

Mecanismos de la acción antilipolítica de la adenosina. Su efecto sobre los receptores beta adrenérgicos en el tejido adiposo

ROBERTO LLAMAS*

Se ha demostrado que las únicas sustancias que actúan como reguladoras de la lipólisis son los ácidos grasos libres no esterificados mediante mecanismo de retroalimentación. Esta actividad funcional no es demostrable en las prostaglandinas, cuyos efectos antilipolíticos son característicos.¹ Diversos hallazgos experimentales ponen de manifiesto el efecto regulador de los ácidos grasos sobre la lipólisis: los no saturados, agregados a la dieta, disminuyen hasta abolir la respuesta lipolítica a la adrenalina. Los poliinsaturados no la modifican.² Los ácidos grasos libres en general, puestos en contacto con adipocitos aislados, inhiben la respuesta lipolítica al isoprote-renol y disminuyen la formación de monofosfato cíclico de adenosina (MCA) nucleótido, el que a su vez, estimula la actividad de las enzimas lipolíticas.³ La adición de albúmina *in vitro* a adipocitos de rata incrementa la lipólisis originada por la adrenalina debido a que se combina con los ácidos grasos libres, lo cual impide su efecto inhibitorio sobre la lipólisis.⁴ Por lo tanto la concentración de ácidos grasos libres en el adipocito la regula⁵ y la reesterificación de los mismos puede ejercer efecto de retroalimentación sobre este proceso.⁶

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

A la adenosina no se la considera como reguladora propiamente dicha de la lipólisis, pero la modula y modifica tanto *in vivo* como *in vitro*. Tanto la endógena como la de procedencia exógena inhiben la lipólisis estimulada por concentraciones bajas de adrenalina, pero es incapaz de modificar la lipólisis basal. Los tri, di y monofosfatos de adenosina son igualmente activos.⁷

La adenosina desaminasa, enzima que cambia a la adenosina en inosina y la inactiva, aumenta en un 30 por ciento la lipólisis estimulada por la adrenalina.⁸ El dipiramidol impide esta función enzimática.⁹ En condiciones normales la adenosina circulante se inactiva por la adenosina desaminasa, lo que permite la presencia de concentraciones fisiológicas del nucleósido.

Los adipocitos producen y liberan adenosina y otros compuestos de naturaleza parecida. La liberación aumenta mediante estimulación eléctrica del simpático y se inhibe al bloquear la actividad de los receptores alfa adrenérgicos con fentolamina o con hidergina.¹⁰ En los adipocitos es demostrable la presencia de actividad adenosino-desaminásica: la célula grasa es la más involucrada en el metabolismo de la adenosina, mientras que las que forman el estroma desempeñan un papel secundario.¹¹ El nucleósido, además, es un potente vasodilatador, que probablemente regula el flujo de sangre en el te-

jido adiposo.¹² La adenosina y la insulina ejercen efectos antilipolíticos aditivos pero no sinérgicos frente a la adrenalina.¹³

Para explicar la propiedad antilipolítica de la adenosina sobre la adrenalina, las primeras investigaciones se encaminaron, a establecer relaciones entre la adenosina, la adenilato ciclasa, el monofosfato cíclico de adenosina y la fosfodiesterasa de este nucleósido. La adenosina y algunos de sus análogos, en efecto, inhiben la actividad de la adenilato ciclasa en membranas purificadas de adipocitos de rata, lo que se traduce en una menor biosíntesis de MCA. Esta inhibición es antagonizada competitivamente por las metilxantinas.¹⁴ La adenosina abate la acumulación de MCA en los adipocitos aún a concentraciones micromolares e inhibe la lipólisis estimulada tanto por la adrenalina como por la teofilina.¹⁵ La efectividad antilipolítica del nucleósido, sobre todo en estudios *in vivo*, se debe a que las concentraciones de MCA son bajas; la actividad *in vitro* solamente es demostrable cuando se utilizan cantidades muy pequeñas de adrenalina. La adenosina, además, inhibe la liberación de adrenalina en varios tejidos, incluyendo al adiposo, circunstancia que puede ser otro mecanismo que explique su actividad antilipolítica.

En el tejido adiposo, incluyendo al humano, existen receptores alfa y beta adrenérgicos que regulan la actividad lipolítica de las catecolaminas, particularmente de la adrenalina que es la más activa.¹⁶ El blo-

queador alfa adrenérgico, fentlamina, aumenta la producción de glicerol inducida por la epinefrina, lo que indica que la lipólisis estimulada por las catecolaminas es activada por los receptores beta e inhibida por los alfa.¹⁷ Aumentos de actividad de los receptores alfa, se observan en el tejido adiposo de personas hipotiroideas, en las cuales la adrenalina disminuye sensiblemente o no ejerce sus efectos lipolíticos. Las hormonas tiroideas no solamente normalizan esta actividad alfa sino que también aumentan el número y la actividad de los receptores beta,¹⁸ lo cual incrementa la lipólisis, característica del hipertiroidismo.¹⁹ Bloqueadores beta adrenérgicos como el propranolol abaten o anulan la acción lipolítica de las hormonas tiroideas sobre el tejido graso.

En este trabajo se plantea la posibilidad de que la adenosina sea capaz de inhibir la actividad de los receptores beta en el tejido adiposo, lo que representaría otro mecanismo de su actividad antilipolítica. Para lograr este propósito se ha estudiado la acción depresora que sobre la lipólisis estimulada por la adrenalina tienen el propranolol y la adenosina en ratas normales y en otras con hipertiroidismo experimental logrado mediante aplicaciones parenterales de triyodotironina.

Material y método

Se utilizaron ratas blancas machos de 200 a 250 gramos de peso. Se las alimentó con Purina y agua natural *ad libitum*. Durante quince días consecutivos recibieron por vía peritoneal 50 microgramos diarios de triyodotironina (3,3; 5 triiodo-L-thyronine, sodium salt. Sigma Chem Co.) disueltos en 0.10 de agua ligeramente alcalinizada con NaOH para facilitar la disolución de la hormona. A los animales no tratados se les aplicó en la misma forma 0.10 ml de agua ligeramente alcalinizada sin la hormona tiroidea. Se les dio muerte, previa anestesia con éter dietílico, por fractura cervical. El tejido graso se extrajo de inmediato, se desmenuzó con tijera, se lavó con solución isotónica de cloruro de sodio y se secó con papel filtro. Alicuotas de 0.50 g, suspendidas en amortiguador Krebs-Ringer de bicarbonato de sodio con albúmina sérica bovina desprovista de ácidos grasos al 4 por ciento (Albumin-bovine, essentially fatty acid free de Sigma Chem. Co) se colocaron en matraces de 10 ml de capacidad conjuntamente con las diversas sustancias reaccionantes hasta alcanzar un volumen total de 4 ml en cada uno de ellos. Se utilizaron adrenalina (DL epinephrine grade II. Sigma Chem. Co) 0.8 micromolas y propranolol (DL propranolol HCl. Sigma Chem. Co.) 0.8 micromolas.

Los matraces se mantuvieron a 38°C durante noventa minutos en el incubador Dubnoff y los ácidos grasos libres, producto de la lipólisis, se cuantificaron por el procedimiento de Dole.²⁰

Cuadro 1

Liberación de ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo epididimario de ratas normales por efectos de la adrenalina, adenosina y propranolol después de noventa minutos de incubación a 38°C.

Adiposo más adrenalina	Adiposo más adrenalina más propranolol	Adiposo más adrenalina más adenosina
(6)	(6)	(6)
0.050	0.030	0.040
Desv. de la media: 0.0030	0.0018	0.0025
Actividad: 100%	60%	80%

Los resultados se expresan como miliequivalentes de ácido palmítico por gramo de tejido húmedo.

Resultados

Como lo que importa conocer son las modificaciones que se originan en la lipólisis estimulada por la adrenalina en las condiciones señaladas con anterioridad, se tomará esa cifra como el parámetro comparativo con valor de cien.

En los cuadros correspondientes puede observarse que la acción inhibitoria del propranolol sobre la lipólisis inducida por la adrenalina es del cuarenta por ciento y la inhibición originada por la adenosina es solamente del veinte por ciento en los animales normales.

En las ratas hipertiroideas, como ya ha sido visto con anterioridad,¹⁸ la lipólisis adrenalinica aumenta en cuarenta por ciento; el propranolol la inhibe en valor semejante, mientras que la adenosina la hace descender tan solo el 10 por ciento, lo cual carece de significado estadístico; se demuestra que en estas condiciones el nucleósido es incapaz de bloquear la actividad de los receptores beta adrenérgicos estimulada por la hormona tiroidea en el tejido adiposo.

Comentarios y resumen

La adenosina, entre otras importantes propiedades fisiológicas, posee la de ser un modulador de la lipólisis estimulada por la adrenalina en el tejido adiposo.

La lipólisis se incrementa cuando se produce aumento en la síntesis *de novo* o en la actividad de la adenilato ciclasa, lo que conduce a mayor formación de monofosfato cíclico de adenosina. Otro factor de estimulación lipolítica es el descenso de actividad de la fosfodiesterasa del monofosfato cíclico, lo que permite que las concentraciones de este permanezcan elevadas. La adenosina inhibe la actividad de la adenilato ciclasa y al parecer aumenta la actividad de la fosfodiesterasa del MCA. Otro mecanismo de la acción antilipolítica del nucleósido es el descenso que origina en la producción y liberación de adrenalina, demostrable en diversos tejidos, incluyendo al adiposo.

La participación de los receptores alfa adrenérgicos en la producción y liberación de adenosina en los adipocitos y por lo tanto en la regulación de las funciones del nucleósido es otro aspecto importante en ese proceso; el bloqueo de los receptores alfa inhibe la producción de adenosina, lo cual seguramente contribuye a dar lugar a algún aumento en la lipólisis. Por otra parte, el descenso de actividad de estos receptores estimula a la lipólisis en forma directa, ya que su actividad es antilipolítica.

Queda la posibilidad de que la adenosina sea capaz de bloquear la función de los receptores beta, lo que podría ser otra causa de su efecto antilipolítico frente a la adrenalina.

Cuadro 2

Liberación de ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo epididimario de ratas hipertiroideas por efectos de la adrenalina, propranolol y adenosina

Adiposo más adrenalina	Adiposo más adrenalina más propranolol	Adiposo más adrenalina más adenosina
(8)	(8)	(8)
0.070	0.050	0.065
Desv. de la media: 0.0055	0.0035	0.0045
Actividad: 140%	100%	130%

Los resultados se expresan como miliequivalentes de ácido palmítico por gramo de tejido húmedo.

El estudio comparativo de la acción inhibitoria del propranolol sobre el incremento de la lipólisis adrenalinica producido por la triyodotironina y del efecto de la adenosina sobre ese mismo incremento, demostró que el nucleósido no lo ejerce, por lo cual puede concluirse que en estas condiciones la adenosina no es capaz de bloquear la actividad de los receptores beta adrenérgicos en el tejido adiposo.

REFERENCIAS

1. FREDHOLM, B.B.: *Local regulation of lipolysis in adipose tissue by fatty acids, prostaglandins and adenosine*. Med. Biol. (Helsinki) 1978; 56: 249.
2. AWAD, A.B. y ZEPP, E.A.: *Alteration of rat adipose lipolytic response to norepinephrine by dietary fatty acid manipulation*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979; 86: 138.
3. BURNS, T.W.; LANGLEY, P.E.; TERRY, B.E. y ROBINSON, G. A.: *The role of free fatty acids in the regulation of lipolysis by human adipose tissue cells*. Metab. Clin. Exp. 1978; 27: 1755.
4. ALLEN, D.O.: *Role of albumin in hormone stimulated lipolysis*. Biochem. Pharmacol. 1979; 28: 733.
5. ROBBELL, M.: *Modulation of lipolysis in adipose tissue by fatty acid concentration in fat cell*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965; 131: 302.
6. BALLY, P.R.; KAPPELER, H.; FROESCH, E.R. Y LABHART, A.: *Effect of glucose on spontaneous limitation of lipolysis in isolated adipose tissue. A potential regulatory mechanism*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965; 131: 143.
7. FREDHOLM, B.B.: *Effect of adenosine, adenosine analogues and drugs inhibiting adenosine inactivation on lipolysis in rat fat cells*. Acta Physiol. Scand. 1978; 102: 19.
8. TURPIN, P.; DUCKWORTH, W. C. y SOLOMON, S.S.: *Perfusion of isolated rat adipose cells: modulation of lipolysis by adenosine*. J. Clin. Invest. 1977; 60: 442.

9. FREDHOLM, B. y SOLLEVI, A.: *Antilipolytic effect of adenosine in dog adipose tissue in situ*. Acta Physiol. Scand. 1977; 97: 254.
10. FREDHOLM, B.B.: *Release of adenosine-like material from isolated perfused dog adipose tissue following sympathetic nerve stimulation and its inhibition by adrenergic alpha receptor blockade*. Acta Physiol. Scand. 1976; 96: 422.
11. GREEN, A. y NEWSHOLM, B.B.: *Distribution of adenosine metabolizing enzymes between adipocyte and stromal vascular cells of adipose tissue*. Biochem. Biophys. Acta. 1981; 676: 1222.
12. SOLLEVI, A. y FREDHOLM, B.B.: *Role of adenosine in adipose tissue circulation*. Acta Physiol. Scand. 1981; 112: 293.
13. SOLOMON, S.S.; TURPIN, B.P. y DUCKWORTH, W.C.: *Comparative studies of the antilipolytic effect of insulin and adenosine in the perfused isolated fat cell*. Horm. Metab. Res. 1980; 12: 601.
14. LONNDOSS, C.; COOPER, D.M.F.; SCHLEGEL, W. y ROBBELL, M.: *Adenosine analogs inhibited adipocyte adenylate cyclase by a GTP-dependent process. Basis for action of adenosine and methylxantines on cyclic AMP production and lipolysis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1978; 75: 5362.
15. HJEMDAHL, P. y SOLLEVI, A.: *Antilipolytic effect of adenosine in isolated perfused fat cells*. Acta Physiol. Scand. 1978; 103: 270.
16. MERSMANN, H.J.; BROWN, L.J.; UNDERWOODS, M.C. y STANTON, H.C.: *Catecholamine induced lipolysis in swine*. Comp. Biochem Physiol. 1974; 42: 263.
17. ROSAK, C. y HITTELMAN, K.J.: *Characterization of lipolytic responses of isolated white adipocytes from hamsters*. Biochim. Biophys. Acta. 1977; 496: 458.
18. LLAMAS, R.: *Influencias reciprocas de las hormonas tiroideas y de las catecolaminas sobre el metabolismo del tejido adiposo*. GAC. MED. MEX. 1982; 118: 17.
19. VAN INWEGEN, R.G.; ROBINSON, G.A. y THOMPSON, W.S.: *Cyclic nucleotide phosphodiesterase and thyroid hormones*. J. Biol. Chem. 1975; 250: 2452.
20. DOLE, V.P.A.: *A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose*. J. Clin. Invest. 1956; 35: 150.