

Metabolismo de los glicéridos en el tejido adiposo

El metabolismo de las grasas es más activo de lo que se venía creyendo. Una fracción importante del mismo en el tejido adiposo es controlada por la gliceroquinasa, un enzima que se creía inexistente en dicho tejido

Emilio Herrera

Por unidad de peso, las grasas tienen más del doble poder calorífico que los carbohidratos, por lo que constituyen la forma principal de acúmulo de energía en el organismo.

Cuando quemamos madera o gasolina, estamos realizando una oxidación de enlaces de carbono e hidrógeno (C-H), en cuyo proceso se libera energía. Esta energía puede ser aprovechada de forma mecánica para el movimiento de la maquinaria de una industria o de un automóvil, pero el rendimiento es limitado debido a la pérdida de una considerable cantidad de energía en forma de calor. En última instancia, algo parecido es lo que ocurre en el organismo animal. En presencia de oxígeno rompemos enlaces C-H de los principios inmediatos (carbohidratos, grasas y proteínas), liberando energía, que utilizamos, en parte, para los procesos fisiológicos y, en parte, la perdemos en forma de calor. Las plantas verdes han logrado escaparse de esta dependencia de "combustibles metabólicos" exógenos para satisfacer sus procesos vitales, ya que, gracias a la clorofila, aprovechan la energía solar para sintetizar los enlaces C-H a expensas de anhídrido carbónico (CO₂) y agua (H₂O).

Para evitar el depender ininterrumpidamente de enlaces C-H de procedencia exógena, necesitamos poderlos acumular en forma de reservas energéticas. Las grasas y los carbohidratos son las dos formas principales de acúmulo de energía metabólica en los seres vivos. Las grasas o lípidos son moléculas insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos, tales como el cloroformo. Las grasas que tienen un papel de reserva energética en el organismo son los ácidos grasos y los glicéridos (véase la ilustración de la pág. 29). Los carbohidratos o sacáridos son polihidroxialdehídos o

polihidroxiacetonas, así como sus derivados, que poseen como fórmula empírica (CH₂O)_n. Entre los carbohidratos se encuentran los monosacáridos, como la glucosa o la fructosa (véase la ilustración de la pág. 29), y los polisacáridos, como el glucógeno, que está constituido por la unión de numerosas moléculas de glucosa.

Los carbohidratos contienen un radical hidroxilo (-OH) prácticamente por cada átomo de carbono, por lo que solamente tienen la capacidad potencial de oxidar un enlace C-H. Por el contrario, casi todos los átomos de carbono de las grasas tienen dos enlaces con átomos de hidrógeno (dos enlaces C-H), con capacidad potencial para ser oxidados. En consecuencia, no extraña el hecho de que, por unidad de peso, obtengamos más de doble cantidad de energía en la oxidación de una grasa que en la de un carbohidrato. En concreto, por cada gramo de triglicérido que oxidamos totalmente hasta resolverlo en CO₂, obtenemos 9,4 Calorías, mientras que por cada gramo de carbohidrato recabamos solamente 4 Calorías.

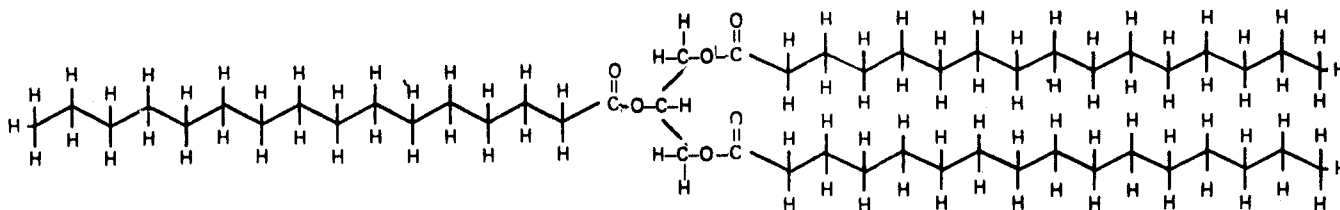
Los anteriores razonamientos nos permiten comprender por qué los animales acumulamos nuestra energía metabólica preferentemente en forma de grasas, siendo el tejido adiposo el que mejor se ha adaptado para realizar esta función. También se comprende por qué la actividad de síntesis de los ácidos grasos (lipogénesis) es más activa cuanto más activo es el animal. Esto es especialmente cierto en el caso de las aves voladoras, que, por moverse en contra de la gravedad, tienen los mayores problemas para el acúmulo de suficiente energía. Ello lo compensan con una elevada actividad lipogenética y una aumentada capacidad para acumular grasas de reserva.

Durante muchos años se ha venido considerando que los lípidos de los tejidos eran elementos de reserva calorigénica para el animal y que formaban un material estático, el cual únicamente se sintetizaba o se consumía en casos de un desequilibrio metabólico en su organismo, como puede ocurrir en el ayuno. En contra de esta creencia, bastante generalizada, Schoenheimer y Rittenberg administraron, en 1938, ácidos grasos radiactivos, a ratones, demostrando que, a los cuatro días del tratamiento, una gran proporción de las grasas de reserva de estos animales se habían marcado con radiactividad. Puesto que la masa total de las grasas acumuladas permaneció constante, estos resultados demostraban que el material radiactivo había reemplazado a las grasas que se habían movilizadas durante el tiempo de la experiencia. Esta demostración del *estado dinámico* de las grasas es la base fundamental de nuestro conocimiento del metabolismo lipídico.

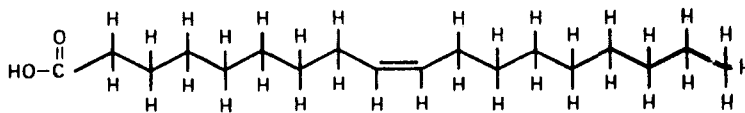
La síntesis de los ácidos grasos o lipogénesis se realiza en todos los tejidos de nuestro organismo a partir de carbohidratos y aminoácidos. Unos y otros, en su mayor parte, se transforman dando piruvato; éste, una vez oxidado y descarboxilado, da lugar a ácido acético activo (acetil-CoA), que es considerado el sustrato principal de la lipogénesis (véase la ilustración de la página 30).

La mayor parte de las grasas que se acumulan en el organismo no se encuentran en forma de ácidos grasos libres, sino en forma de triglicéridos, que son los ésteres de dichos ácidos con el glicerol.

Ya hemos visto que el piruvato puede ser utilizado para la síntesis de los ácidos grasos. También el piruvato puede ser utilizado para la síntesis del glicerol

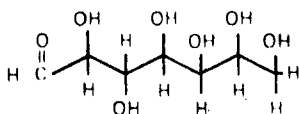


GLICERIDO (TRIPALMITINA)

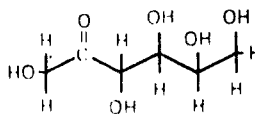


ACIDO GRASO (ACIDO OLEICO)

GRASAS



MONOSACARIDOS = GLUCOSA



FRUCTOSA

CARBOHIDRATOS

DIFERENCIAS ESTRUCTURALES entre grasas y carbohidratos. La mayoría de los átomos de carbono de las grasas (en este caso un triglicérido, la tripalmitina o éster del glicerol con tres moléculas

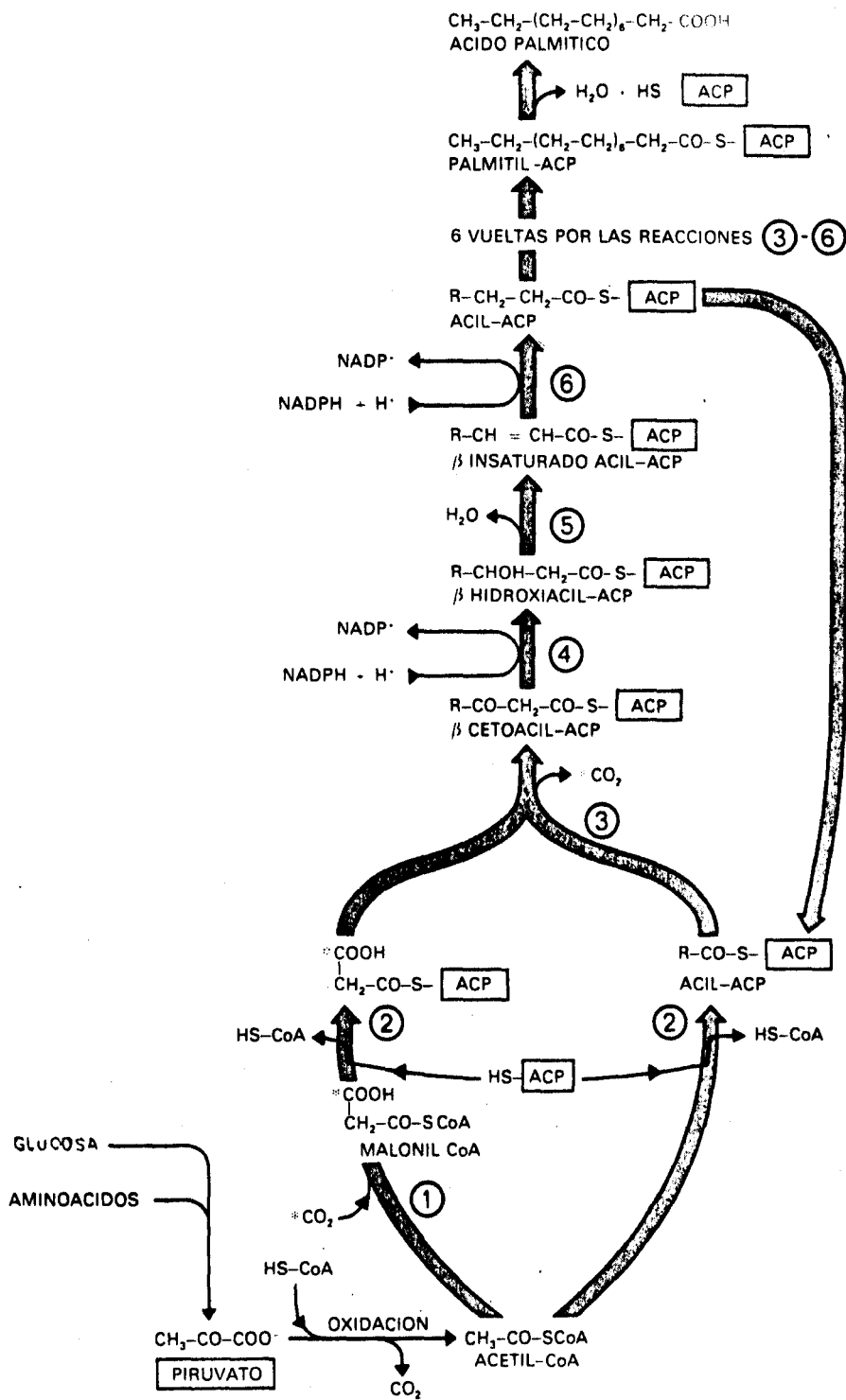
de ácido palmítico, y un ácido graso, el ácido oleico) carecen de oxígeno, mientras que en los carbohidratos cada átomo de carbono contiene un hidroxilo (-OH), por lo que sus moléculas se encuentran más oxidadas.

que es esterificado con dichos ácidos grasos en las moléculas de triglicéridos (glicerol de glicéridos). El que el piruvato sea utilizado para formar ácidos grasos o para formar glicerol de glicéridos depende de la situación alimentaria del animal. En una serie de experimentos que realizamos para estudiar la actividad metabólica de gluconeogénesis (síntesis de glucosa) a partir de piruvato radiactivo en ratas alimentadas y en ratas en ayunas de 24 horas, determinamos la cantidad de radiactividad incorporada a los glicéridos del hígado. Inyectamos piruvato marcado con C^{14} en el carbono en posición 3 ($C^{14}H_3-CO-COO^-$), a través de una vena de la cola, a las ratas experimentales; a los 30 min de la inyección, extrajimos y purificamos los lípidos del hígado. La incorporación de radiactividad a las grasas hepáticas fue superior en las ratas en ayunas que en las alimentadas (véase la ilustración de la página 31). Esto significa que el ayuno vaya asociado a una activación de la síntesis de ácidos grasos, sino todo lo contrario, como lo demuestra el desglose

de los componentes que constituyen esas grasas radiactivas. Así, cuando los animales que recibían el piruvato radiactivo estaban alimentados, más de un 50 por ciento de la radiactividad encontrada en las grasas del hígado apareció en forma de ácidos grasos, estando constituido el resto por la radiactividad en glicerol de glicéridos. Sin embargo, cuando los animales estaban en ayunas, solamente un 3 por ciento de la radiactividad en las grasas del hígado apareció en forma de ácidos grasos, mientras que un 97 por ciento lo estaba en forma de glicerol de glicéridos.

En consecuencia, tras el ayuno, la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) está inhibida, mientras que la síntesis de glicerol de glicéridos está aumentada. Puesto que en el mismo experimento determinamos la cantidad de piruvato radiactivo convertida en glucosa, pudimos correlacionar la actividad gluconeogénica con los parámetros anteriormente citados. Como puede observarse (véase la ilustración de la página 31), la variación

de la síntesis de glicerol de glicéridos con el ayuno es paralela a la de la actividad de gluconeogénesis. Así pues, cuando la lipogénesis está inhibida con el ayuno, el hígado continúa fabricando glicéridos, el glicerol de los mismos lo sintetiza a partir de sustratos gluconeogénicos, como es el piruvato o los aminoácidos, mientras que los ácidos grasos han de proceder de fuentes extrahepáticas. Estas fuentes extrahepáticas de ácidos grasos son, en su mayor parte, los depósitos de glicéridos en el tejido adiposo, los cuales son hidrolizados por la acción de un enzima, la lipasa dependiente de las hormonas (denominada así porque su actividad es fácilmente regulable por variaciones en los niveles de numerosas hormonas en sangre; su actividad se aumenta por la adrenalina y la noradrenalina, la hormona del crecimiento, el ACTH, el TSH, etcétera, e inhibida por la insulina y las prostaglandinas). En la hidrólisis de los glicéridos en tejido adiposo (lipólisis), se forman glicerol y ácidos grasos libres; estos últimos, acoplados a moléculas de una proteína, la albúmina, son transportados



LA LIPOGENESIS o síntesis de ácidos grasos se realiza a partir de piruvato, que se forma a partir de la glucosa o de los aminoácidos. El piruvato se decarboxila (pérdida de CO₂) y oxida, transformándose en la forma activa del ácido acético, el acetil-CoA, que pasa a malonil-CoA por carboxilación (reacción 1). Una molécula de malonil-CoA y otra de acetil-CoA pierden sus radicales de Coenzima-A (HS-CoA) al unirse al terminal tiol (HS-) de una proteína específica, que se conoce como ACP (de su denominación inglesa, acyl-carrier protein, o proteína transportadora de grupos acilos) (reacciones 2), acoplándose entre sí con pérdida del anhídrido carbónico que se había incorporado al acetil-CoA inicial en la formación del malonil-CoA (*CO₂). En el acoplamiento se forma una molécula de β-cetoacil-ACP (reacción 3). Mediante una serie de reacciones (reacciones 4 a la 6), el grupo cetónico (-CO-) es reducido a radical metileno (-CH₂-), a expensas de la oxidación de coenzimas reducidos (NADPH + H⁺). De esta forma, mediante la repetición secuencial de las reacciones 3 a la 6, se va formando la molécula del ácido graso de dos en dos átomos de carbono. En cada vuelta se consume una nueva molécula de acetil-CoA (reacción 1), que va aportando los dos átomos de carbono correspondientes. Una vez formada la cadena del ácido graso, éste se libera de la proteína transportadora, quedando en ácido graso libre. Cada reacción es sintetizada por enzimas específicos. A excepción de la formación de acetil-CoA a partir del piruvato, las reacciones se realizan en el espacio extramitocondrial de la célula.

tados por la sangre al hígado. Para comprobar esta interpretación, nosotros hemos incubado "in vitro" trozos de tejido adiposo de ratas alimentadas y de ratas en ayunas, en un medio isotónico conteniendo todos los iones necesarios para el funcionamiento normal de las células, y albúmina bovina purificada, capaz de ligar a los ácidos grasos que salen al medio de incubación. Determinando la producción neta del glicerol por el tejido en función del tiempo de incubación y corrigiéndola mediante la reutilización de este metabolito por el mismo tejido, hemos podido calcular la actividad lipolítica correspondiente; es decir, la cantidad de las moléculas de glicerol liberadas por el tejido a distintos tiempos de incubación, como resultado de la hidrólisis de los triglicéridos intracelulares. La lipólisis o movilización de los triglicéridos del tejido adiposo de animales en ayunas es muy superior a la de animales alimentados (véase la ilustración de la página 31). Extrapolando estos resultados al animal "in vivo", podemos concluir que, en ayunas, es el tejido adiposo el que está aportando los ácidos grasos que aparecen en el hígado. La capacidad del hígado para acumular glicéridos es limitada; mientras que, en el animal alimentado, los glicéridos formados en el hígado vuelven a la sangre en forma de lipoproteínas para ser acumulados en tejidos extrahepáticos, en ayunas, los ácidos grasos derivados de aquéllos son oxidados para la formación de los llamados cuerpos cetónicos, o incluso se oxidan hasta su degradación completa en CO₂.

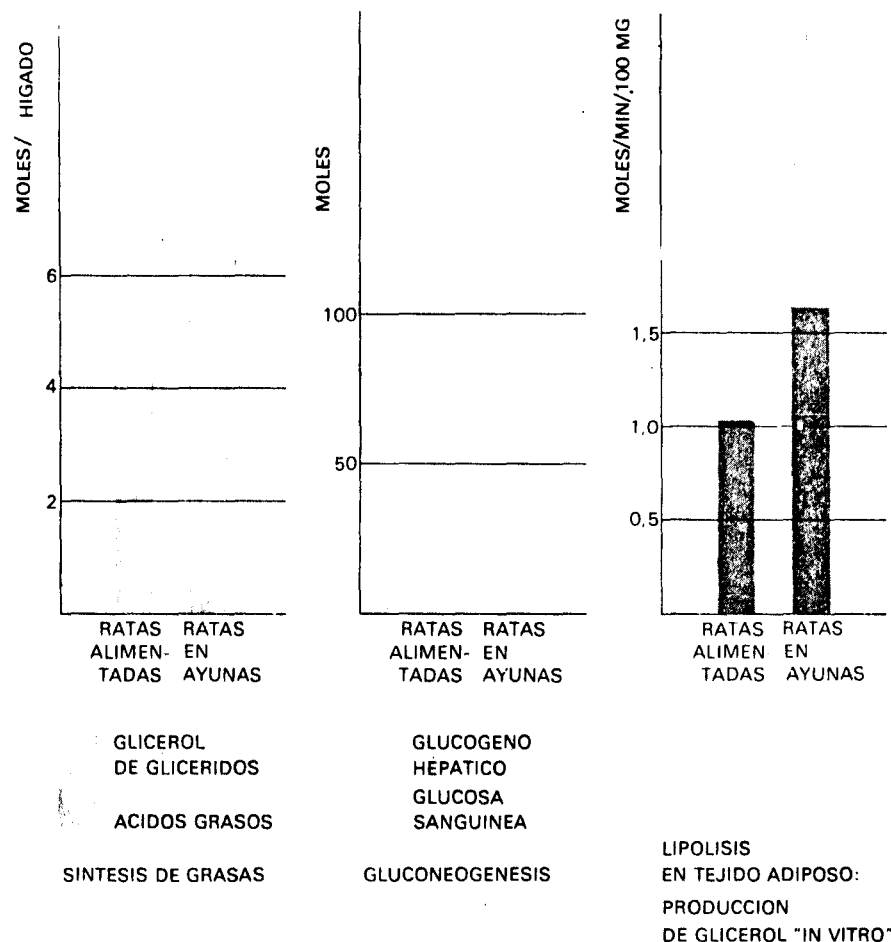
Es importante tener en cuenta que, aunque los ácidos grasos pueden ser utilizados como principal fuente de energía para la célula, ellos no pueden ser transformados en carbohidratos ni en proteínas, perdiéndose sus átomos de carbono en forma de CO₂, que se elimina. En consecuencia, el proceso es totalmente unidireccional: la glucosa (derivada de su reserva hepática en forma de glucógeno o de absorción intestinal como producto de la digestión de los carbohidratos de la dieta o bien de la síntesis endógena (véase la ilustración de la página 32)) y los aminoácidos (en su mayor parte derivados de la degradación de proteínas) pueden llegar a transformarse en ácidos grasos, mientras que éstos no pueden formar ni glucosa ni aminoácidos, sino que se acumulan en forma de glicéridos o se oxidan hasta CO₂ (véase la ilustración de la página 33).

Como se vio, los glicéridos están constituidos por un cuerpo con largas patas laterales. El cuerpo está formado por una

molécula de glicerol, cuyos grupos hidroxilo (-OH) se hallan esterificados con los radicales carboxílicos (-COOH) de los ácidos grasos, los cuales constituyen las largas patas. Desde los trabajos de Tietz y Shapiro, en 1956, se sabe que para sintetizar glicéridos a partir de ácidos grasos y glicerol, se requiere energía en forma de ATP (adenosintrifosfato). En realidad, tanto los ácidos grasos como el glicerol han de ser activados por procesos dependientes de ATP, para llegar a formar glicéridos. La activación de los ácidos grasos supone su transformación en derivados acilados del coenzima-A (acil-CoA) y la activación del glicerol, su fosforilación a α -glicerofosfato. En bioquímica se enseña que la formación de acil-CoA a partir de un ácido graso es catalizada por el enzima tioquinasa, también denominado acil-CoA sintetasa. Este enzima cataliza la unión de una molécula de coenzima-A por su grupo tiol al carboxilo de un ácido graso, con desprendimiento de agua. Esta reacción es endérgica, lo que significa que el producto de la misma (acil-CoA) es más rico en energía que sus sustratos (ácido graso y coenzima-A); por tanto, se requiere un aporte de energía exógena para poderse realizar. Esta energía es facilitada por el ATP, que en su hidrólisis pierde dos fosfatos en forma de pirofosfato, transformándose en AMP (adenosinmonofosfato).

La formación del otro sustrato de la síntesis de los glicéridos, el α -glicerofosfato, puede ser muy diversa. Las vías principales también se resumen en la biosíntesis de los triglicéridos. La más sencilla de todas es la fosforilación directa del glicerol por la acción de la gliceroquinasa. En esta reacción, el ATP es hidrolizado, liberando energía para que la reacción sea energéticamente posible, pero, al mismo tiempo, el fosfato formado queda esterificado con uno de los hidroxilos situados en posición α de la molécula del glicerol.

Otra forma de sintetizarse el α -glicerofosfato es a partir de glucosa. A través de la glucólisis, proceso de degradación de la glucosa, la glucosa forma fructosa 1,6 difosfato, que se transforma en gliceraldehído 3 fosfato y dihidroxiacetona-fosfato; esta última se reduce a α -glicerofosfato por el enzima denominado dihidroxiacetona-fosfato deshidrogenasa. En esta reacción, el grupo cetónico (-CO-) de la dihidroxiacetona-fosfato es reducido, con la incorporación de dos átomos de hidrógeno (-CHOH-) procedentes de un nucleótido, el nicotinamín-adeninucleótido reducido (NADH+H⁺). También podemos formar



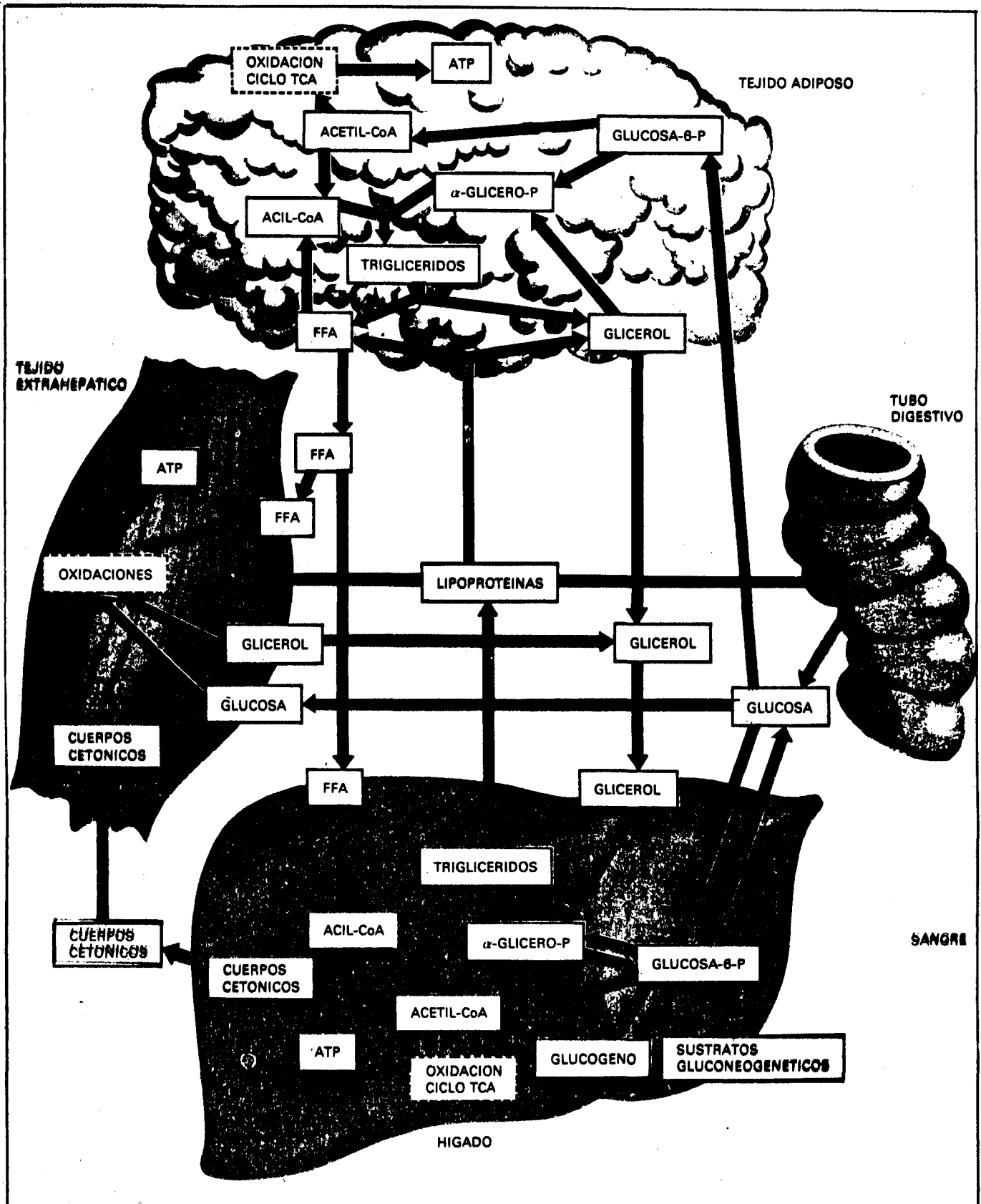
METABOLIZACION DEL PIRUVATO en el hígado y actividad lipolítica del tejido adiposo en la rata. A ratas alimentadas o en ayunas de 24 horas se les inyectó intravenosamente con piruvato radiactivo C¹⁴H³-CO-COO⁻). A los 30 min se determinó la radiactividad en las grasas y en el glucógeno hepáticos y en la glucosa sanguínea, para conocer las actividades de lipogénesis y gluconeogénesis en los respectivos grupos. Los datos se expresan en cantidad de sustrato radiactivo convertida en los productos correspondientes. Puesto que, en la gluconeogénesis, la glucosa sintetizada del piruvato puede acumularse en el hígado en forma de glucógeno, la actividad correspondiente viene dada por la radiactividad que aparece en el glucógeno hepático más la que aparece en sangre en forma de glucosa. La actividad lipolítica del tejido adiposo se determinó incubando "in vitro" trozos de epididimo graso de ratas, valorándose la producción neta de glicerol en función del tiempo, la cual depende de la hidrólisis de los glicéridos intracelulares, catalizada por la lipasa dependiente de las hormonas. Puesto que parte del glicerol liberado por el tejido al medio de incubación podría ser reutilizado por el mismo tejido, los datos se han corregido por este parámetro, al realizar las incubaciones en presencia del glicerol radiactivo y determinando, en consecuencia, la cantidad de glicerol que es captada por el tejido a cada uno de los tiempos de incubación.

α -glicerofosfato a partir de glucosa, a través de su oxidación directa por la denominada vía de las hexosas monofosfato. Por esta vía, la glucosa 6 fosfato se oxida a través de una serie de reacciones de las que el 6-fosfogluconato es un metabolito intermedio y en la que, por cada molécula de glucosa consumida, se pierde un átomo de carbono en forma de CO₂. De esta manera se llega a la síntesis del gliceraldehído 3 fosfato, que es transformado en dihidroxiacetona-fosfato y, ésta, mediante la dihidroxiacetona-fosfato deshidrogenasa, es reducida a α -glicerofosfato.

Ya vimos anteriormente que podemos sintetizar glicerol de glicéridos a partir del piruvato. De hecho, a partir del piruvato formado de los aminoácidos o de

la oxidación del lactato, se puede también sintetizar α -glicerofosfato, mediante una serie de reacciones que llegan a la formación de gliceraldehído 3 fosfato, que pasa a dihidroxiacetona-fosfato y ésta es reducida a α -glicerofosfato.

Aunque estas vías de formación de α -glicerofosfato para la síntesis de los glicéridos se presentan prácticamente en todos los tejidos estudiados, en 1957 Wieland y Suyter no encontraron gliceroquinasa (enzima que cataliza la síntesis de α -glicerofosfato a partir de glicerol) en el tejido adiposo. Por este motivo se venía admitiendo que, a diferencia de otros tejidos, el tejido adiposo carecía de la posibilidad de metabolizar directamente el glicerol. Esta imposibi-



ESQUEMA GENERAL DE LAS INTERRELACIONES de carbohidratos y grasas en el organismo. Las líneas magenta corresponden al metabolismo lipídico y las azules al metabolismo de carbohidratos mientras que las negras corresponderían a vías metabólicas intermedias. La absorción de alimentos a través del tubo digestivo aporta los sustratos principales para las distintas vías metabólicas, las cuales terminan en el acúmulo de grasas en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, en el de carbohidratos en el hígado en forma de glucógeno

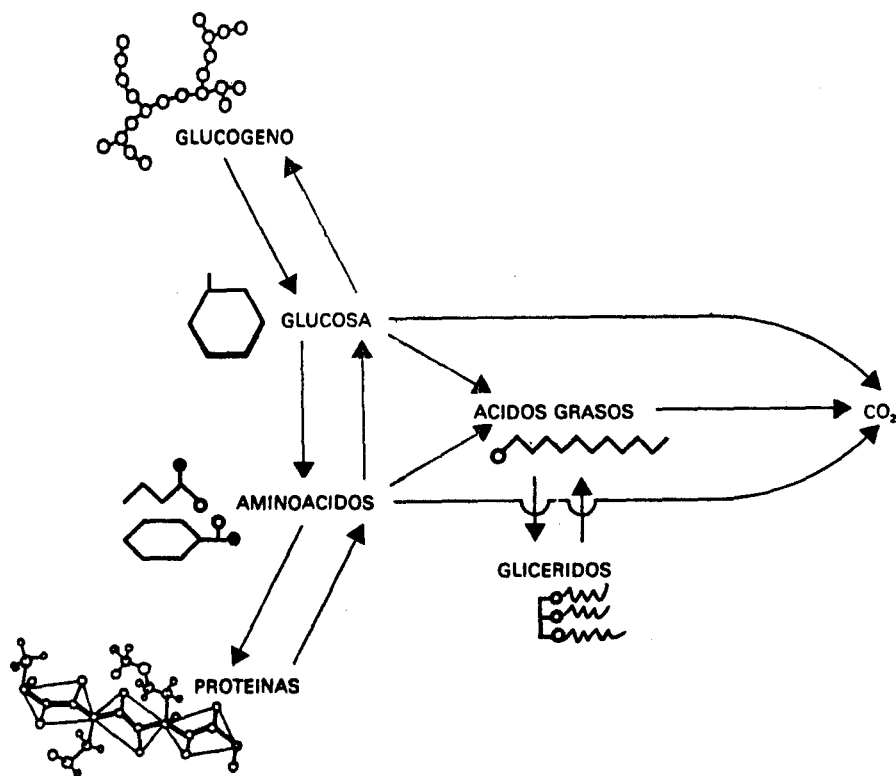
o en la oxidación total hasta CO_2 , a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (TCA o ciclo de Krebs, denominado así en honor de su descubridor). El que unas vías metabólicas funcionen más que otras depende de la asequibilidad de dichos sustratos, de las actividades de los enzimas que las catalizan, de la situación endocrina (variaciones en los niveles de hormonas en sangre), etc., pero los cambios siempre van dirigidos a mantener la homeostasis, eso es, lograr un medio interno constante. FFA son las iniciales, en inglés, de ácidos grasos libres.

lidad del tejido adiposo de incorporar moléculas de glicerol a glicéridos nos llamó la atención desde la primera vez que entramos en el estudio de la actividad metabólica del tejido adiposo, en 1966.

Nos parecía un contrasentido que, precisamente, el tejido que tiene mayor capacidad de acúmulo de grasas neutras en el organismo, no pudiera fosforilar directamente al glicerol para la esterificación de los ácidos grasos. Conviene tener en cuenta que más de un 90 por ciento de la masa celular del tejido adiposo está constituida por triglicéridos, siendo el tejido que mejor se ha adaptado para el acúmulo de energía metabólica en forma de grasas neutras. En la ilustración de la página 32 se muestra de forma esquemática el metabolismo del tejido adiposo, encuadrado dentro del esquema general de las interrelaciones carbohidratos y grasas del organismo. Si asumimos que el tejido adiposo carece de gliceroquinasa, su metabolismo puede desglosarse, tal como se indica en la ilustración de la página 34. Por un lado tanto los ácidos grasos como el glicerol de los glicéridos del tejido pueden proceder de la síntesis endógena de los mismos a partir de glucosa. Esta glucosa ha de ser captada de la sangre por el tejido adiposo, ya que éste no tiene capacidad de gluconeogénesis. Esta captación de la glucosa por el tejido adiposo es modulada por las hormonas, siendo la insulina la hormona que estimula con mayor eficacia dicha captación.

Por otro lado, los triglicéridos procedentes de la absorción intestinal y los sintetizados en el hígado circulan por la sangre acoplados con proteínas, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol, en forma de partículas denominadas lipoproteínas.

Cuando las llamadas lipoproteínas llegan a la membrana de las células del tejido adiposo (adipocitos), un enzima, la lipoproteína lipasa, hidroliza a los triglicéridos originándose ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos libres pueden volver a la sangre. También pueden ser captados por el tejido para su activación a acil-CoA, siendo posteriormente esterificados con α -glicerosfato, para acumularse en forma de triglicéridos. Al pensarse que no había gliceroquinasa en el tejido, el glicerol no podría ser metabolizado en el mismo tejido y tendría como única alternativa el ser transportado a través de la sangre a otros tejidos para su posterior metabolización.



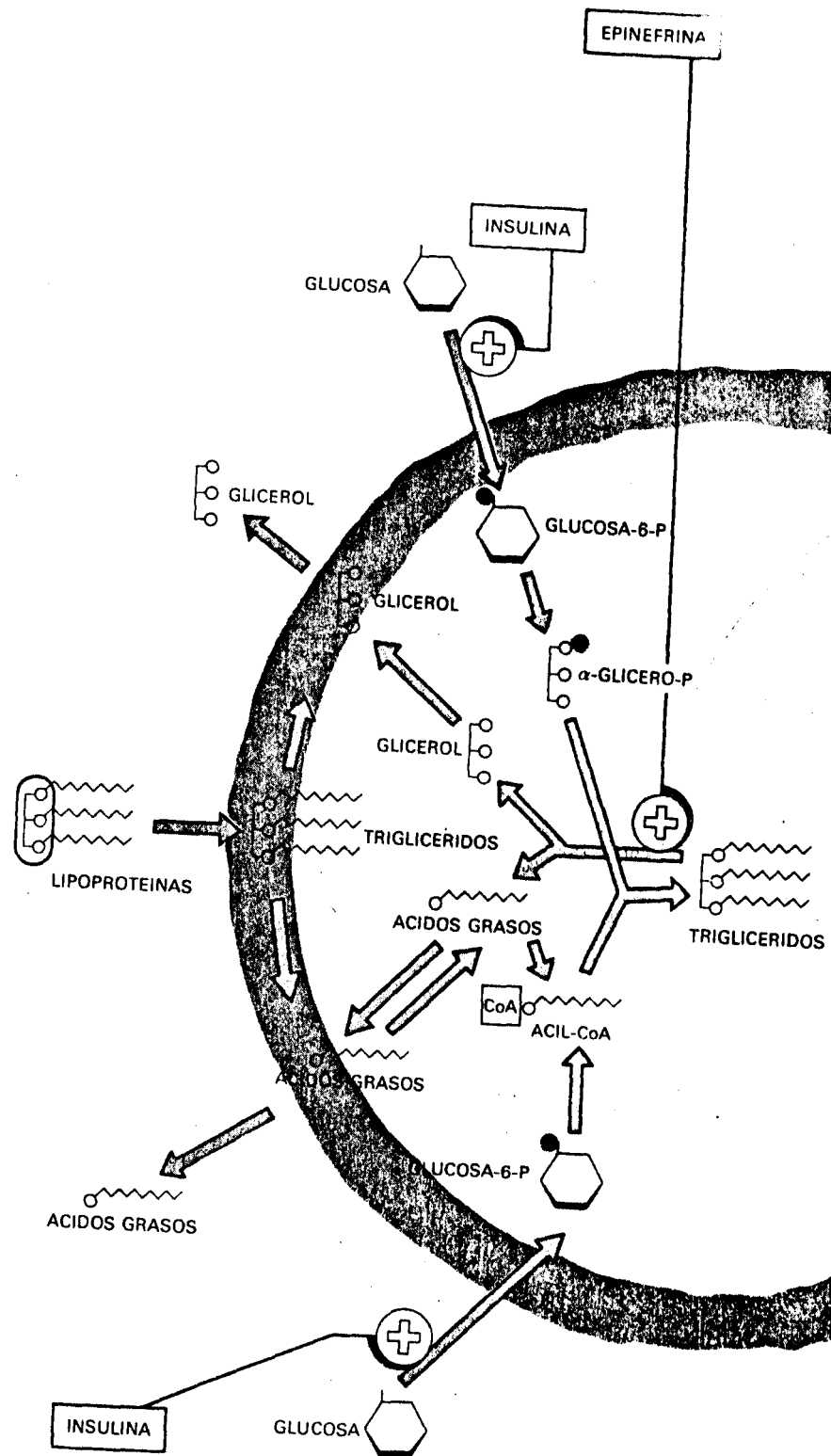
LA GLUCOSA Y LOS AMINOACIDOS pueden transformarse entre sí, y ser utilizados para la síntesis de los ácidos grasos, así como para su oxidación completa a CO₂, no ocurre así con los átomos de carbono de los ácidos grasos, que no pueden ser aprovechados para la síntesis de aquéllos; se acumulan en glicéridos o se degradan hasta resolverse en CO₂.

Igual suerte correría el glicerol derivado de la hidrólisis de los triglicéridos (lipólisis) acumulados dentro del tejido, la cual, como anteriormente se indicó, es catalizada por la lipasa dependiente de las hormonas.

En 1967, Robinson y Newsholme, usando un método radioquímico muy sensible, lograron demostrar la presencia de gliceroquinasa en el tejido adiposo, pero consideraron que su actividad era tan baja que resultaba insuficiente para fosforilar una cantidad apreciable de glicerol. Dichos autores concluyeron que, a pesar de la existencia de gliceroquinasa en el tejido adiposo, su capacidad para metabolizar el glicerol era prácticamente nula. Hemos incubado "in vitro" trozos y células aisladas de tejido adiposo de rata, en presencia de glicerol radiactivo, observando que, tanto los trozos de tejido como las células aisladas, incorporan la radiactividad de forma lineal en función del tiempo, en CO₂ y glicerol de glicéridos. Pensamos que, en presencia de glucosa, podríamos lograr, incluso, que parte de la radiactividad del glicerol pudiera ser utilizada para la síntesis de ácidos grasos, ya que la glucosa permite la formación

de los coenzimas reducidos necesarios para la lipogénesis (el NADPH + H⁺). De hecho, hallamos que, cuando la incubación se realizaba en presencia de glucosa, parte de la radiactividad también aparecía en la fracción de los ácidos grasos de los glicéridos. La proporción de glicerol radiactivo colocado en el medio de incubación que es metabolizada por el tejido llega a ser del orden del 40 por ciento a los 180 min de incubación. Conviene considerar que, durante el tiempo de la incubación, el glicerol radiactivo del medio ha sido diluido con el glicerol no radiactivo liberado por el tejido a través de la lipólisis, por lo que la cantidad neta de glicerol utilizado por los adipocitos es bastante apreciable.

Puesto que, para sintetizar CO₂, glicerol de glicéridos y ácidos grasos a partir de glicerol, la única vía posible que tiene el tejido es fosforilando previamente el glicerol por la acción de la gliceroquinasa, el esquema inicial del metabolismo del tejido adiposo debe cambiarse (véase la ilustración de la página 35). Así pues, aunque la fuente principal de glicerol de glicéridos y ácidos grasos es la glucosa, el tejido adiposo también puede sintetizarlos a partir de glicerol.



ANTECEDENTES DEL METABOLISMO del tejido adiposo. Hasta ahora se venía admitiendo que el tejido adiposo carecía de gliceroquinasa, es decir, del enzima capaz de fosforilar al glicerol. Por consiguiente, la síntesis de los triglicéridos se realizaría a partir de los ácidos grasos (los cuales se sintetizarían a partir de la glucosa), derivados de la lipólisis o hidrólisis de los triglicéridos endógenos o de los procedentes de la hidrólisis de las lipoproteínas que llegan a la membrana de los adipocitos a través de la sangre. En estas circunstancias, la fracción de glicerol de los glicéridos procedería exclusivamente del α -glicerofosfato sintetizado a partir de la glucosa. La epinefrina (también denominada adrenalina) es la hormona lipolítica por excelencia y su acción se realiza preferentemente activando a la lipasa dependiente de las hormonas. La insulina tiene efecto antilipolítico en tejido adiposo, pero actúa preferentemente facilitando la captación y metabolización de la glucosa en dicho tejido. Los signos más que aparecen aquí, corresponden a la activación.

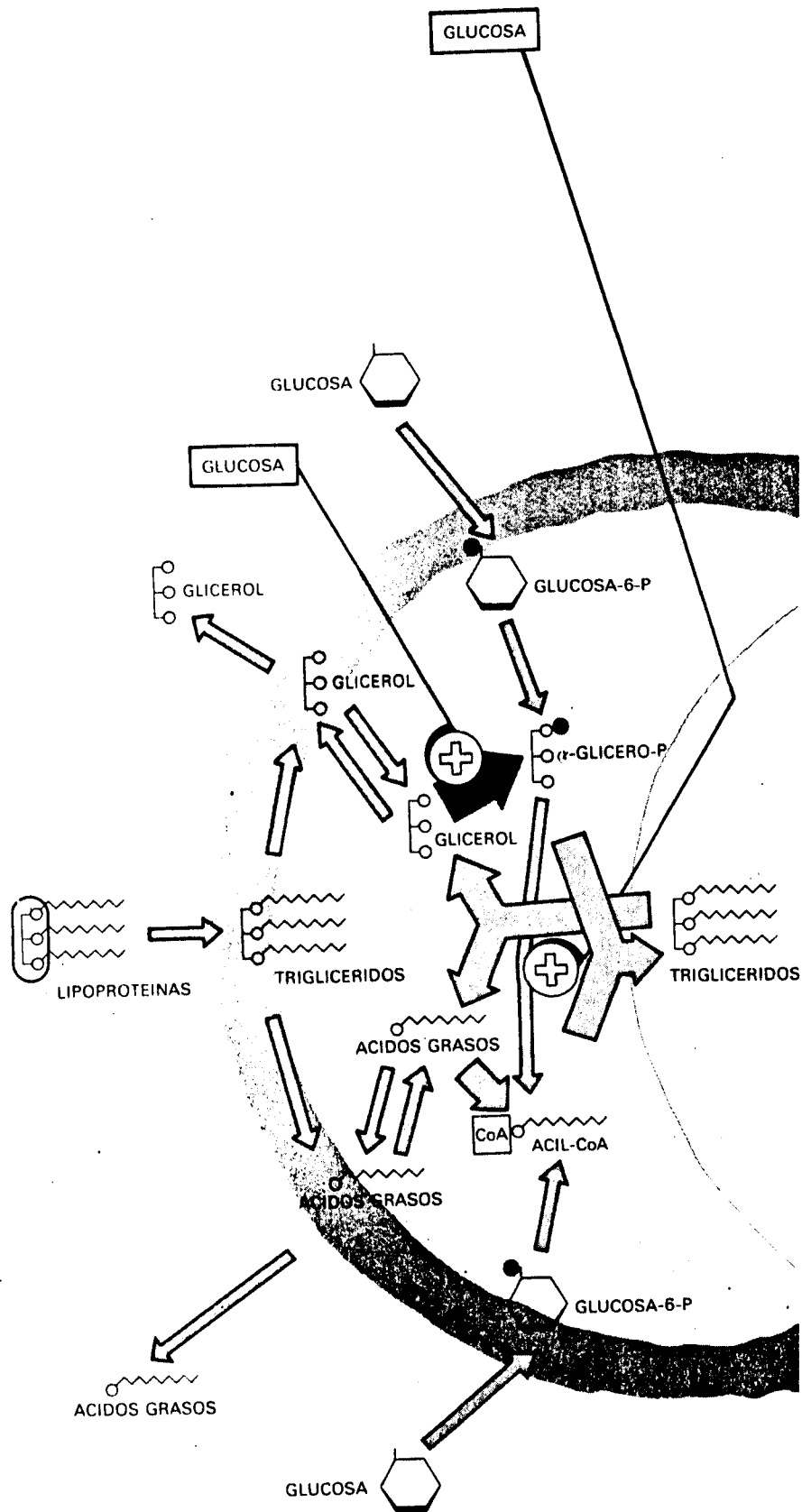
Con la finalidad de determinar de qué manera era modulado el metabolismo del glicerol en el tejido adiposo, realizamos una serie de experimentos "in vitro", con la colaboración de la Dra. Domínguez, en los que estudiamos los efectos comparativos de la glucosa, de los inhibidores metabólicos y los moduladores hormonales de la actividad lipolítica (adrenalina como hormona lipolítica e insulina como hormona antilipolítica) sobre la metabolización de la glucosa y el glicerol radiactivos.

Los resultados que hemos obtenido con este estudio nos permiten concluir que la metabolización del glicerol por el tejido adiposo es altamente dependiente de la asequibilidad de energía. Así, mientras que la glucosa estimula la metabolización del glicerol por el tejido, los inhibidores metabólicos del tipo de la 2-desoxiglucosa, que inhibe la capacidad del tejido para metabolizar la glucosa, y de la oligomicina, que actúa como desacoplador de la oxidación fosforilativa de la célula (hace que la célula desperdicie más energía de oxidación en forma de calor que en la síntesis de compuestos ricos en energía, como el ATP), inhiben intensamente la utilización de glicerol por el tejido. Como se representa esquemáticamente en la ilustración de la pág. 36, la insulina, amén de facilitar la captación y metabolización de la glucosa por el tejido adiposo, estimula directamente la metabolización del glicerol. Este efecto de la insulina facilitando la reutilización del glicerol dentro del adipocito, puede que contribuya al conocido efecto antilipolítico de dicha hormona, haciendo que disminuya la salida neta de glicerol y ácidos grasos del tejido a la sangre. De forma inversa a la insulina, la adrenalina (también conocida con el nombre de epinefrina), inhibe la metabolización del glicerol en el tejido adiposo (véase la ilustración de la pág. 37). La adrenalina estimula la formación de glicerol de glicéridos a partir de la glucosa y la lipólisis de los triglicéridos intracelulares. También, al inhibir la reutilización del glicerol dentro del adipocito puede que contribuya al efecto lipolítico de esta hormona, haciendo que aumente la salida neta de glicerol y ácidos grasos del tejido. Un cuadro metabólico similar ocurre cuando se estudia el tejido adiposo de animales en ayunas, en ausencia de hormonas en el medio de incubación, donde se presenta una intensa inhibición de la capacidad del tejido para metabolizar el glicerol. En estas condiciones, el glicerol sale a

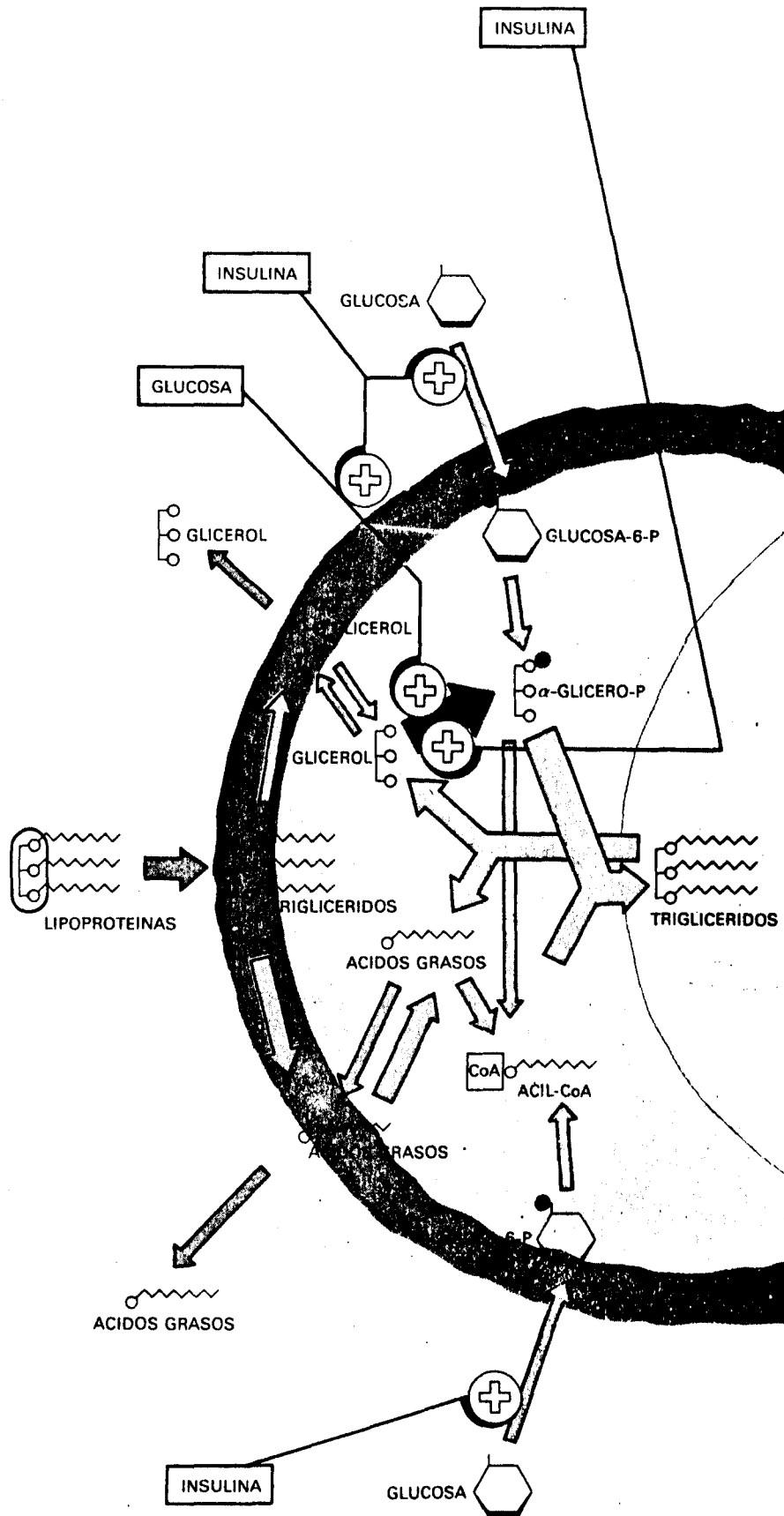
la sangre para ser utilizado por otros tejidos, preferentemente por el hígado para la síntesis de glucosa.

Con el propósito de estudiar las variaciones en la metabolización del glicerol por el tejido adiposo en distintas situaciones fisiológicas, en colaboración con el doctor Montoya y la señorita Seibel, hemos determinado la utilización de glicerol radiactivo por el tejido adiposo de ratas a las que se había extirpado quirúrgicamente el tiroides. Con este tratamiento conseguimos que los niveles de hormonas tiroideas en sangre sean bajos; es decir, se transforma a los animales en hipotiroideos. El hipotiroidismo viene generalmente asociado con un enlentecimiento metabólico, pero hay una tendencia al acúmulo de grasas, que se ha interpretado con el resultado de una inhibición en la movilización y metabolización de las grasas mayor que en su síntesis. Nosotros hemos encontrado que la actividad lipolítica del tejido adiposo de ratas, a las que se ha extirpado el tiroides, es prácticamente igual que la del de animales intactos, con niveles normales de hormonas tiroideas en sangre; sin embargo, la cantidad de glicerol que es capaz de metabolizar el tejido adiposo de las ratas hipotiroideas es más del doble que la de los animales normales. En conclusión, la tendencia de los animales hipotiroideos al acúmulo de las grasas puede que esté influenciada por esta mayor capacidad que tiene su tejido adiposo para reutilizar el glicerol intracelular.

Hasta ahora nos hemos referido a experimentos realizados "in vitro", cuyos resultados han de ser extrapolados al animal "in vivo" con cierta precaución. Los acontecimientos metabólicos en el animal "in vivo" no solamente están influidos por la capacidad neta de los tejidos para realizar determinadas vías metabólicas, sino por la cantidad de sustratos asequibles a las mismas por la presencia de reguladores de tipo endocrino o neuroendocrino, etc. En lo referente al metabolismo "in vivo" del glicerol por el tejido adiposo, hemos de reconocer que ha de estar influenciado por los bajos niveles de glicerol que normalmente hay en sangre. En nuestro intento de determinar el posible papel fisiológico que tiene la capacidad del tejido adiposo para metabolizar el glicerol, hemos realizado una serie de experimentos "in vivo", con la colaboración de dos doctorandos, los señores Carmaniú y Chaves. Hemos administrado intravenosamente y sin anestesia glicerol radiactivo a ratas, observando



EN CONTRA DE LO HASTA AHORA ADMITIDO, nuestros resultados demuestran que el tejido adiposo tiene capacidad para fosforilar una considerable cantidad de glicerol, a través de la reacción catalizada por la glicerocinasa. Como consecuencia, el glicerol libre del tejido, formado de la hidrólisis endógena de los triglicéridos o de las lipoproteínas que llegan a la membrana del adipocito, puede ser metabolizado para la síntesis del glicerol de los glicéridos, la de los ácidos grasos, e incluso para su oxidación completa hasta CO₂. La glucosa estimula la metabolización del glicerol, posiblemente aportando, con su metabolismo, el ATP necesario para la fosforilación del glicerol y los coenzimas reducidos que son necesarios para lograr la síntesis de ácidos grasos (el NADPH + H⁺).



que muy pequeña proporción de dicho sustrato es incorporado al tejido adiposo. De hecho, en menos de 3 min de la inyección, prácticamente toda la radiactividad de la sangre aparece en forma de glucosa, lo que nos ha llevado a concluir que, en el paso a través del hígado del glicerol radiactivo administrado, la enorme capacidad gluconeogénica de dicho tejido ha impedido que haya gliceros asequible para ser metabolizado por el tejido adiposo. A pesar de estos resultados, pensamos que el papel fisiológico de la gliceroquinasa en tejido adiposo puede ser importante. Ya hemos visto cómo distintos factores hormonales pueden influir en la capacidad del tejido para metabolizar el glicerol. En 1965, Treble y Mayer demostraron ya que la actividad de gliceroquinasa en tejido adiposo era elevada en animales obesos, y, de hecho, se cree que algunos tipos de obesidad pueden derivarse de una alteración genética por la que el tejido adiposo tiene una capacidad, anormalmente alta, para metabolizar al glicerol y, en consecuencia, para acumular grasas.

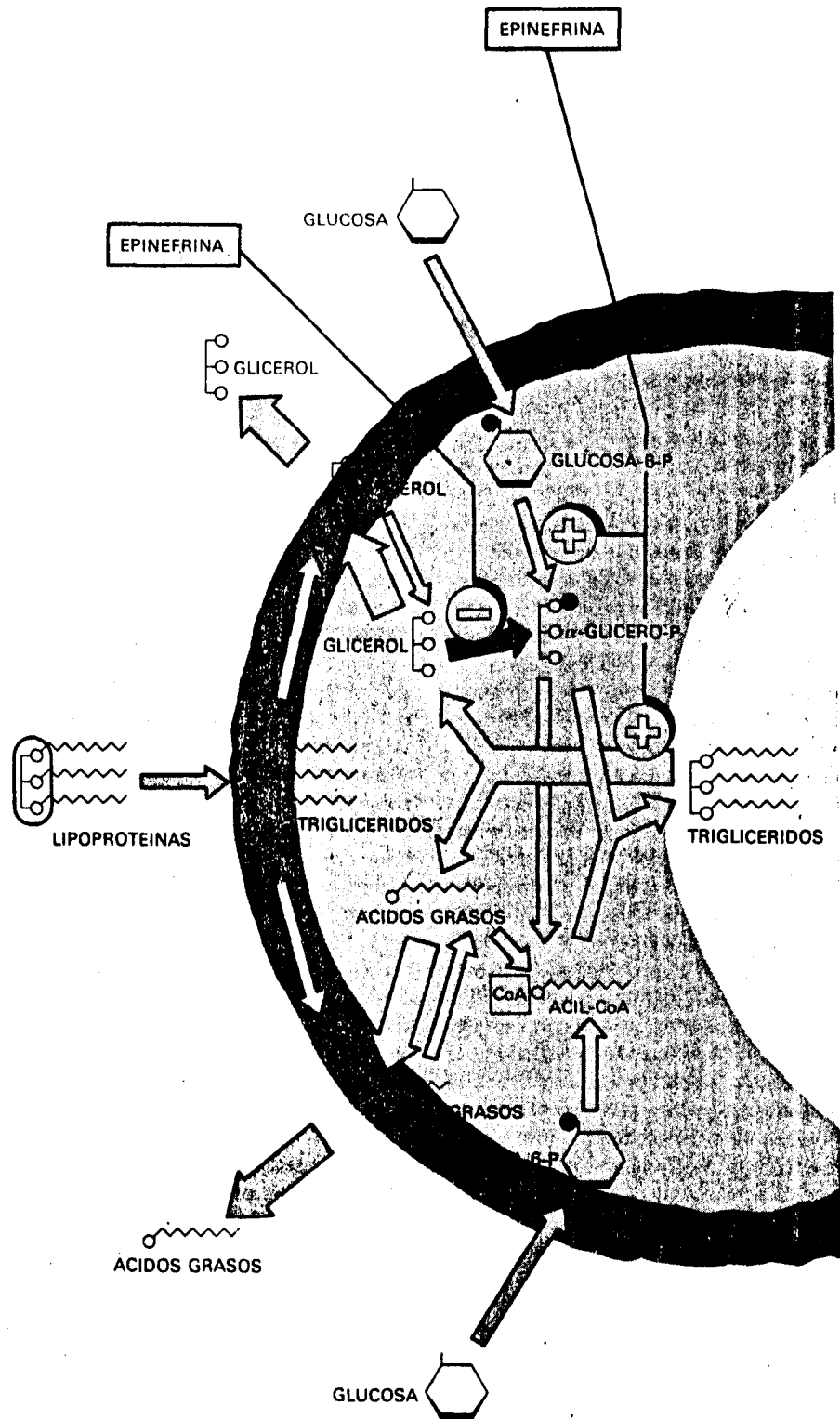
En último lugar, es posible que "in vivo", el glicerol que metaboliza el tejido adiposo en situaciones fisiológicas no sea el procedente del glicerol libre de la sangre que, como indicábamos antes, normalmente se encuentra en baja concentración y es rápidamente transformado en glucosa por el hígado, sino el que se libera en el mismo adipocito en la hidrólisis de las lipoproteínas que llegan a su membrana, hidrólisis que se debe a la acción de la lipoproteína lipasa. En la Washington University Medical School, en Seattle, trabajé durante el verano de 1975 en colaboración con los Dres. Knopp y Montes, con los que logré marcar "in vivo" lipoproteínas de muy baja densidad, denominadas VLDL (very low density lipoproteins). Esto lo logramos administrando intravenosamente a ratas glicerol marcado con tritio (glicerol- H^3) y ácido palmítico marcado con C^{14} . Sacrificando los animales a distintos tiempos de la inyección, logramos un tiempo de marcaje óptimo para las VLDL: a los 20 min de la inyección obteníamos la mayor cantidad de radiactividad en las VLDL plasmáticas; en ellas, todo el H^3 se encontraba en forma de glicerol de glicéridos, mientras que todo el C^{14} aparecía formando parte de los ácidos grasos esterificados. Una vez premarcadas estas VLDL, y después de una purificación exhaustiva, las inyectamos intravenosamente a distintos grupos de ratas, que fueron sacrificadas a los 5, 15, 30, 60 o 120 min de la inyección.

EL EFECTO DE LA INSULINA sobre el metabolismo del glicerol en tejido adiposo se realiza principalmente en dos puntos concretos. Por un lado, facilitando directamente la utilización de glicerol por el tejido, estimulando la actividad de la gliceroquinasa que cataliza la fosforilación de este metabolito, y, por otro, estimulando la captación y metabolización de glucosa por el tejido. Puesto que la glucosa estimula la metabolización del glicerol, la insulina potencia sobre aquélla el efecto de esta hormona en la conversión del glicerol en α -glicerofosfato y su utilización como sustrato para la síntesis de ácidos grasos.

Los resultados obtenidos demostraban que toda la VLDL administrada era rápidamente remobilizada en el hígado; a los 15 min de la inyección, prácticamente toda la radiactividad había desaparecido de la sangre y se presentaba en el hígado. En el hígado, los glicéridos de las VLDL administradas eran hidrolizados, y mientras que los ácidos grasos derivados de esa hidrólisis eran reesterificados con α -glicerofosfato no radiactivo, para formar de nuevo triglicéridos que vuelven a la sangre en forma de lipoproteínas, el glicerol no volvía a ser convertido en componente lipídico, sino que era transformado en glucosa en el propio hígado, u oxidado totalmente hasta CO_2 . En consecuencia, el glicerol de los glicéridos de las lipoproteínas circulantes que llegaban al tejido adiposo ya no era radiactivo, por lo que no había posibilidad de determinar si era metabolizado o no por dicho tejido.

En la actualidad, con la colaboración del señor Lasunción, un doctorando de nuestro Departamento, estamos intentando paliar la enorme capacidad del hígado para metabolizar el glicerol de los glicéridos de las lipoproteínas, con lipoproteínas del tipo VLDL, premarcadas "in vivo" en estudios "in vitro". Incubamos las VLDL radiactivas, en las que el glicerol de los glicéridos se encuentra marcado con C^{14} , en presencia de células aisladas del tejido adiposo de ratas. Realizamos el estudio con activadores e inhibidores de la lipoproteína lipasa, que es el enzima encargado de la hidrólisis de las lipoproteínas. Aunque todavía los resultados son provisionales y requieren una mayor confirmación experimental, nos demuestran que el tejido adiposo es efectivamente capaz de metabolizar una gran proporción del glicerol que se libera en las membranas de sus células como resultado de la hidrólisis de las lipoproteínas. Por los productos que se obtienen de dicha metabolización, podemos concluir que la misma se realiza a través de la fosforilación previa del glicerol, catalizada por la gliceroquinasa.

Aunque el estudio de la metabolización del glicerol de los glicéridos de las lipoproteínas por el tejido adiposo requiere el análisis de los factores endocrinos, alimentarios, etc., que puedan afectarla, es evidente que nos abre una nueva puerta en el conocimiento de los mecanismos de depósito de las grasas en el tejido adiposo. Un mejor conocimiento de este punto permitirá, a su vez, un mejor control clínico de la obesidad, las hipoproteinemias e hiperlipoproteinemias y demás disfunciones del metabolismo de las grasas en humanos.



EL EFECTO DE LA EPINEFRINA sobre el tejido adiposo se realiza en tres puntos principales. En primer lugar, la epinefrina es una hormona lipolítica, que estimula la actividad de la lipasa dependiente de las hormonas, facilitando la hidrólisis de los triglicéridos intracelulares. Este efecto no parece que se realice directamente, sino a través de la acción de esta hormona sobre el sistema de la adenilciclasa, estimulando la formación de AMP cíclico en el adipocito, el cual actúa a su vez estimulando la acción de la mencionada lipasa. En segundo lugar, hemos encontrado que la epinefrina inhibe la fosforilación y posterior metabolización de glicerol por el tejido adiposo, lo cual contribuye a que la producción neta de glicerol por el tejido se encuentre aún más aumentada de lo que estuviera si solamente dependiera de la actividad lipolítica del mismo. Por último, la epinefrina estimula la formación de glicéridos a partir de la glucosa. Este efecto se realiza estimulando la metabolización de la glucosa hasta la síntesis de α -glicerofosfato. De esta forma, la epinefrina hace que la competencia de la glucosa y del glicerol para la síntesis del α -glicerofosfato, sea favorecida en beneficio de la glucosa. Puede que este efecto también contribuya a inhibir la capacidad de metabolización del glicerol por el tejido adiposo en presencia de epinefrina. El signo $(-)$ aquí reseñado significa inhibición de la reacción.