

# Interrelaciones metabólicas de lípidos y glúcidos

Carlos Corredor

*Profesor de Bioquímica. U. del Valle.*

Parece paradójico que se encuentre tan poca información en la literatura acerca de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en la obesidad. Parecería a priori que en el sujeto obeso se aunaran toda clase de alteraciones bioquímicas que conspiraran con el único objeto de aumentar la lipogénesis y disminuir la lipólisis alterando la actividad de las enzimas que participan en tales procesos. Esto, sin embargo, no es así. Por el contrario, nos encontramos a cada paso con reportes que indican que el metabolismo de los lípidos no está alterado intrínsecamente en estas condiciones, y que las manifestaciones fisiológicas parecen debidas más bien a aberraciones hormonales que tienen como blanco primordial el metabolismo de los glúcidos, y como efecto secundario una alteración no en el metabolismo, sino en la utilización de los lípidos.

No es del caso especular, como lo hace Gordon en un reciente simposio<sup>1</sup> si la obesidad es determinada genéticamente a nivel de los sistemas de oxido-reducción, haciendo que los sujetos obesos sean mucho más eficientes en la utilización de los adenina nucleotidos de alta energía, con el resultado de que en ellos la energía que se pierde normalmente en el su-

jeto flaco sea guardada como tejido adiposo. Pero estas observaciones tan recientes nos muestran que a pesar de los tremendos avances en el estudio de la obesidad que se han llevado a cabo durante los últimos diez años, estamos todavía muy lejos de comprender las causas de la enfermedad. Es apenas justo, sin embargo, el anotar, el que independiente de los mecanismos íntimos que gobiernan la ganancia en peso, esta resulta en su análisis final de un exeso en la ingesta.

En vista de la pobreza de nuestro conocimiento actual acerca de los mecanismos responsables por los cambios visibles en los lípidos de los obesos quisiera sencillamente presentar estos en forma de un cuadro adaptado del trabajo de Sims y Horton<sup>2</sup> (cuadro N° 1). Como se puede observar, los cambios en el obeso se manifiestan por un aumento en el tamaño y en el número de los adipocitos. Valga la pena anotar, que según lo demuestran los trabajos de Hirsh y sus colaboradores<sup>3|4</sup> parece que el aumento en el número de las células es limitado, y una vez alcanzado este límite, aumenta extraordinariamente su tamaño. Los lípidos sanguíneos están aumentados. La mayor cantidad de triglicéridos y colesterol observados parecen corres-

CUADRO 1

## CAMBIOS METABOLICOS Y ENDOCRINOS EN OBESIDAD

Tejido Adiposo	
tamaño celular	+
número de células	+
Lípidos sanguíneos	
colesterol	+
triglicéridos	+
AGL	+
Tolerancia a la glucosa	
oral	N ó -
intravenosa	N ó -
Insulina plasmática	
en ayuno	+
respuesta a glucosa	+
Hormona de crecimiento plasmática	
en ayuno	N ó -
respuesta a glucosa	-
respuesta a hipoglicemia	-

ponder a los cambios observados en una hiperlipidemia del tipo 4 de Fredrickson<sup>5</sup>; es decir, la hiperlipidemia inducida por carbohidrato, condición esta que es aumentada al ganar peso, pero puede ser controlada al perderlo o al restringir la ingesta de carbohidratos<sup>6</sup>. Aquí nos encontramos con la primera sugerencia de que las alteraciones en el metabolismo de los glúcidos están íntimamente ligadas si no son secundarias, a alteraciones en el metabolismo de los lípidos. En el obeso, el aumento en los ácidos grasos libres que se manifiesta después de un ayuno corto en proporciones mucho más altas que en los no-obesos, parece que tiene una relación directa con fenómenos tales como la disminución en la tolerancia a sobrecarga de glucosa y al hiperinsulinismo que se nota en estos pacientes. Estas relaciones han sido objeto de estudio en nuestro laboratorio, y los resultados de nuestras experiencias serán tratados posteriormente. Es posible que la refractariedad a la insulina concomitante a la hiperinsulinemia del obeso pueda ser explicada por la presencia de factores presentes en la fracción de las albúminas y que tienen una acción insulínica a nivel de tejido adiposo, mientras que disminuye la captación de glucosa por parte del músculo como ha sido demostrado por Shreeve y colaboradores<sup>7</sup>. Estas observaciones, sin embargo, no se compaginan con los resultados obtenidos por Rabino-witz quien midió la capacidad del antebrazo para retirar glucosa de plasma, y encontró que esta actividad es-

ta aumentada en el obeso, mientras que la capacidad de utilización de ácidos grasos podía estar disminuida<sup>8</sup>. Para complicar un poco más las cosas, el cuadro nos muestra que la capacidad de la hipófisis para producir hormona de crecimiento en respuesta a ciertas condiciones metabólicas, está disminuida en el obeso, lo cual no estaría de acuerdo con el aumento expresado en ácidos grasos libres.

#### *Ácidos grasos libres y gluconeogénesis*

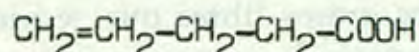
En vista de las consideraciones anteriores que demuestran la íntima relación entre el metabolismo lipídico y de glúcidos en obesidad, quisiera hacer unas observaciones acerca de dos procesos que hemos estudiado experimentalmente en nuestro laboratorio: gluconeogénesis y competencia entre captación por parte del músculo de ácidos grasos libres y glucosa. A diferencia del músculo, el hígado es básicamente anabólico, y es relativamente pequeña la cantidad de glucosa o de ácidos grasos libres (AGL) que se utiliza para la producción de energía dada la gran cantidad de estos sustratos que continuamente se le ofrecen al tejido. Además, no existe en este tejido control para la captación de estos sustratos, dependiendo la de los AGL de su concentración plásmica, aunque parece que la insulina podría actuar facultativamente aumentando la captación de la glucosa. Existen, sin embargo, diferencias acerca de la mane-

ra como se manejan estos dos sustratos en este tejido. Mientras que hay una gran capacidad de almacenar glucosa como glicógeno, en condiciones normales, los AGL son oxidados, a acetyl CoA, y una pequeña parte de este es oxidado a CO<sub>2</sub> y agua, mientras que el resto va a formar cuerpos cetónicos. El hígado, y el riñón en menor proporción, están encargados de mantener la homeostasis de glucosa, y esto se hace a través de los procesos complementarios de la glicogenolisis y la gluconeogénesis a partir de sustratos no glicídicos.

La relación entre la oxidación de los AGL y la gluconeogénesis fue primeramente demostrada por Krebs<sup>9</sup> quien observó que si añadía AGL a rebanadas de riñón obtenía una mayor síntesis de glucosa. Utter y sus colaboradores<sup>10</sup> demostraron que la enzima encargada de formar ácidos dicarboxílicos a partir de piruvato, la piruvato carboxilasa, tenía un requerimiento absoluto de la presencia de acetyl CoA en cantidades catalíticas, y los trabajos de Wieland<sup>11</sup> sugieren que para obtener esta activación es necesario que haya un flujo continuo de acetyl CoA que debe provenir necesariamente de AGL. Nosotros nos preguntamos si la oxidación de AGL, que obviamente no son convertidos a glucosa, y cuyo destino sería la formación de cuerpos cetónicos, era absolutamente necesario para la gluconeogénesis, o tan sólo aumentaba una rata de formación ya establecida. De hecho, cuando ya habíamos empezado nuestro trabajo, aparecie-

ron dos trabajos de Fritz y colaboradores<sup>12|13</sup> quienes utilizando el isómero no fisiológico de la carnitina demostraron una disminución en la gluconeogénesis, así sugiriendo que por lo menos la presencia intramitochondrial de AGL era necesaria para el proceso de síntesis de glucosa. Utilizando como arma para este estudio el efecto inhibitorio de la oxidación de AGL producido por el ácido 4-pentenoico (Fig. 1) cuyo mecanis-

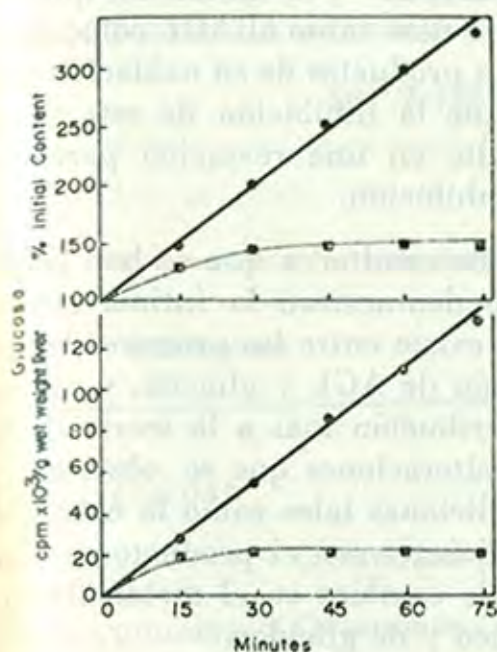
FIG. 1



## ACIDO 4-PENTENOICO

mo de acción había sido previamente establecido en nuestro laboratorio<sup>14|16</sup> logramos demostrar que la acción de los AGL es absolutamente indispensable para la gluconeogénesis. Como lo muestra el cuadro 2, después de preincubar hígado con ácido 4-pentenoico (4-AP) hay una disminución marcada en la oxidación de palmitato, que sin embargo puede ser recobrada al añadir a la mezcla de incubación una mezcla de coenzima A y carnitina. En otros experimentos se mostró que la acción de este ácido era específica sobre el proceso de la beta-oxidación a través de un secuestro de carnitina y CoA, sin que existiera acción sobre la formación de glucosa a partir de glicerol. Al añadir 4-AP a un homogeneizado de hígado que estaba sintetizando activamente glucosa a partir de lactato se observó, como lo muestra la figu-

FIG. 2



Efecto de la adición de 4-AP sobre la síntesis de glucosa, a partir de lactato, en un homogeneizado de hígado.

ra 2, un cese absoluto en esta síntesis a partir de los veinte minutos del comienzo de la incubación, y en un momento cuando la acción del 4-AP había logrado su máximo efecto sobre la beta-oxidación. Nosotros hemos interpretado estos resultados como una sugerencia de que es absolutamente necesario el que haya un flujo continuo de AGL en el hígado para que exista síntesis de glucosa, y lo que es más, que tal síntesis va a depender de la cantidad de AGL ofrecidos al tejido, aumentándose la gluconeogénesis, y por ende la glicemia, al aumentar el nivel de AGL circulante.

#### *Inhibición de la captación de glucosa en presencia de AGL*

Puesto que en algunas condiciones, que pueden incluir ciertos tipos

de obesidad, hay una hiperglicemia en presencia de una hiperinsulinemia, se ha postulado que fuera de factores humorales del suero tales como antagonistas de la insulina, pueden existir factores metabólicos que inhiben la captación de glucosa por parte de músculo. Randle<sup>17,18</sup> ha propuesto que la presencia de niveles aumentados de AGL en plasma inhiben la captación de glucosa por parte de músculo, y han demostrado que esto es inequívocamente cierto en corazón perfundido, aun cuando sus experimentos no han sido conclusivos trabajando con diafragma. Nosotros hemos tratado de reexaminar este problema y de establecer el sitio en el cual los AGL ejercen su acción inhibitoria. El cuadro 3 muestra los resultados que hemos obtenido al añadir concentraciones crecientes de ácido octanoico a hemidiafragmas de ratón aislado incubados en un medio que contiene 2-desoxiglucosa (2-DG). Escogimos esta última en vez de glucosa, con el objeto de separar el efecto de estos ácidos sobre la captación y el metabolismo de la glucosa, puesto que la 2-DG es captada normalmente y fosforilada, pero no metabolizada consecuentemente. El cuadro 4 muestra que el 4-AP también interfiere, aunque en menor grado con la captación de la glucosa, cosa de esperar dada la naturaleza de ácidos grasos que este sustrato posee. La adición de 4-AP no tiene un efecto significativo sobre la inhibición de la captación de 2-DG producida por el ácido octanoico en condiciones basales. Sin embar-

go, al añadir insulina al sistema, encontramos que el 4-AP notablemente disminuye el efecto del ácido octanoico que se expresa aún en presencia de la hormona. Basados en estos resultados creemos que en condiciones basales existe una competencia entre el AGL y la glucosa a nivel de captación, probablemente en la membrana, que no requiere el que haya oxidación del ácido graso. Por otro lado, parece que en condiciones en que se aumenta la captación de glucosa por la presencia de insulina, es decir cuando hay una activación del sistema transportador ya expresado

al máximo<sup>19</sup>, la inhibición que ocurre se debe tanto al AGL como tal como a productos de su oxidación puesto que la inhibición de esta última resulta en una reversión parcial de la inhibición.

Los resultados que se han presentado demuestran la íntima relación que existe entre los procesos de utilización de AGL y glucosa, y son una contribución más a la teoría de que las alteraciones que se observan en condiciones tales como la obesidad y la diabetes son el producto combinado de cambios en el metabolismo lipídico y de glúcidos.

CUADRO 2

EFFECTO DEL ACIDO 4-PENTENOICO SOBRE LA OXIDACION DE  
ACIDOS GRASOS

Adiciones	Producción de C <sup>14</sup> O <sub>2</sub> (cpm X 10 <sup>3</sup> /30 min.)	
	Sin pre-incubación	Pre-incubado
Palmitato-1-C <sup>14</sup>	32	16.3
Palmitato-1-C <sup>14</sup> + 4-pentenoato	23	0.8
(-)-Palmitil(carboxilo-C <sup>14</sup> )-Carnitina	30	18.1
(-)-Palmitil(carboxilo-C <sup>14</sup> )-Carnitina+ 4-pentenoato	28	1.6
Octanoato-1-C <sup>14</sup>	34	17.2
Octanoato-1-C <sup>14</sup> + 4-pentenoato	32	1.2

CUADRO 3

EFFECTO DE LA ADICION OCTANOATO SOBRE LA CAPTACION  
DE 2 DESOXYGLUCOSA

Adiciones	2 Desoxyglucosa captada ( $\mu$ moles/ng de proteina)
2 Desoxyglucosa	0.34
2 Desoxyglucosa + Octanoato (1mM)	0.224
2 Desoxyglucosa + Octanoato (2mM)	0.14
2 Desoxyglucosa + Octanoato (4mM)	0.144

CUADRO 4

EFFECTO DE LA ADICION DE 4 PA SOBRE LA CAPTACION  
DE 2 DESOXYGLUCOSA

Adiciones	2 Desoxyglucosa captada ( $\mu$ moles/ng de proteina )
2 Desoxyglucosa	0.227
2 Desoxyglucosa + 4PA(1mM)	0.242
2 Desoxyglucosa + 4PA(2mM)	0.18
2 Desoxyglucosa + 4PA(4mM)	0.175

**BIBLIOGRAFIA**

1. Gordon, E. S., *Am. J. Clin. Nutr.* **21**, 1480 (1968).
2. Sims, E. A. H. and Horton, E. S., *Am. J. Clin. Nutr.* **21**, 1455 (1968).
3. Salans, L. B., Knittle, J. L. and Hirsch, J. J., *Clin. Inv.* **47**, 153 (1968).
4. Knittle, J. L. and Hirsch, J., *J. Clin. Inv.* **47**, 2091 (1968).
5. Fredrickson, D. S., Levy, R. I. and Lees, R. S., *N. Engl. J. Med.* **276**, 344 (1967).
6. Kuo P. T., *J. Am. Med. Assoc.* **201**, 101 (1967).
7. Shreeve, W. W., Hoshi, M., Oji, N., Shigeta, Y., and Abe, H., *Am. J. Clin. Nutr.* **21**, 1404 (1968).
8. Rabinowitz, D., *Am. J. Clin. Nutr.*, **21**, 1438 (1968).
9. Krebs, J. A., Speake, R. N., and Hems, R., *Biochem. J.*, **94**, 712 (1965).
10. Srutton, M. C. and Utter M. F., *Ann. Rev. Biochem.*, **3**, 249 (1968).
11. Menahan, L. A., Ross, B. D. and Wieland, O., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **30**, 38 (1968).
12. Delisle G., and Fritz, I. B., *Proc., Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **58**, 790 (1967).
13. Williamson, J. R., Browning, E. T., Scholtz, R., Kreisberg, R. A., and Fritz, I. B., *Diabetes*, **17**, 194 (1968).
14. Corredor, C., Brendel, K., and Bressler, R., *Proc. Mat. Acad. Sci., U.S.A.*, **58**, 1229 (1967).
15. Corredor, C., Brendel, K., and Bressler, R., *J. Biol. Chem.*, **244**, 1212 (1969).
16. Bressler, R., Corredor, C. and Brendel, K., *Pharmacol. Rev.* **21**, 105 (1969).
17. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. and Newsholme, E. A., *Lancet* **1**, 785 (1963).
18. Randle, P. J., Garland P. B., Hales, C. W., Newsholme, E. A., Denton, R. M. and Pogson, C. I., *Recent Prog. Hormone. Res.*, **22**, 1 (1966).
19. Chaudry, I. H., and Gould, M. K., *Biochim. Biophys. Acta.* **177**, 527 (1969).

NOTA: El autor agradece la colaboración técnica de la señora Myriam de Cobo.  
Parte del trabajo reportado fue financiado por el grant 66485 del I.C.M.R.T.