

Efectos de la triyodotironina sobre la captación y sobre la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo epididimario de la rata

ROBERTO LLAMAS *

Se ha estudiado la posible influencia de la energía contenida en el fosfato sobre el efecto de la triyodotironina en la captación de oxígeno y la biosíntesis y esterificación de los ácidos grasos en el tejido adiposo. La adición de triyodotironina a preparaciones de tejido adiposo con glucosa e insulina, in vitro, no originó consumo mayor de oxígeno en el medio fosfatado que en el de bicarbonato.

CLAVES: Triyodotironina, insulina, glucosa, captación de oxígeno, ácidos grasos, grasa epididimaria.

La insulina es la hormona que más activamente interviene en los cambios metabólicos del tejido adiposo, debido a que una de sus principales funciones es la de estimular la lipogénesis y otra la de inhibir la lipólisis. El tejido graso, en efecto, es el

Recibido: 25 de agosto de 1982.

Aceptado: 7 de marzo de 1983.

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

mayor consumidor, valga la expresión, de esa hormona. Cuando los depósitos adiposos aumentan anormalmente, como acontece en la obesidad, se origina mayor producción de insulina para satisfacer el incremento necesario que de la hormona se origina en tal anomalía metabólica. Independientemente de sus acciones lipogénica y antilipolítica, la insulina estimula todas las vías metabólicas de la glucosa, al favorecer su captación del glúcido en diversos órganos y tejidos, entre ellos el adiposo. Por otra parte, la disponibilidad metabólica de la glucosa es posible, además de la ac-

ción insulínica, gracias a la intervención de las hormonas tiroideas, que al parecer actúan en forma sinérgica con la hormona pancreática; la disponibilidad metabólica de la glucosa, tal como se ha demostrado, se abate en el hipotiroidismo y aumenta considerablemente en el hipertiroidismo.¹

Diversos estudios experimentales han señalado que la insulina disminuye, *in vitro*, los efectos lipolíticos de la adrenalina, glucagon, y somatotropina, tanto en el tejido graso íntegro como en los adipocitos aislados,² debido a que la hormona pancreática se opone a la biosíntesis del monofosfato cíclico de adenosina, nucleótido responsable del incremento de la lipólisis por la activación que ejerce sobre las enzimas lipolíticas. Es de señalarse, además, que la insulina, sobre todo en presencia de glucosa, aumenta la captación de oxígeno en el tejido adiposo, debido al estímulo que ejerce sobre la biosíntesis de ácidos grasos y sobre su conversión a triglicéridos, o sea sobre su esterificación.

Se ha demostrado que cuando el tejido adiposo se incuba con glucosa e insulina en medio bicarbonatado (amortiguador Krebs de bicarbonato) el consumo de oxígeno es muy manifiesto; cuando se incuba en las mismas condiciones anteriores, pero en amortiguador de fosfato, el consumo de oxígeno es mucho más bajo. Se deduce de este hecho que la síntesis y esterificación de los ácidos grasos, considerados como los cambios metabólicos que preceden a la acción termogénica en el tejido adiposo, se llevan al cabo fundamentalmente en el medio bicarbonatado. Se ha visto además que la adrenalina, hormona con gran capacidad lipolítica, añadida al medio bicarbonatado conjuntamente con el tejido adiposo, glucosa e insulina, origina un nuevo incremento en el consumo de oxígeno pero de poca cuantía; cuando se agrega al adiposo con glucosa e insulina en medio fosfatado, el consumo de oxígeno se eleva considerablemente, lo que se supone es debido a la esterificación de los ácidos grasos liberados por la adrenalina, posiblemente debido al aprovechamiento de la energía contenida en el fosfato.

El tejido adiposo solo y aun en presencia de insulina, en medio desprovisto de glucosa, es incapaz de formar cantidad apreciable de ácidos grasos, debido a la falta del precursor necesario para tal síntesis; en estas condiciones el consumo de oxígeno indica fundamentalmente la energía requerida para el proceso lipolítico.

Las hormonas tiroideas elevan el consumo de oxígeno en el tejido adiposo y estimulan la biosíntesis y esterificación de los ácidos grasos, cambios metabólicos que como ya se ha visto, preceden al efecto calorigénico. Las hormonas tiroideas, por otra parte, no poseen actividad lipolítica propiamente dicha; favorecen este cambio metabólico porque aumentan el número y actividad de los receptores beta adrenérgicos y por lo tanto permiten o incrementan el efecto lipolítico de las catecolaminas, sobre todo de la adrenalina. Es muy probable que en un medio desprovisto totalmente de catecolaminas no pueda manifestarse ningún efecto lipolítico de las hormonas tiroideas.^{4,5}

Dada la evidente influencia del tiroides en lo

que a disponibilidad metabólica de la glucosa se refiere, tanto en sus efectos sobre la lipólisis, pero sobre todo en la biosíntesis de ácidos grasos y esterificación de los mismos, lo que precede necesariamente a su acción calorigénica, parece importante estudiar si estas acciones son favorecidas por la presencia del fosfato, o sea si las hormonas tiroideas son capaces de aprovechar, para esos cambios, alguna energía contenida en este medio.

En la producción de calor o termogénesis intervienen factores diversos; uno de ellos es la contracción muscular, otro es el aumento en el consumo de oxígeno en humanos expuestos al frío; en estas condiciones aumenta la concentración de adrenalina en el plasma así como la de ácidos grasos no esterificados y colateralmente desciende la glucemia. Se estimula, por lo tanto, la biosíntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa y la lipólisis mediada por la adrenalina.⁶ En forma semejante a lo que ocurre con la exposición al frío, las hormonas tiroideas originan hiperlipemia e hipoglucemia en el conejo durante el descenso de la temperatura. La acción termogénica del tiroides coincide, por lo tanto, con mayor formación de lípidos a partir de la glucosa. En la tirotoxicosis experimental, en efecto, aumenta la captación de la glucosa inducida en el diafragma por efecto de la insulina, lo que puede interpretarse como debido a la transformación del glúcido en ácidos grasos y a la posterior esterificación de estos.⁷

La triyodotironina (T₃) es la hormona tiroidea termogénicamente más activa, o tal vez la única dotada de esta propiedad. Se ha visto, en lo que a esto respecta, que en niños obesos la concentración de tiroxina (T₄) disminuye en el plasma noventa minutos después de que reciben una carga de glucosa, en tanto que la T₃ no se modifica. En personas normales se produce aumento postprandial de T₃, o sea que se incrementa la termogénesis. En sujetos obesos la dieta hipocalórica y el ayuno originan conversión disminuida de T₄ a T₃.⁸ La hiperfagia en la rata normal origina aumento en la producción de calor, lo que impide que incremente su peso. Independientemente de los factores de índole hormonal que intervienen en esta respuesta, se acepta como muy probable que el efecto termogénico se deba a activación del tejido adiposo moreno, por estímulos de índole nerviosa que parten del núcleo ventral hipotalámico.⁹

La insulina misma ejerce efectos calorigénicos en adipocitos humanos, ya que la producción de calor en ellos aumenta en presencia de la hormona y de glucosa. Presumiblemente el efecto calorigénico es precedido por aumento en la biosíntesis de ácidos grasos, que se utilizarán de inmediato como material energético o tal vez previa esterificación para ser luego metabolizados.¹⁰

En el presente trabajo se han investigado, en forma comparativa, la liberación de ácidos grasos y la captación de oxígeno en las siguientes preparaciones, tanto en medio bicarbonatado como fosfatado: 1. tejido adiposo solo; 2. adiposo con glucosa; 3. adiposo con glucosa más T₃; 4. adiposo con glucosa más insulina; 5. adiposo con glucosa e insulina más T₃.

Material y métodos

Se utilizaron ratas blancas de 200 a 250 g de peso. Se les mantuvo en jaulas individuales y fueron alimentadas con Purina® y agua natural *ad libitum*. Se les dio muerte por fractura cervical previa anestesia con éter etílico. El tejido adiposo epididimario se extrajo de inmediato, se lavó con solución de cloruro de sodio al 0.9 por ciento y se secó en hojas de papel filtro. En matraces de 25 ml de capacidad se introdujeron alícuotas de un gramo desmenuzadas con tijera y pesadas en balanza de torsión. Tanto el amortiguador de fosfatos como el de bicarbonato se ajustaron a pH 7.4. La glucosa, en los medios con este glúcido, se agregó a la concentración de 360 mg por cien. La insulina (Insulina cristalina de páncreas bovino, Sigma Chem. Co.) se agregó a la concentración de 2 000 micro-unidades, disuelta en 0.2 ml del amortiguador correspondiente. La triyodotironina (3, 3', 5 triiodo-L-thyronine sodium salt, Sigma Chem. Co.) se utilizó a la de 200 microgramos disuelta en 0.2 ml de agua ligeramente alcalinizada con NaOH para facilitar la disolución de la hormona. Cuando no se agregó triyodotironina se utilizó el mismo medio alcalino para tener en todos los casos condiciones estrictamente uniformes. El volumen total de incubación se completó a 3.2 ml con el amortiguador correspondiente. La incubación se prolongó durante 120 minutos a 38°C en incubador metabólico Dubnoff. Al fin de este lapso se determinaron los ácidos grasos no esterificados mediante el procedimiento de Dole.¹¹

La captación de oxígeno se estudió en microrespirómetro de Warburg mediante el procedimiento "directo" o de absorción del bióxido de carbono.¹² Se emplearon las mismas sustancias y a iguales concentraciones, con la excepción del tejido adiposo, cuyo peso fue de 0.50 g en cada vaso. La incubación se prolongó durante noventa minutos a 38°C.

Resultados

Los resultados se puntualizan en los cuadros 1 y 2.

Comentarios

Las hormonas tiroideas elevan el consumo de oxígeno en el tejido adiposo, lo que indica biosíntesis y esterificación de ácidos grasos a partir de la glucosa y sobre todo en presencia de insulina; estos cambios preceden a su acción calorigénica.

En el tejido adiposo al que se agrega glucosa e insulina en medio bicarbonatado el consumo de oxígeno es alto, lo que indica que es el adecuado para que la biosíntesis y esterificación de los ácidos grasos tenga lugar. En medio fosfatado el consumo de oxígeno es mucho menor, lo que señala lo contrario. Cuando al medio bicarbonatado se añade adrenalina se produce un incremento adicional en la captación o consumo de oxígeno de poca cuantía; cuando se agrega al medio fosfatado, el con-

Cuadro 1. Lipólisis y captación de oxígeno en tejido adiposo epididimario de rata en amortiguador Krebs bicarbonato a pH 7.4. Incubación durante 120 y 90 minutos respectivamente a 38°C. Los resultados se expresan como miliequivalentes de ácido palmítico liberados por gramo de grasa y como micromolas de O₂ consumido por 100 mg de tejido húmedo.

Tejido adiposo solo	Adiposo más glucosa	Adiposo más glucosa más insulina	Adiposo más glucosa más T3	Adiposo más glucosa más insulina más T3
(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
LIPOLISIS				
0.032	0.034	0.030	0.037	0.035
±0.002	±0.003	±0.002	±0.003	±0.003
CAPTACION DE OXIGENO				
2.2	2.7	4.1	3.1	4.5
±0.2	±0.1	±0.3	±0.2	±0.4

Cuadro 2. Lipólisis y captación de oxígeno en tejido epididimario de rata en amortiguador de fosfato a pH 7.4. Incubación durante 120 y 90 minutos respectivamente a pH 7.4. Los resultados se expresan como miliequivalentes de ácido palmítico liberados por gramo de grasa y como micromolas de O₂ consumido por 100 mg de tejido húmedo.

Tejido adiposo solo	Adiposo más glucosa	Adiposo más glucosa más insulina	Adiposo más insulina más T3	Adiposo más glucosa más T3
(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
LIPOLISIS				
0.032	0.034	0.030	0.037	0.036
±0.003	±0.002	±0.002	±0.003	±0.003
CAPTACION DE OXIGENO				
2.2	2.8	3.5	3.0	3.9

sumo de oxígeno aumenta considerablemente, lo que se considera como debido a la esterificación de los ácidos grasos liberados por la adrenalina. La esterificación es posible gracias al aprovechamiento, por el tejido adiposo, de la energía contenida en el fosfato.

En este trabajo se ha querido investigar, en forma comparativa, en las condiciones experimentales señaladas con anterioridad, la lipólisis y la captación de oxígeno en presencia de bicarbonato y de fosfato, y los cambios que sobre estos procesos origina la T3, considerada como la hormona tiroidea termogénicamente activa.

El examen de estos resultados permite establecer las siguientes conclusiones:

1. La lipólisis basal es de igual magnitud en ambos medios.

2. La adición de glucosa la eleva 6 por ciento tanto en uno como en el otro.

3. La insulina agregada al adiposo con glucosa deprime la lipólisis en ambos medios el 6 por ciento.

4. La T3 añadida al adiposo con glucosa, incrementa la lipólisis 16 por ciento en el medio bicarbonatado y 16 en el fosfatado.

5. La adición de T3 al adiposo con glucosa e insulina aumenta la lipólisis 9 por ciento en el medio con bicarbonato y 12 por ciento en el fosfatado.

Para los cálculos anteriores se ha tomado como valor 100 la cifra indicadora de la lipólisis del tejido adiposo solo o lipólisis basal.

Por lo que se refiere al consumo de oxígeno, las conclusiones son las siguientes:

1. La captación en el tejido adiposo solo es igual en ambos medios.

2. La adición de glucosa la aumenta 23 por ciento en el medio con bicarbonato y 27 en el fosfatado.

3. En el adiposo incubado con glucosa más insulina se produce un nuevo aumento en el consumo de oxígeno, que llega a 86 por ciento en el medio bicarbonatado y a 59 por ciento en el fosfatado.

4. En el adiposo con glucosa y triyodotironina, el aumento en el consumo de oxígeno es de 41 por ciento en el medio bicarbonatado y de 36 en el fosfatado.

5. La adición de T3 al adiposo con glucosa e insulina, o sea cuando las condiciones para la biosíntesis y esterificación de los ácidos grasos son las óptimas, origina aumento en la captación de oxígeno que llega a 104 por ciento en el amortiguador de bicarbonato y a 77 por ciento en el medio con fosfato.

Para los cálculos anteriores se tomó como valor 100 la captación de oxígeno en el tejido adiposo solo.

Con la finalidad de aclarar el efecto de la triyodotironina sobre el consumo de oxígeno, es de observarse que este proceso metabólico es de mucha mayor magnitud en el medio bicarbonatado que

en el fosfatado en presencia de glucosa e insulina; al agregar la hormona tiroidea se produce un nuevo aumento en el consumo de oxígeno que llega a 104 por ciento en el medio bicarbonatado y a 77 por ciento en el fosfatado. Estos valores, sin embargo, deben substraherse de los encontrados cuando el adiposo se incubó con glucosa e insulina, tanto en un medio como en el otro; en estas condiciones el efecto estimulante de la T3 sobre el consumo de oxígeno es de 18 por ciento, tanto en presencia de bicarbonato como de fosfato.

REFERENCIAS

1. Mueller, M. S. y Seitz, H. J.: *In vivo glucose turnover in hypothyroid and hyperthyroid starved rat*. Pflugers Arch. Eur. Physiol. 386:47, 1980.
2. Llamas, R.: *Influencias hormonales sobre la lipólisis basal en adipocitos aislados del tejido graso epididimal de la rata*. GAC. MÉD. MÉX. 116:535, 1980.
3. Flatt, J. P. y Ball, E.: *Studies on the metabolism of adipose tissue. XIV. The manometric determination of total CO2 production and oxygen consumption in bicarbonate buffer*. Biochem. Ztschrift. 338:73, 1964.
4. Llamas, R.: *Influencias recíprocas de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas sobre el metabolismo del tejido adiposo*. GAC. MÉD. MÉX. 118:17, 1982.
5. Writtset, J. A.; Darovec-Deckerman, C.; Adams, K.; Polliner, J. y Needelman, H.: *Thyroid-dependent maturation of beta-adrenergic receptors in the rat lung*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 97:913, 1980.
6. Jessen, K.: *An assessment of human regulatory non-shivering thermogenesis*. Acta Anesth. Scand. 24:138, 1980.
7. Kryukova, I. V.; Arslanov, S. N.; Negovskaya, A. V. y Kandror, V. I.: *Sensitivity of some metabolic processes to epinephrine and insulin in experimental thyrotoxicosis*. Probl. Endokrinol. 26:79, 1980.
8. Hesse, V.; Spahn, V. y Plenert, W.: *Thyroxine-triiodothyronine shift during the post-prandial period after glucose load in obese children before and after hypocaloric diet: a factor for postprandial thermogenesis*. Horm. Metab. Res. 13:28, 1981.
9. Perkins, M. N.; Rothwell, N. J.; Stock, M. J. y Stone, T. W.: *Activation of brown adipose tissue thermogenesis by the ventromedial hypothalamus*. Nature (Lond.) 289:401, 1981.
10. Monti, M. P.; Nilsson-Ehle, P.; Sobris, R. y Wadso, I.: *Microcalorimetric measurements of production of heat in isolated human adipocytes*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40:581, 1980.
11. Dole, V. P.: *A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose*. J. Clin. Invest. 35:150, 1956.
12. Umbreit, W. W.; Burris, R. H. y Stauffer, J. F.: *Manometric techniques*. Nueva York, Burgess Publishing Co. 1957, p. 12.