

Metabolismo del tejido adiposo en el hipertiroidismo experimental y en el humano

ROBERTO LLAMAS*

Los procesos metabólicos en el tejido adiposo, como en otros sitios del organismo, son regulados por acciones hormonales y enzimáticas, la mayor parte de las veces en íntima correlación. El tejido graso modifica sus funciones por efecto de hormonas y de enzimas de propiedades lipogénicas y lipolíticas, dado que el almacén, síntesis y degradación de los cuerpos grasos son las características fisiológicas más importantes de este tejido.

En la presente exposición pretendemos integrar, tomando como material las principales investigaciones efectuadas hasta la fecha, una síntesis acerca

de los efectos de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo del tejido adiposo, tema cuya importancia se extiende de la fisiología y bioquímica a la clínica.

Métodos de estudio.

El metabolismo del tejido adiposo se estudia, en condiciones normales o patológicas, estimando los cambios de su peso, las características tanto en número como en tamaño de los adipocitos y su contenido en ácidos grasos no esterificados y en triglicéridos. Otros aspectos importantes son sus actividades lipolítica y lipogénica. La actividad lipolítica es el mejor índice de los cambios metabólicos en este tejido y puede ser medida tanto *in vivo* como *in vitro*; en el primer caso mediante la cuantificación de los ácidos grasos no esterificados y del glicerol en la sangre y en el segundo mediante la incubación del tejido graso en condiciones apropiadas, lo que permite medir la liberación al medio de glicerol de ácidos y de ácidos grasos o la biosíntesis *in situ* de los triglicéridos o del colesterol.

Recibido: 11 de octubre de 1984.
Aceptado: 4 de marzo de 1985.

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

Las hormonas que estimulan la lipólisis son las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, glucágon y somatotropina y además las de efectos glucocorticoides como el cortisol, incluyendo a las de estructura modificada: prednisolona, dexametasona y otras más. A la lista anterior deben agregarse las sustancias de naturaleza hormonal producidas en la hipófisis denominadas genéricamente como péptidos movilizadores de grasas. Es evidente que las catecolaminas son, con mucho, las más importantes por su mayor efectividad y porque ejercen su función lipolítica tanto *in vivo* como *in vitro*. Es de señalarse, como dato de gran importancia, que las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) carecen de actividad lipolítica propia.

Hipertiroidismo y lipólisis.

En el hipertiroidismo humano aumenta en la sangre el contenido de ácidos grasos no esterificados y de glicerol, lo que indica acelerada movilización de los depósitos grasos en el tejido adiposo, necesaria para satisfacer los requerimientos energéticos aumentados como consecuencia de la hiperfunción glandular.¹ El peso del tejido adiposo epididimario de la rata hipertiroidica, en efecto, disminuye sensiblemente como consecuencia de esa acelerada movilización. La concentración de glicerol en el plasma sanguíneo humano se eleva de 0.048 a 0.136 micromolas en pacientes hipertiroides, lo que significa mayor hidrólisis de los triglicéridos en el tejido graso.² En pacientes hipertiroides, cuyo diagnóstico se basó en el cuadro clínico característico, determinación de hormonas tiroideas circulantes, captación de yodo radiactivo y medición del metabolismo basal, el tratamiento con drogas de acción antitiroidea (tiamazole) produjo descensos en la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados y de glicerol, lo que puede considerarse como un índice acerca de la efectividad del tratamiento.³

La tiroidectomía en ratas abate la lipólisis, el tratamiento con T3 la normaliza.⁴ La tiroxina tiene el mismo efecto. El tejido graso de ratas tratadas con propiltiouracilo libera menos ácidos grasos que el de los animales normales.⁵ En el tejido adiposo de ratas hipertiroides aumenta la liberación de ácidos grasos y esta es mayor en presencia de adrenalina; lo anterior hace pensar que el incremento de la lipólisis en el hipertiroidismo se relaciona con mayor actividad de la catecolamina o con su mayor producción.⁶ Se ha demostrado, sin embargo, que las hormonas tiroideas no estimulan la biosíntesis de esa hormona.⁷ En el ratón obeso hipotiroideo, por lo contrario, la adrenalina libera menos glicerol que en los normales.⁸

En el tejido adiposo, incluyendo el del humano y el de los animales de laboratorio, entre ellos el ratón, rata y hamster, existen receptores alfa y beta adrenérgicos que responden específicamente a los estímulos alfa y beta respectivamente de las catecolaminas. Los receptores beta predominan en número y actividad. La estimulación beta adrenérgica en el tejido adiposo y en otros sitios en que los receptores se encuentren, origina mayor actividad del sistema enzimático adenilato ciclasa, lo que permite aumento en la biosíntesis del monofosfato cíclico de adenosina (MCA) a partir del trifosfato de adenosina (ATP). El nucleótido cíclico estimula, a su vez la actividad de las enzimas lipolíticas. La estimulación alfa adrenérgica, por lo contrario, inhibe la lipólisis. Existe relación directa entre la concentración de MCA y la producción de glicerol en el tejido adiposo humano en presencia de adrenalina.⁹ La fosfodiesterasa, enzima presente en las estructuras membranosas de la célula, entre ellas el adipocito, inhibe la lipólisis porque modifica la estructura cíclica del nucleótido y lo inactiva.

Monofosfato cíclico de adenosina e hipertiroidismo.

En pacientes hipertiroides la infusión de adrenalina incrementa en forma notable la eliminación urinaria de MCA, lo que significa mayor biosíntesis del nucleótido. En personas hipotiroideas, por lo contrario, el aumento es insignificante.¹⁰ Las hormonas tiroideas, por lo tanto, exaltan la capacidad de la catecolamina en lo que a estimulación de la adenilato ciclasa y biosíntesis del MCA se refiere; además, la infusión de propranolol, un bloqueador beta adrenérgico, hace descender a límites normales la concentración de MCA en el paciente hipertiroides, mientras que en personas eutiroideas no lo modifica. Estos hallazgos permiten deducir que la respuesta beta adrenérgica a las catecolaminas aumenta en el hipertiroidismo y se abate en el hipotiroidismo.¹¹

Receptores adrenérgicos e hipertiroidismo.

En los adipocitos de rata y de hamster hipotiroideos existe poca respuesta beta adrenérgica, lo cual se relaciona con el abatimiento de la lipólisis. La actividad alfa adrenérgica no parece intervenir en este cambio porque la sensibilidad a ella se encontró ser de igual magnitud en los animales hipo e hipertiroides.^{12,13} En otros trabajos, sin embargo, se ha visto que los agonistas alfa adrenérgicos actúan como agentes antilipolíticos en adipocitos humanos.¹⁴⁻¹⁶ Por lo contrario, las hormonas tiroideas aumentan la potencia y eficacia de los agonistas beta adrenérgicos en el corazón de la rata.¹⁷

El aumento de actividad de la adenilato ciclasa y del contenido de MCA en diversos órganos como el corazón, hígado y riñón coexiste con abatimiento de la actividad fosfodiesterásica en la rata hipertiroidea. Los cambios se invierten en el animal tiroidectomizado.¹⁸ En el tejido adiposo de pacientes hipertiroideos se abate la actividad de la fosfodiesterasa en un 25 por ciento. El tratamiento de la hiperfunción glandular la normaliza.¹⁹ En relación con lo anterior, se ha visto que en el hipertiroidismo la lipólisis es estimulada por concentraciones mucho más bajas de MCA que las necesarias para obtener el mismo resultado en el eutiroidismo.²⁰ En los adipocitos de la rata hipotiroidea por propiltiouracilo se eleva la actividad de la fosfodiesterasa del MCA y se abate la respuesta lipolítica a la adrenalina. El tratamiento con tiroxina normaliza tales cambios.²¹

Catecolaminas y hormonas tiroideas.

Diversas características clínicas del hipertiroidismo como son la taquicardia, nerviosismo, temblor muscular, aumento en la contractilidad cardíaca, intensificación de la lipólisis y de la glucogenólisis son similares a las producidas por la infusión de adrenalina o noradrenalina. Todas ellas desaparecen o se atenúan no solamente cuando se corrige la hiperfunción glandular, sino también por efecto de los bloqueadores beta adrenérgicos como el propranolol y otros más. La similitud entre las respuestas fisiológicas a la adrenalina y a las hormonas tiroideas sugiere la existencia de relaciones funcionales entre ambas, no solamente en condiciones normales sino sobre todo en las patológicas como son la hiper y la hipoactividad de la glándula tiroidea. Se ha señalado, así, que las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo mencionadas con anterioridad son debidas al aumento que las hormonas tiroideas ejercen sobre la sensibilidad de los tejidos y órganos a los efectos de la epinefrina.

Las hormonas tiroideas, en realidad, aumentan el número y actividad de los receptores beta adrenérgicos en todos los sitios en que estos se encuentran, incluyendo al miocardio²² y potencian, como ya se ha visto, la acción de los agonistas beta adrenérgicos. En la rata con hipertiroidismo experimental por la administración intraperitoneal de T3 la lipólisis estimulada *in vitro* por la adrenalina es mayor que en el animal normal. El propranolol, que en la rata eutiroidica inhibe el efecto estimulante de la adrenalina sobre la lipólisis en el tejido adiposo, ejerce esta acción en forma muy restringida en el animal hipertiroideo; estos resultados confirman que las hormonas tiroideas activan a los receptores beta adrenérgicos en el tejido graso.²³

El tejido adiposo es un sitio en el cual se ejercen los efectos fisiológicos de la insulina en forma muy manifiesta; estos efectos se relacionan fundamentalmente con las propiedades lipogénica y antilipolítica de la hormona.

La actividad lipogénica del tejido graso es relativamente restringida porque la mayor parte de los ácidos grasos y de los triglicéridos que lo integran han procedido del exterior o han sido sintetizados en el hígado; por lo tanto, y sin restarle importancia a la función lipogénica de la insulina en el tejido graso, la propiedad antilipolítica de la hormona puede ser considerada como preponderante. El efecto antilipolítico de la insulina se explica, en buena parte, por la inhibición que ejerce sobre la biosíntesis del monofosfato cíclico de adenosina; esta circunstancia origina antagonismos funcionales entre las catecolaminas y las hormonas tiroideas por una parte, y la insulina por la otra, por lo cual el estudio de las relaciones normales o patológicas entre hipertiroidismo y acciones insulínicas es importante.

En el hipertiroidismo humano, en efecto, la sensibilidad a la antilipólisis originada por la insulina disminuye en el tejido adiposo, lo que contribuye a elevar la actividad lipolítica de la adrenalina, actividad, que como ya se ha puntualizado, es potenciada por las hormonas tiroideas; en esa condición patológica, por lo contrario, la lipogénesis estimulada por la insulina aumenta el 25 por ciento en el mismo tejido graso.²⁴

En la rata hipertiroidea por aplicaciones de tiroxina aumenta el número y la actividad de los receptores de insulina en los adipocitos, de tal modo que la capacidad de unión de la hormona a la célula grasa se duplica en cinco días.²⁵ Estos cambios parecen representar un mecanismo de adaptación funcional o de resistencia a los efectos fisiológicos antagonísticos existentes entre las hormonas tiroideas y la pancreática.

El estímulo que la insulina ejerce sobre el aprovechamiento metabólico de la glucosa se abate sensiblemente en los adipocitos de la rata hipotiroidea debido a la aparición de anomalías funcionales en alguna o algunas de las enzimas intracelulares relacionadas con el catabolismo del glúcido, en vista de que no se originan defectos en su transporte ni en la actividad de la glucogeno sintetasa.²⁶ Los cambios metabólicos de la glucosa dependen, en general, del estado tiroideo: se abaten en el hipotiroidismo y se incrementan notablemente en la hiperfunción glandular.²⁷

La propiedad termogénica de las hormonas tiroideas ha sido una de las primeramente observadas; una de ellas, la triyodotironina, se considera como la termogénicamente activa. El tejido adiposo, tanto el blanco como el moreno, intervienen en la producción de calor. Las hormonas tiroideas, sobre todo la T₃, causan mayor captación o consumo de oxígeno en los adipocitos, lo cual significa aumento en la biosíntesis de ácidos grasos, esterificación de los mismos y formación de triglicéridos; estos cambios son seguidos de inmediato por la producción de calor o sea por el efecto termogénico propiamente dicho.²⁸ La adrenalina actúa en forma semejante y su efecto es potenciado o reforzado por las hormonas tiroideas mediante los mecanismos puntualizados con anterioridad; en la rata normal, en efecto, la aplicación parenteral de epinefrina aumenta el consumo de oxígeno, lo que significa respuesta termogénica positiva; en el animal tiroidectomizado la respuesta es negativa.²⁹ Durante el estado de "stress" producido por el frío o por el ejercicio físico en la rata, parece demostrarse que las hormonas tiroideas se comportan como factor que permite la termogénesis estimulada en tal estado.³⁰ Las respuestas metabólicas del tejido adiposo moreno de la rata a la estimulación eléctrica nerviosa disminuyen notablemente en el animal hipotiroideo.³¹ En forma un tanto opuesta a lo anteriormente señalado, se ha visto que en la rata hipotiroidea se reproducen parcialmente los efectos del frío sobre el tejido adiposo moreno, como son el aumento de su peso, de su contenido en ácido desoxirribonucleico, de proteínas y de fosfolípidos mitocondriales, características todas ellas de un estado termogénicamente activo. Se considera, sin embargo, que estos cambios en el tejido graso son de limitada importancia fisiológica debido a que las hormonas tiroideas son necesarias para la movilización de los lípidos que habrán de ser utilizados para la producción de calor.³²

La lipólisis, en efecto, estimulada por las acciones sinérgicas de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas, libera ácidos grasos y hace posible la termogénesis. Se ha visto, así, que la producción de calor inducida por concentraciones fisiológicas de noradrenalina en el tejido adiposo moreno de la rata se origina mediante la activación funcional de los receptores beta adrenérgicos.³³

REFERENCIAS

1. RICH, C.; BIERMAN, E.L. y SCHWARTZ, I. L.: *Plasma nonesterified fatty acids in hyperthyroid states*. J. Clin. Invest. 1958; 37:275.
2. TIBBLING, G.: *Glycerol turnover in hyperthyroidism*. Clin. Chim. Acta 1969; 24:121
3. JACOBSEN, B.B.: *Blood lipids during treatment of hyperthyroidism*. Acta Endocrinol. 1973; 72:443.
4. GOODMAN, H.M. y BRAY, G.A.: *Role of thyroid in lipolysis*. Am. J. Physiol. 1966; 210:1053.
5. DEYKIN, D. y VAUGHAN, M.: *Release of free fatty acids by adipose tissue from rats treated with triiodothyronine or propylthiouracil*. J. Lipid Res. 1963; 4:200.
6. FELT, V.; VRBENSKY, V. y BENES, P.: *Thyroid-catecholamines interrelationships in free fatty acids release from adipose tissue*. Experientia. 1963; 19:315.
7. KRISHNA, G.; HYNIE y BRODIE, B.B.: *Effects of thyroid hormones on adenylyl cyclase in adipose tissue and on free fatty acids mobilization*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1968; 59:884.
8. OTTO, W.; TAYLOR, T.G. y YORK, D.A.: *Glycerol release in vitro from adipose tissue of obese (ob/ob) mice treated with thyroid hormones*. J. Endocrinol. 1976; 71:143.
9. ARNER, P. y OSTMAN, J.: *Importance of the cyclic AMP concentration for the rate of lipolysis in human adipose tissue*. Clin. Sci. (Londres). 1980; 59:199.
10. GUTTLER, R.B.; SHAW, J.W.; OTIS, A.L. y NICOLLOFF, J.T.: *Epinephrine-induced alterations in urinary cyclic AMP in hyper and hypothyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 41:707.
11. KARLBERG, B.E.; HENRIKSSON, K.G. 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. 1974; 39:96.
12. GARCIA-SAINZ, J.A. y FAIN, J.N.: *Effect of adrenergic amines on phosphatidylinositol and glycogen synthase activity in fat cells from euthyroid and hyperthyroid rats*. Moll. Pharmacol. 1980; 18:72.
13. GARCIA-SAINZ, J.A.; LITOSCH, I.; HOFFMAN, R.; LEFKOWITZ, R.L. y FAIN, J.N.: *Effect of thyroid status on alpha catecholamine and beta catecholamine responsiveness of hamster adipocytes*. Biochim. Biophys. Acta. 1982; 678:334.
14. WRIGHT, E.E. y SIMPSON, E.R.: *Inhibition of the lipolytic action of beta adrenergic agonists in human adipocytes by alpha adrenergic agonists*. J. Lip. Res. 1981; 22:1265.
15. BERLAN, M.; CARPENE, C.; LAFONTAN, M. y MONTASTROE, P.: *The alpha adrenergic receptor in human adipose tissue. I Pharmacology and characterization*. Rev. Fr. Endocrinol. Clin. Nutr. Metab. 1981; 22:43.
16. LAFONTAN, M.; BERLAN, M.; DENARD, Y. y DARNAUD, J.: *The alpha adrenergic receptor in human adipose tissue. 2 Physiopathological significance*. Rev. Fr. Endocrinol. Clin. Nutr. Metab. 1981; 22:53.
17. RUB, H.P.; THOMMEN, H. y PORZIG, H.: *Quantitative changes in beta adrenergic responses of isolated atria from hyperthyroid and hypothyroid rats*. Experientia (Basel). 1981; 37:399.
18. TURAKULOV, YA, KN.; KHALIKOV, S.K.; SAATOV, T.S. y DALIMOVA, S.N.: *Effects of thyroid hormones on the adenylyl cyclase system in different animal organs*. Biokhimiya. 1980; 45:1196.
19. ENGFELDT, P.; ARNER, P.; BOLINDER, J.; WEENLUND, A. y OSTMAN, J.: *Phosphodiesterase activity in human subcutaneous adipose tissue in hyperthyroidism and hypothyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54:625.
20. ARNER, P.; ENGFELDT, P.; WEENLUND, A. y OSTMAN, J.: *Postreceptor activation of lipolysis in starvation, diabetes mellitus and hyperthyroidism*. Horm. Metab. Res. 1981; 13:272.
21. VAN INWEGEN, R.G.; ROBINSON, A. y THOMPSON, W.J.: *Cyclic nucleotide phosphodiesterases and thyroid hormones*. J. Biol. Chem. 1975; 250:2452.
22. WILLIAMS, L.T. y LEFKOWITZ, R.J.: *Thyroid hormone regulation of beta adrenergic receptor number*. J. Biol. Chem. 1977; 252:2787.
23. LLAMAS, R.: *Influencias recíprocas de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas sobre el metabolismo del tejido adiposo*. Gac. Méd. Méx. 1982; 118:17.
24. WEENLUND, A.; ARNER, P. y OSTMAN, J.: *Changes in the effects of insulin on human adipose tissue metabolism in hyperthyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 53:631.

25. HEISE, E.; JOOST, H.G. y HASSELBLATT, A.: *Insulin binding and response to insulin of adipocytes from thyroxine-treated rats*. *Endocrinology*. 1982; 110:955.
26. CZECH, M.P.; MALBON, C.C.; KERMAN, K.; GITOMER, W. y PILCH, P.F.: *Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle*. *J. Clin. Invest.* 1980; 66
27. MUELLER, M.J. y SEITZ, H.J.: *In vivo glucose turnover in hypothyroid and hyperthyroid starved rats*. *Pluegers Arch Europ. J. Physiol.* 1980; 386:47.
28. LLAMAS, R.: *Efectos de la triyodotironina sobre la captación de oxígeno y sobre la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo epididimario de la rata*. *Gac. Méd. Méx.* 1983; 119:352.
29. ROTHWELL, N.J.; SAVILLE, M.E. y STOCK, M.J.: *Sympathetic and thyroid influences on metabolism rate in fed, fasted and refed rats*. *Am. J. Physiol.* 1982; 243:R339.
30. LEBLANC, J.; LABRIE, A.; LUPIEN, D. y RICHARD, D.: *Catecholamines and triiodothyronine variations and the calorogenic response to norepinephrine in cold-adapted and exercise trained rats*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1982; 60:783.
31. SEYDOUX, J.; GIACOBINO, J.P. y GIRARDIER, L.: *Impaired metabolic responses to nerve stimulation in brown adipose tissue in hypothyroid rats*. *Mol. Cell. Endocr.* 1982; 25:213.
32. MORY, G.; RIQUIER, D.; PESQUIES, P. y HEMON, P.: *Effects of hypothyroidism on the brown adipose tissue of adult rats. Comparison with the effects of adaptation to cold*. *J. Endocrinol.* 1981; 91:515.
33. BUKOWIECKI, L.; FOLLEA, N.; PARADIS, A. y COLLET, A.: *Stereospecific stimulation of brown adipocyte respiration by catecholamines via beta 1 adrenoceptors*. *Am. J. Physiol.* 1980; 238:E 552.