolíticos tanto *in vivo* como *in vitro*. Liberan al medio de incubación del tejido adiposo ácidos grasos no esterificados y glicerol, productos de la hidrólisis de los triglicéridos. El mecanismo de tal acción, como repetidamente ha sido demostrado, es la mayor formación y activación de la adenilato ciclasa, enzima que sintetiza

3', 5', monofosfato cíclico de adenosina (MCA) a partir del trifosfato de adenosina (ATP). El monofosfato cíclico y la proteinquinasa que de él depende son los factores que estimulan directamente la actividad de las enzimas lipolíticas, particularmente la trigliceridasa hormonosensible.¹

El tejido adiposo, en condiciones normales, libera, al ser estudiado *in vitro*, poca cantidad de ácidos grasos; esta lipólisis basal aumenta sensiblemente al ser añadida adrenalina o noradrenalina. En tejido adiposo de rata hipotiroidea, ni la adrenalina ni la triyodotironina (T3) elevan la producción basal de ácidos grasos, cuando aisladamente se añaden al medio de incubación. Se deduce de tales observaciones que las hormonas tiroideas son

Recibido: 31 de julio de 1981.

Aceptado: 7 de septiembre de 1981.

* Académico titular. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

indispensables para que se manifiesten los efectos lipolíticos de las catecolaminas; se demuestra, además, que la T3 no ejerce tales efectos *in vitro*, como lo hace la catecolamina en el animal normal.²

El tejido adiposo de ratas tratadas con propiltiouracilo libera menos ácidos grasos al medio después de sesenta minutos de incubación y contiene menor cantidad de estos cuerpos que el tejido de animales normales. La adrenalina, además, no estimula la lipólisis en la rata tratada con esa droga antitiroidea, como acontece en el animal eutiroideo.³

La tiroidectomía en la rata origina menor sensibilidad del tejido adiposo a la acción lipolítica de la adrenalina, si bien la producción basal de ácidos grasos y de glicerol es de igual magnitud que en el animal normal. Por el contrario, la rata hipertiroidea libera más ácidos grasos del tejido adiposo en condiciones basales y la lipólisis estimulada por la adrenalina es mayor a la observada en ratas normales por efecto de la misma catecolamina.⁴

En el hipotiroidismo humano la noradrenalina no ejerce efectos lipolíticos en el tejido adiposo.⁵ Pero en pacientes hipertiroideos las concentraciones plasmáticas, tanto de ácidos grasos no esterificados como de glicerol aumentan y descienden cuando los pacientes son sometidos a tratamiento antitiroideo.⁶ Al parecer, la elevación de la concentración plasmática de los ácidos grasos en el hipertiroidismo espontáneo o en el inducido permite satisfacer las necesidades metabólicas características de esta condición patológica.⁷

La influencia del *status* tiroideo sobre el metabolismo del tejido adiposo se ha explicado por diversos mecanismos. Se ha estudiado, en primer lugar, el posible efecto de las hormonas tiroideas sobre la biosíntesis y acumulación del monofosfato cíclico de adenosina en las células grasas. En los adipocitos de ratas normales tratadas con triyodotironina aumenta la sensibilidad a los efectos lipolíticos de la noradrenalina y del dibutilil 3', 5' monofosfato cíclico de adenosina y puede demostrarse en ellas mayor concentración en MCA.⁸ En pacientes hipertiroideos aumenta sensiblemente el contenido de MCA, tanto en el plasma como en los tejidos muscular estriado y adiposo, en tanto que en el hipotiroidismo humano desciende.⁹ Las respuestas lipolíticas a la adrenalina y a la isopropilnoradrenalina se reducen en treinta por ciento en pacientes hipertiroideos al ser tratados con drogas de acción antitiroidea, lo que se atribuye a menor formación de MCA. La infusión de adrenalina origina sensible aumento en la eliminación urinaria de MCA en personas con hipertiroidismo; en los hipotiroideos la elevación que se produce es mínima.¹⁰

Cambios en la actividad de las fosfodiesterasas, enzimas que inactivan al MCA al hacer que el nucleótido pierda su carácter cíclico, han sido demostrados en relación con la influencia de las hormonas tiroideas sobre la lipólisis. En efecto, en adipocitos de ratas con hipotiroidismo inducido por

el propiltiouracilo, que no responden a la acción lipolítica de la adrenalina, aumenta sensiblemente la actividad de la fosfodiesterasa celular, de bajo Km, lo que produce disminución en las concentraciones de MCA en el adipocito. El tratamiento de estos animales con T3 normaliza la actividad de la enzima y de la respuesta lipolítica a la adrenalina.¹¹

La existencia, en el tejido adiposo, de los receptores alfa y beta y de los efectos de estimulación adrenérgica alfa y beta ejercidos por las catecolaminas en forma específica sobre tales receptores, ha permitido investigar la existencia de otros mecanismos que expliquen las influencias recíprocas de las catecolaminas y de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo del tejido graso. En el tejido adiposo humano existen ambos tipos de receptores; la estimulación de los beta por las catecolaminas se traduce por aumento de la lipólisis; la estimulación de los alfa, por la misma catecolamina, origina inhibición. En el tejido adiposo de la rata no parece que existan receptores adrenérgicos alfa.¹²⁻¹⁴ Por lo que a lo anteriormente se ha expresado, se ha visto que la isopropilnoradrenalina, carente en forma casi completa de efectos de estimulación alfa adrenérgica, ejerce mayor actividad lipolítica, en cantidades equimoleculares, que la adrenalina, sustancia dotada de propiedades de estimulación tanto alfa como beta adrenérgicas. Además, la fentolamina, bloqueador alfa adrenérgico, aumenta la producción de glicerol inducida por la adrenalina, lo que indica, como se ha dicho, que la lipólisis es mediada por el estímulo sobre los receptores beta e inhibida por el estímulo sobre los alfa.¹⁵⁻¹⁷ La estimulación beta adrenérgica conduce a mayor síntesis de MCA; la estimulación de los receptores alfa la inhibe.

Diversas anormalidades características de la tirotoxicosis son similares a las producidas por la estimulación beta adrenérgica en el hombre, entre ellas la taquicardia, el aumento en la contractilidad cardiaca, el temblor muscular, la ansiedad y los incrementos de la glucogenólisis y de la lipólisis. Por otra parte, el propranolol, un efectivo bloqueador de los receptores beta, atenúa o hace desaparecer la taquicardia, el temblor y la ansiedad en la tirotoxicosis e inhibe la lipólisis inducida por la adrenalina.¹⁸

La estimulación beta adrenérgica aumenta por efecto de las hormonas tiroideas. Se ha demostrado que en los corazones fetales de ratón, en cultivo, se origina mayor sensibilidad a todos los agentes cronotrópicos que actúan específicamente por estimulación beta adrenérgica cuando se agrega triyodotironina. Los que obran por otro mecanismo no modifican su comportamiento fisiológico. Las hormonas tiroideas aumentan el número de los receptores beta adrenérgicos en el miocardio de la rata; este aumento es el responsable, por lo menos en parte, de la mayor sensibilidad beta adrenérgica característica del hipertiroidismo.^{19,20} lo que explica el incremento peculiar de la lipólisis en esta condición patológica por las catecolaminas y la aparición simultánea de síntomas y de

Cuadro 1. Liberación de ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo de ratas normales e hipertiroideas después de noventa minutos de incubación a 38°C. previa adición a ambos de cinco microgramos de adrenalina por ml.

Volumen total, 4 ml. Los resultados se expresan como miliequivalentes de ácido palmítico por gramo de grasa.

Determinaciones en ratas normales	Determinaciones en ratas tratadas con triyodotironina
0.050	0.065
0.050	0.076
0.047	0.070
0.048	0.080
0.048	0.072
0.045	0.075
0.052	0.089
0.042	0.070
0.049	0.072
0.048	0.078
Promedio: 0.048	Promedio: 0.075
Desv. de la media: ± 0.0028	Desv. de la media: ± 0.0066
Actividad: 100%	Actividad: 156%

signos provocados por la misma causa en la tirotoxicosis.

Las hormonas tiroideas no ejercen efectos directos de activación sobre las lipasas.²¹

En este trabajo se han estudiado, comparativamente, el efecto del hipertiroidismo inducido en la rata por la triyodotironina sobre la lipólisis estimulada por la adrenalina y la acción lipolítica de la adrenalina en el animal normal. Se estudió además la acción bloqueadora del propranolol sobre la lipólisis estimulada por la adrenalina, tanto en el tejido adiposo de los animales normales como en el de los tratados con la hormona tiroidea.

Material y métodos

Se utilizaron ratas blancas machos de 250 a 300 gramos de peso provenientes del criadero del Instituto de Biología (UNAM). Se les alimentó con Purina y agua natural *ad libitum*. Durante quince días se les administraron diariamente por vía peritoneal cincuenta microgramos de triyodotironina (3, 3', 5 triiodo-L-thyronine, sodium salt, Sigma Chem. Co.) disueltos en 0.10 ml de agua alcalinizada con NaOH para facilitar la disolución de la hormona. Los animales testigo recibieron, por el mismo número de días y por la misma vía,

Cuadro 2. Liberación de ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo epididimal de ratas normales e hipertiroideas, previa adición, en ambos, de cinco microgramos de adrenalina y de dos microgramos de propranolol por ml.

Volumen total en cada muestra, 4 ml. Incubación a 38°C durante noventa minutos. La lipólisis se expresa como miliequivalente de ácido palmítico por gramo de grasa.

Determinaciones en animales normales	Determinaciones en animales tratados con triyodotironina
0.032	0.060
0.032	0.065
0.028	0.073
0.034	0.058
0.030	0.065
0.035	0.067
0.026	0.060
0.038	0.062
0.026	0.062
0.040	0.065
Promedio: 0.032	Promedio: 0.064
Desv. de la media: ± 0.0048	Desv. de la media: ± 0.0043

0.10 ml del disolvente. Previa anestesia con éter etílico las ratas fueron muertas por fractura cervical. El tejido adiposo epididimal, después de ser lavado con solución fisiológica de cloruro de sodio y secado con papel filtro se pesó y homogeneizó con amortiguador Krebs-Ringer de bicarbonato de sodio a pH 7.4 y albúmina sérica bovina desprovista de ácidos grasos al 4%. No se añadió glucosa para evitar el efecto estimulante de este azúcar sobre la lipólisis inducida por las catecolaminas.²²

El volumen total de cada matraz de incubación, conteniendo 0.30 g de tejido adiposo, fue de 4 ml. Se añadió adrenalina (DL epineprine, grade II, Sigma Chem. Co.) en concentración de cinco microgramos por mililitro y propranolol (DL propranolol, Sigma Chem. Co.) dos microgramos por ml. La incubación se prolongó durante noventa minutos en incubador Dubnoff. Los ácidos grasos no esterificados se midieron por el procedimiento de Dole.²³

Resultados

Los resultados se expresan en los cuadros 1 y 2. Para su interpretación se considera que si la actividad lipolítica de la adrenalina en la rata normal se toma como cien, la misma actividad en la rata

hipertiroidea asciende al ciento cincuenta y seis por ciento.

La adición de propranolol al tejido adiposo de ratas normales abate la actividad lipolítica de la adrenalina, considerada como cien, a 67 por ciento. Si a su vez se considera como cien la actividad lipolítica de la adrenalina en el tejido adiposo del animal tratado con T₃, la adición de propranolol la reduce a solamente 85 por ciento.

Comentarios

La actividad lipolítica de las catecolaminas *in vitro*, en este caso de la adrenalina, aumenta en el tejido adiposo epididimal de ratas tratadas con triyodotironina. Las hormonas tiroideas, muy probablemente, carecen de efectos lipolíticos propios y en un medio desprovisto totalmente de catecolaminas, seguramente que tales efectos no podrían manifestarse.

El mecanismo de estas relaciones funcionales entre hormonas tiroideas y catecolaminas radican, a la luz de investigaciones diversas, en el aumento del número y actividad de los receptores beta adrenérgicos, originado por las hormonas tiroideas en el tejido adiposo y en otros lugares del organismo, lo que explica que la acción beta estimulante de las catecolaminas se manifieste en forma normal en el eutiroidismo, disminuya en el hipotiroidismo y se incremente sensiblemente en la tirotoxicosis. El aumento en el número y actividad de los receptores beta en el hipertiroidismo explica, además, la aparición de algunos de sus signos y síntomas característicos, como taquicardia, ansiedad y temblor muscular, todos ellos provocados a su vez por efecto directo de las catecolaminas. Ambas manifestaciones, incremento de la lipólisis y los síntomas y signos mencionados, desaparecen o se atenúan por efecto de los bloqueadores beta adrenérgicos como el propranolol.

El resultado inmediato de la estimulación beta adrenérgica, en lo que al metabolismo graso se refiere, es el aumento en la biosíntesis del monofosfato cíclico de adenosina y de la proteinquinasa que de él depende, factores que activan a las enzimas lipolíticas, particularmente a la trigliceridasa hormonosensible.

En este trabajo se estudiaron los posibles cambios, en el animal hipertiroideo, de la acción inhibitoria del propranolol sobre la lipólisis en el tejido adiposo producida por la adrenalina, en comparación con el mismo efecto del bloqueador beta adrenérgico sobre la lipólisis adrenalínica en el animal normal.

El propranolol, a las concentraciones empleadas, inhibe mucho menos la lipólisis adrenalínica en el tejido adiposo de ratas tratadas con T₃ que en el animal normal, lo que puede indicar la existencia de mayor actividad funcional de los receptores beta adrenérgicos en el hipertiroidismo.

REFERENCIAS

1. Khoo, J. C.; Alegría, A. A. y Steinberg, D.: *The mechanism of activation of hormone sensitive lipases in human adipose tissue*. J. Clin. Invest. 53:1124, 1974.
2. Dehons, A. F. y Schwartz, I. L.: *Dependence of the lipolytic action of epinephrine in vitro upon thyroid hormone*. J. Lipid Res. 25:86, 1961.
3. Deykin, D. y Vaughan, M.: *Release of free fatty acids by adipose tissue from rats treated with triiodothyronine or propylthiouracil*. J. Lipid Res. 4:200, 1963.
4. Felt, V. V. y Benes, P.: *Thyroid catecholamines interrelationships in free fatty acids release from adipose tissue*. Experientia 19:315, 1963.
5. Rosenqvist, S.; Efendié, S.; Jereb, B. y Ostman, J.: *Influence of the hypothyroid state of lipolysis in human adipose tissue in vitro*. Acta Med. Scand. 189:381, 1971.
6. Jacobsen, B. B.: *Blood lipids during treatment of hyperthyroidism*. Acta Endocrinol. 72:443, 1973.
7. Rich, C.; Bierman, E. L. y Schwartz, I. L.: *Plasma non-esterified fatty acids in hyperthyroid states*. J. Clin. Invest. 38:275, 1959.
8. Caldwell, A. y Fain, J. N.: *Triiodothyronine stimulation on cyclic adenosine 3,5 monophosphate accumulation in fat cells*. Endocrinology 89:1195, 1971.
9. Karlberg, B. E.; Henriksson, K. L. y Andersson, R. G. G.: *Cyclic adenosine 3,5, monophosphate concentration in plasma, adipose tissue and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper and hypothyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:96, 1974.
10. Guttler, R. B.; Shaw, J. W.; Otis, C. L. y Nicoloff, J. T.: *Epinephrine-induced alterations in urinary cyclic AMP in hyper and hypothyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:707, 1975.
11. Van Inwegen, R. G.; Robinson, G. A. y Thompson, W. J.: *Cyclic nucleotide phosphodiesterases and thyroid hormones*. J. Biol. Chem. 250:2452, 1975.
12. Burns, T. W. y Langley, P. E.: *Lipolysis by human adipose tissue: the role of cyclic 3,5, adenosine monophosphate and adrenergic receptor sites*. J. Lab. Clin. Med. 75:983, 1970.
13. Ballard, K.; Malmfors, T. y Rosell, S.: *Adrenergic innervation and vascular patterns in canine adipose tissue*. Microvasc. Res. 8:164, 1974.
14. Reckless, J. P. D.; Gilbert, C. H. y Galton, D. J.: *Alpha adrenergic receptor activity and lipolysis in adipose tissue of hypothyroid man and rat*. J. Endocr. 68:419, 1976.
15. Efendié, S.: *Catecholamines and metabolism of human adipose tissue*. Acta Med. Scand. 187:477, 1970.
16. Ostman, J. y Efendié, S.: *Catecholamines and metabolism of human adipose tissue*. Acta Med. Scand. 187:471, 1970.
17. Schotz, M. C. y Page, I.: *Effect of adrenergic blocking agents on the release of free fatty acids from rat adipose tissue*. J. Lipid Res. 1:466, 1960.
18. Zwillich, C. W.; Matthay, M.; Potts, D. E.; Adler, R.; Hofeldt, F. y Wiel, J.: *Thyrotoxicosis: comparison of effects of thyroid ablation and beta adrenergic blockade on metabolic rate and ventilatory control*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:491, 1978.
19. Williams, L. T. y Lefkowitz, R. J.: *Thyroid hormone regulation of beta adrenergic receptor number*. J. Biol. Chem. 252:2787, 1977.
20. Arner, P.; Wennlund, A. y Ostman, J.: *Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:415, 1979.
21. Fisher, J. N. y Ball, E. G.: *Studies on the metabolism of adipose tissue. The effect of thyroid status upon oxygen consumption and lipolysis*. Biochemistry 6:637, 1967.
22. Efendié, S. y Ostman, J.: *Catecholamines and metabolism of human adipose tissue*. Acta Med. Scand. 187:485, 1970.
23. Dole, V. P. A.: *A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose*. J. Clin. Invest. 35:150, 1956.