PubliCE, (PubliCE) 2006

Monograph

Movilización de Ácidos Grasos Libres Durante la Realización de Ejercicio Físico: Una Revisión a la Literatura

Rodrigo Ramírez Campillo[1]

[1]*Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad de los Lagos, Osorno, Chile.*

RESUMEN

Los tres factores más importantes que regularían la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo durante el ejercicio físico son: la lipolísis en el tejido adiposo, la capacidad plasmática para transportar ácidos grasos libres (AGL) y, finalmente, el ritmo de reesterificación de AGL. El ambiente hormonal (insulina, catecolaminas), la capacidad enzimática del adipocito (lipoproteína lipasa (LPL), lipasa sensible a hormonas (LHS)), factores fisiológicos (concentración de glucosa, concentración de lactato, concentración de AGL), la densidad de receptores α- y β-adrenérgicos, el flujo sanguíneo sobre el tejido adiposo, la concentración de albúmina, el ritmo de reesterificación intra e inter adipocito, serian factores que interactuarían entre sí para regular la movilización de AGL desde el tejido adiposo durante el ejercicio físico.

Palabras Clave: tejido adiposo, lipolísis, ácidos grasos, glicerol, ejercicio

INTRODUCCION

Las fuentes de combustibles lipídicos son importantes para el metabolismo muscular esquelético durante esfuerzo físico de *endurance*. Su contribución al metabolismo oxidativo total depende de una variedad de factores, incluyendo la intensidad del ejercicio y su duración, así como también el estado nutricional y de entrenamiento. Entre los combustibles lipídicos oxidables se encuentran los triglicéridos plasmáticos circulantes y los ácidos grasos libres, así como también los triglicéridos intramusculares. Mientras que los ácidos grasos libres circulantes unidos a albúmina, movilizados desde el tejido adiposo, contribuyen en una proporción elevada al metabolismo lipídico en el músculo esquelético durante el ejercicio, las condiciones durante las cuales los ácidos grasos libres hidrolizados desde las fuentes de triglicéridos intramusculares y plasmáticos contribuyen al metabolismo lipídico durante el ejercicio no están tan bien definidas. Esta revisión se preocupará de examinar los mecanismos reguladores que controlarían las variaciones en la contribución de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo.

Los AGL derivados a partir de la lipolísis del tejido adiposo constituyen una importante fuente de combustible oxidable para los músculos sometidos a trabajo físico, especialmente cuando la duración del ejercicio es prolongada y la intensidad es baja – moderada (Felig, P., Wahren, J., 1975). El metabolismo de los AGL de cadena larga unidos a albúmina es un proceso complejo, que involucra muchos pasos: movilización de AGL a partir del tejido adiposo, su transporte en plasma, su ingreso a través del espacio intersticial y membranas plasmáticas, transporte citoplasmático y metabolismo intracelular (Hargreaves, M., 1995).

El primer paso en el metabolismo de los AGL es la movilización de estos (Hargreaves, M., 1995). La movilización de lípidos

juega un rol clave en la regulación de la utilización de AGL durante el reposo y el ejercicio (Hargreaves, M., 1995). El tejido adiposo es cuantitativamente la reserva más importante de energía en mamíferos (Hargreaves, M., 1995), de hecho, en humanos, es más de 60 veces superior al monto total de energía almacenado como glicógeno (Horowitz, J.F., Klein, S., 2000). Por tanto, la oxidación de ácidos grasos durante ejercicio de *endurance* permitiría sostener los requerimientos prolongados de gasto energético, retrasar la depleción de las reservas de glucógeno y la aparición de hipoglucemia (Horowitz, J.F., Klein, S., 2000). En los humanos, el tejido adiposo representa entre 10 a 25% del peso corporal total (Hargreaves, M., 1995), equivalente a 175.000 mmol en un humano adulto y magro (Horowitz, J.F., Klein, S., 2000). La mayor parte del tejido adiposo se localiza subcutáneamente y alrededor de los órganos abdominales, pero pequeños depósitos también se encuentran entre los músculos esqueléticos (Hargreaves, M., 1995). La velocidad de movilización de AGL desde el tejido adiposo no depende solamente del ritmo lipolítico, también depende de la capacidad plasmática de transporte de AGL y del ritmo de reesterificación de AGL por parte del adipocito (Hargreaves, M., 1995). Entender como se regula la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo podría ayudar a generar mejores y más eficientes/eficaces planes de entrenamiento físico para reducir el contenido adiposo, con fines de salud, de rendimiento físico humano/deportivo o con fines estéticos. Además, el estudio de la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo permitiría reducir la tendencia a la ejecución de planes de entrenamiento mitológicos (entrenamiento localizado en la región abdominal con el fin de reducir el contenido adiposo en forma preferencial desde esta zona, por ejemplo), que solo desprestigian a la disciplina

LIPOLISIS EN TEJIDO ADIPOSO

El ambiente hormonal y nervioso durante el ejercicio es favorecedor de lipolísis (Hodgetts, V., et al., 1991). Durante ejercicio de 60 minutos o más, al 70% del VO_2máx., las concentraciones de catecolaminas se encuentran elevadas (la norepinefrina reflejando incremento de la actividad simpática), así como también el cortisol y la hormona del crecimiento, ambas activadores de lipolísis en el largo plazo (Hodgetts, V., et al., 1991). Mientras que la concentración de insulina disminuye (Hodgetts, V., et al., 1991).

La frecuencia de lipolísis se puede estimar midiendo la liberación de glicerol desde el adipocito (Hargreaves, M., 1995). El glicerol aparece en la sangre solo como un producto de lipolísis y una vez liberado no puede ser reutilizado por el adipocito, debido a que el tejido adiposo carece o presenta una actividad muy baja de glicerol kinasa (Hargreaves, M., 1995). Además, el glicerol liberado desde el adipocito no sería utilizado por el músculo esquelético durante el ejercicio o su uso no se vería incrementado durante este (Hodgetts, V., et al., 1991).

Para estudiar el comportamiento regional del tejido adiposo frente a diversos estímulos se pueden liberar drogas y/u hormonas en el espacio extracelular, observando, por ejemplo, que sucede con el ritmo de liberación de glicerol (Hargreaves, M., 1995). El ritmo de aparición de AGL también puede ser medido para estimar el ritmo de lipolísis, pero representa el balance neto entre lipolísis de tejido adiposo y reesterificación de AGL intra-adipocito y, por tanto, solo puede ser usado como índice del ritmo neto de movilización de AGL (Hargreaves, M., 1995).

Efectos del Ejercicio de Carácter Agudo

Los resultados de diversos estudios muestran que la frecuencia de lipolísis se incrementa con la realización de ejercicio físico (Shaw, W.A.S., 1975; Wahrenberg, H., et al., 1991; Wolfe, R.R., et al., 1990). En humanos, las células grasas, medidas antes y después de ejercicio, mostrarían 35-50% más liberación de glicerol frente a estimulación con catecolaminas al final del ejercicio (Bouchard, C., et al., 1993; Wahrenberg, H., et al., 1991; Wahrenberg, H., et al., 1987). La microdiálisis del espacio extracelular del tejido adiposo subcutáneo abdominal muestra que 30 minutos de ejercicio sobre bicicleta, a moderada intensidad (66% de la capacidad de trabajo máximo), incrementa la concentración de glicerol en tejido adiposo (Arner, P., et al., 1990). En perros, el ritmo de aparición de glicerol se incrementó 4 – 4,5 veces durante 3 horas de ejercicio submaximal sobre cinta sin fin (10 – 15% de inclinación a 100 m/min) (Shaw, W.A.S., 1975). Considerando que con el incremento de concentración de AGL plasmáticos se incrementa el ritmo de ingreso de estos a las células, en hombres, la frecuencia de ingreso de ácidos grasos libres se incrementó 3 veces luego de 40 minutos de ejercicio sobre bicicleta realizado al 60% del máximo consumo de oxígeno (3,12 - 3,44 litros/minuto) (Wahren, J., et al., 1975). Esta relación entre incremento de concentración de AGL plasmáticos e incremento de velocidad de ingreso de estos a las células también se ha observado en perros (Shaw, W.A.S., 1975). El ritmo de aparición de glicerol (lipolísis) y AGL se incrementó 5 veces luego de 4 horas de ejercicio submáximo (40% del consumo de oxígeno máximo) realizado sobre cinta sin fin (Wolfe, R.R., et al., 1990).

Al comienzo del ejercicio la concentración plasmática de AGL disminuye marginalmente (Hodgetts, V., et al., 1991). Considerando que existiría una continua liberación de AGL desde el tejido adiposo durante el ejercicio, esta caída reflejaría

probablemente un rápido ingreso de AGL en los músculos esqueléticos sometidos a trabajo físico (Hodgetts, V., et al., 1991).

Regulación Hormonal del Tejido Adiposo

La lipolísis del tejido adiposo se encuentra bajo regulación hormonal (Hargreaves, M., 1995). En adipocitos aislados de rata, las catecolaminas, el glucagón, la hormona del crecimiento, la hormona adrenocorticotrópica y varias hormonas pituitarias e intestinales incrementan la frecuencia lipolítica (Hargreaves, M., 1995). En adipocitos aislados de humano, solo las catecolaminas, la hormona estimulante de tiroides y la hormona paratiroídea han demostrado en forma consistente ser buenos estimuladores de lipolísis (Hargreaves, M., 1995). Debido a que solo las catecolaminas pueden estimular efectivamente la lipolísis a concentraciones fisiológicas, estas parecen ser el factor estimulador lipolítico agudo más importante en tejido adiposo humano in vivo (Hales, C.N., et al., 1978). En tejido adiposo humano, las catecolaminas tienen efecto estimulador e inhibidor sobre el ritmo de lipolísis, mediado el primero por receptores β_1 y β_2-adrenérgicos (Bouchard, C., et al., 1993) y mediado el segundo por receptores α_2-adrenérgicos (Fain, J.N., García-Sainz, J.A., 1983). Esto por medio de cambios en la actividad de la adenilil ciclasa y la correspondiente producción de AMPc (Fain, J.N., García-Sainz, J.A., 1983). Tanto en humanos como en ratas, la insulina es la hormona inhibidora de lipolísis más potente (Hales, C.N., et al., 1978).

Durante la realización de ejercicio físico, los cambios hormonales esenciales que promueven lipolísis son el incremento de la estimulación β-adrenérgica simpatoadrenal y niveles circulantes de insulina disminuidos (Hargreaves, M., 1995). En humanos, los mecanismos inhibitorios α_2-adrenérgicos modulan la lipolísis en reposo (cuando los niveles de catecolaminas son bajos (Stich, V., et al., 1999)) mientras que los mecanismos estimuladores β-adrenérgicos son predominantes durante la realización de ejercicio físico (Hargreaves, M., 1995) (cuando los niveles de catecolaminas son elevados (Stich, V., et al., 1999)). Por tanto, la añadidura de un bloqueador α-adrenérgico no selectivo, phentolamina, a la solución que perfunde el tejido adiposo subcutáneo permite incrementar a más del doble la concentración de glicerol en sujetos dializados que permanecen en reposo, mientras que la añadidura de un bloqueador β-adrenérgico no selectivo, propranolol, no altera la concentración de glicerol (Arner, P., et al., 1990).

Por otro lado, el tratamiento con propranolol impide el incremento de glicerol en tejido adiposo durante ejercicio en cicloergómetro en sujetos normales (Hodgetts, V., et al., 1991). La añadidura de propranolol a la solución que perfunde el tejido adiposo subcutáneo disminuye el incremento inducido por el ejercicio en la concentración de glicerol en tejido adiposo en más de 65%, mientras que la añadidura de phentolamina no ejerce efecto (Hargreaves, M., 1995). Más aún, en perros sometidos a ejercicio físico, la infusión de propranolol prácticamente impide el incremento inducido por ejercicio físico en la frecuencia de aparición de AGL (Hargreaves, M., 1995). En 7 sujetos humanos sometidos a ejercicio físico (60% del consumo de oxígeno máximo individual) hasta el agotamiento, un bloqueo agudo β-adrenérgico con propranolol resultó en una reducción significativa de los incrementos de concentración inducidos por ejercicio de glicerol y AGL (a pesar de concentraciones más elevadas de norepinefrina en situación experimental 2,15 ± 0,41 ng/ml v/s situación control 0,72 ± 0,28 ng/ml) y esto se asoció a una disminución del rendimiento de *endurance* (83 ± 9 minutos en situación experimental v/s 166 ± 10 minutos en situación control) (Galbo, H., et al., 1976). Se ha demostrado que el ejercicio no afecta la unión de los receptores α- y β-adrenérgicos, sugiriendo que la realización de ejercicio físico submáximo incrementa la respuesta lipolítica de los adipocitos a las catecolaminas, mediante un incremento del efecto mediado por β-adrenorreceptores a un paso distante de la unión de receptor (Wahrenberg, H., et al., 1987). El incremento en lipolísis inducido por ejercicio se ha podido copiar con agentes que actúan a nivel de adenilil ciclasa, fosfodiesterasa, proteína kinasa (Wahrenberg, H., et al., 1991). Por tanto, el ejercicio agudo parece incrementar la lipolísis del tejido adiposo por medio de un incremento en la actividad lipasa mediante estimulación β1-β2 adrenérgica (Bouchard, C., et al., 1993; Wahrenberg, H., et a., 1991; Wahrenberg, H., et al., 1987).

La disminución de concentración insulínica inducida por ejercicio físico está directamente relacionada con la intensidad de trabajo físico (Hargreaves, M., 1995). Se ha sometido a 7 varones a ejercicio al 58% del VO_2máx. hasta el agotamiento y se ha comparado el nivel de insulina frente a situación control y experimental (durante un bloqueo α-adrenérgico con phentolamina) y se ha observado un nivel superior de insulina durante la situación experimental (Galbo, H., et al., 1977). Por tanto, la disminución de concentración insulínica inducida por ejercicio físico, a pesar de un incremento en la concentración plasmática de glucosa (Hodgetts, V., et al., 1991), se lograría por medio de una acción inhibitoria de las catecolaminas a nivel α-adrenérgica sobre la liberación de insulina (Galbo, H., et al., 1977; Hodgetts, V., et al., 1991). Cuando finaliza el ejercicio, la inhibición adrenérgica es rápidamente removida y la concentración de insulina se incrementa siguiendo el pico de concentración de glucosa (Hodgetts, V., et al., 1991).

Comparado con sujetos que ejercitan normalmente, la lipolísis de tejido adiposo es mayor en sujetos que ejercitan en un estado hipoinsulinémico (Hargreaves, M., 1995). Un ayuno de 87 horas promueve un incremento en el ritmo de aparición de glicerol y AGL (Wolfe, R.R., et al., 1987). Siete varones corrieron en cinta sin fin al 70% de su VO_2max individual hasta el agotamiento luego de 4 días de dieta rica en grasa o rica en carbohidratos (Galbo, H., et al., 1979). Los metabolitos

grasos plasmáticos durante el ejercicio fueron superiores luego de seguir la dieta rica en grasa v/s la dieta rica en carbohidratos. La infusión de insulina, en los sujetos que ejercitaban luego de seguir una dieta rica en grasas, provocó una disminución de los metabolitos grasos en plasma. En otro estudio, la privación de insulina en 8 sujetos diabéticos dependientes de insulina ha demostrado incrementar las concentraciones plasmáticas de AGL y glicerol en reposo y en 40 minutos de ejercicio físico sobre cicloergómetro al 55-60% del VO_2max (Wahren, J., et al., 1975). El incremento en los niveles de AGL y glicerol no se debería a una disminución del ritmo de remoción (Hargreaves, M., 1995). En perros pancreatectomizados, que fueron sometidos a ejercicio físico, se pudo demostrar que el gran incremento inducido por ejercicio físico en los niveles de AGL plasmáticos, asociado a hipoinsulinemia, se debe a una frecuencia incrementada de liberación de AGL desde tejido adiposo y no debido a una disminución en la frecuencia de ingreso de estos al músculo (Hargreaves, M., 1995). Por otra parte, en humanos sometidos a ejercicio físico, una hiperinsulinemia moderada, inducida por infusión de insulina, previene el incremento inducido por ejercicio en la concentración plasmática de AGL, sugiriendo una inhibición de lipolísis (Hargreaves, M., 1995).

El Sistema de la Lipasa Sensible a Hormonas (LHS)

La velocidad de lipolísis en tejido adiposo es controlada por el sistema de la LHS, la cual hidroliza las uniones de los triglicéridos (Hargreaves, M., 1995). In vitro, la LHS es capaz de hidrolizar completamente los triglicéridos a AGL y glicerol, a pesar de que la enzima presenta una marcada afinidad por las uniones 1 y 3 de los triglicéridos (Hargreaves, M., 1995).

La lipasa monoacilglicerol es responsable, principalmente, de la hidrólisis de la unión 2 (Hargreaves, M., 1995). In vivo se requiere de la acción de ambas enzimas para hidrolizar completamente los triglicéridos (Hargreaves, M., 1995). Una lipasa diacilglicerol también existe, pero su acción no es necesaria para hidrolizar completamente los triglicéridos (Hargreaves, M., 1995). En la mayoría de los casos, el paso limitante del ritmo de hidrólisis de los triglicéridos de los adipocitos está mediado por la LHS (Fredrikson, G., et al., 1986).

La regulación hormonal de la lipolísis del tejido adiposo ocurre mediante una regulación de la actividad de la LHS, mediante una modificación de su estado de fosforilación (Fredrikson, G., et al., 1981). En adipocitos aislados de rata, la estimulación con agentes lipolíticos incrementa el estado de fosforilación de la LHS, mientras que un tratamiento con la hormona antilipolítica insulina disminuye el estado de fosforilación de la enzima (Hargreaves, M., 1995). Los estudios de mapeo peptídico de adipocitos intactos de rata han identificado dos sitios de fosforilación en residuos de serina de la LHS, los dos sitios separados por 170 residuos de aminoácidos (Stralfors, P., et al., 1984). Estos sitios han sido denominados regulador (sería fosforilado según la influencia hormonal) y basal (no sería fosforilado por influencias hormonales) (Stralfors, P., et al., 1984). La noradrenalina incrementa el estado de fosforilación del sitio regulador hasta alcanzar los del sitio basal (Stralfors, P., et al., 1984). La insulina o el antagonista β-adrenérgico propanolol disminuyen el estado de fosforilación del sitio regulador a niveles inferiores a los del sitio basal (Stralfors, P., et al., 1984). El sitio basal no ve modificado su estado de fosforilación frente a noradrenalina, ni propanolol, ni insulina (Stralfors, P., et al., 1984) (aunque también se ha podido observar lo contrario con respecto a la insulina – al parecer una fosfatasa defosforilaría el sitio basal de la LHS mediante estimulación insulínica (Stralfors, P., Honnor, R.C., 1989). Por tanto, el control de la lipolísis por medio de hormonas lipolíticas de rápida acción y por insulina, se ejerce, principalmente, a través de la regulación del estado de fosforilación de un residuo de serina en la LHS (Stralfors, P., et al., 1984; Stralfors, P., Belfrage, P., 1983). Agentes lipolíticos (isoproterenol) incrementan la fosforilación de la LHS (en el sitio regulador) y esto se acompaña de un incremento paralelo de lipolísis (Stralfors, P., Honnor, R.C., 1989).

La LHS es un excelente sustrato, in vitro, de la proteína kinasa dependiente de AMPc (Hargreaves, M., 1995). Por tanto, los cambios en la actividad de la adenilil ciclasa y la producción intracelular de AMPc, debido a la interacción de las catecolaminas con receptores α- y β-adrenérgicos, regulan el estado de fosforilación del sitio regulador mediante PK (Hargreaves, M., 1995).

Se ha señalado que existe una gran disparidad entre la respuesta lipolítica de adipocitos de rata (incremento >50 veces) y la actividad de la LHS (incremento >2 veces) luego de ser fosforilada in vitro con PK dependiente de AMPc (Egan, J.J., et al., 1992). Esto sugeriría que un incremento en la actividad catalítica de la LHS post fosforilación no puede explicar la acción biológica de las hormonas lipolíticas (Egan, J.J., et al., 1992). Se ha propuesto que post activación lipolítica de adipocitos y fosforilación de LHS por medio de PK dependiente de AMPc, el evento crítico no sería el incremento de la actividad catalítica de la lipasa, si no que su translocación desde el citosol de la célula hacia la superficie de las gotas de almacenaje lipídico (Egan, J.J., et al., 1992). Esta translocación explicaría la discrepancia existente entre el 500% de incremento de ritmo lipolítico en adipocitos de rata lipolíticamente estimulados y el 200% de incremento en actividad catalítica de LHS luego de la estimulación lipolítica (Hargreaves, M., 1995).

La insulina puede revertir los efectos de las hormonas lipolíticas, por medio de la defosforilación del sitio regulador y basal de la LHS, lo cual disminuiría el ritmo lipolítico (Stralfors, P., Honnor, R.C., 1989).

La mayoría de los tejidos, incluido el adiposo, contienen al menos dos variedades de fosfodiesterasas, una de bajo peso molecular y baja K_m por AMPc y la otra con un peso molecular mayor y una K_m más elevada por AMPc (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974). El mecanismo de acción que subyace la acción antilipolítica de la insulina podría darse vía disminución de concentración intracelular de AMPc al activar (incremento máximo 65%) una fosfodiesterasa de baja K_m (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974).

Cabe señalar que el isoproterenol, la epinefrina y la ACTH han demostrado incrementar también la actividad de la fosfodiesterasa en 20-30% (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974). Los incrementos de actividad son rápidos, tanto frente a la insulina como frente a isoproterenol, pero solo frente a insulina el incremento de actividad se mantiene por periodos prolongados (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974). Si bien las catecolaminas han demostrado incrementar la concentración de AMPc, este incremento estimula la actividad catalítica de la fosfodiesterasa, esto provocaría una disminución de concentración de AMPc, pero un incremento del turnover del nucleótido (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974). La respuesta lipolítica se relacionaría más de cerca con el ritmo de turnover que con la concentración intracelular del nucleótido (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974). Esto explicaría la observación de una respuesta lipolítica y de adenilil ciclasa mantenida en el tiempo frente a hormonas lipolíticas, a pesar del incremento solo transitorio de la concentración de AMPc (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974).

La insulina también podría ejercer su acción antilipolítica al reducir la actividad de la adenilil ciclasa (Zinman, B., Hollenberg, C.H., 1974), disminuyendo así la frecuencia de producción de AMPc. Es decir, la insulina no solo actuaría a través de un incremento de la frecuencia de destrucción de AMPc, también lo haría a través de una disminución de la frecuencia de producción.

Independiente de los cambios de AMPc, la insulina puede inhibir la proteína kinasa dependiente de AMPc (Gabbay, R.A., Lardy, H.A., 1984). Al menos esto ha sido señalado en un estudio sobre glicogenolísis (Gabbay, R.A., Lardy, H.A., 1984). Por tanto no se requeriría de la activación de la fosfodiesterasa para que la insulina antagonice la lipolísis (Gabbay, R.A., Lardy, H.A., 1984).

Existiría otra vía independiente de AMPc. La insulina puede activar una proteína fosfatasa que defosforile ambos sitios de la LHS (Hargreaves, M., 1995; Stralfors, P., Honnor, R.C., 1989).

El suministro de AGL desde el tejido adiposo estaría limitando su uso en el tejido muscular (Hodgetts, V., et al., 1991). Esta limitación de liberación de AGL podría reflejar una actividad limitada de la LHS, reforzada por una limitada capacidad de exportación de ácidos grasos desde el tejido adiposo (limitación de flujo sanguíneo, incremento en proporción molar AGL/albúmina, etc.), causando una acumulación de AGL en el tejido (Hodgetts, V., et al., 1991).

Efectos de la Concentración de Glucosa

Si bien los factores reguladores más importantes de la lipolísis del tejido adiposo son hormonales, la concentración de glucosa también puede influenciar, independiente de los cambios plasmáticos hormonales, la lipolísis (Hargreaves, M., 1995). La evidencia que sustenta este rol regulador de la glucosa sobre la lipolísis proviene de estudios in vitro e in vivo (Hargreaves, M., 1995). En adipocitos humanos encubados con una concentración incrementada de glucosa, el efecto antilipolítico de la insulina se incrementó marcadamente (Hargreaves, M., 1995). En sujetos humanos sanos, la infusión de glucosa suprimió la velocidad de aparición de glicerol (Hargreaves, M., 1995). Sin embargo, en este último estudio in vivo fue difícil separar los efectos de la glucosa de aquellos producidos por el incremento de la concentración de insulina, mediado por glucosa, sobre la supresión de lipolísis. En un estudio en donde participaron 6 varones sanos y magros, se pudo solucionar esta limitación (mediante una técnica denominada clamp pancreático) y se mantuvo la concentración basal de insulina, tanto en condiciones de euglicemia (5 mM) como durante hiperglicemia (10 mM), descubriendo que la hiperglicemia suprimió la velocidad de aparición de AGL y glicerol en 32% (Carlson, M.G., et al., 1991). Estos resultados indican que, independiente de los cambios hormonales, la glucosa regula la movilización de AGL al suprimir la lipolísis (no por medio de un incremento en la reesterificación de los AGL) (Carlson, M.G., et al., 1991).

CAPACIDAD PLASMATICA PARA TRANSPORTE DE AGL

Si bien los factores reguladores más importantes encargados de controlar la movilización de AGL desde el tejido adiposo son neuroendocrinos, tanto la capacidad de acarrear AGL lejos del tejido adiposo, como el ritmo de reesterificación intra adipocito de AGL puede influenciar la movilización neta, independiente de los cambios de concentración hormonal (Hargreaves, M., 1995). La capacidad para acarrear AGL lejos del tejido adiposo está determinada por la concentración sanguínea de albúmina, la proporción molar de AGL/albúmina y el ritmo de perfusión a través del tejido adiposo

(Hargreaves, M., 1995). Mientras que la concentración de albúmina es bastante constante en humanos y animales sometidos a ejercicio físico, las concentraciones plasmáticas de AGL pueden incrementarse en más de 20 veces durante la realización de ejercicio físico submaximal prolongado, resultando en un incremento de la proporción molar AGL/albúmina desde un valor de reposo menor a 0,2 hasta un valor durante esfuerzo físico superior a 3 o 4 (Hargreaves, M., 1995). Un incremento en la proporción AGL/albúmina se acompaña de un incremento en la concentración no unida de AGL y este incremento favorece una reesterificación de AGL a expensas de una movilización neta (Hargreaves, M., 1995), posiblemente debido al rol que tienen los AGL no unidos en inhibir la vasodilatación (Bouchard, C., et al., 1993), además de inhibir mediante retroalimentación la lipolísis (Bouchard, C., et al., 1993).

Flujo Sanguíneo y Capacidad Plasmática de Transporte de AGL

No es claro porque la movilización de AGL está limitada (Hodgetts, V., et al., 1991). En contraste a lo que ocurre con la concentración plasmática de albúmina (se mantiene), y al efecto antilipolítico del incremento de proporción molar AGL/albúmina, la capacidad de transporte de ácidos grasos en plasma se incrementa por medio de un incremento en el flujo sanguíneo a nivel de tejido adiposo (Hargreaves, M., 1995). El flujo sanguíneo en el tejido adiposo de humanos y perros usualmente se incrementa durante el ejercicio, aunque no en forma localizada, es decir, no depende de la actividad metabólica de un grupo muscular determinado que sea sometido a trabajo físico (Hodgetts, V., et al., 1991; Bulow, J., Madsen, J., 1976; Bulow, J., 1982; Bulow, J., Madsen, J., 1978; McArdle, W., 2000; McArdle, W., 2002). En otras palabras, el incremento de la actividad metabólica de un grupo muscular determinado, no induciría un incremento en el flujo sanguíneo del tejido adiposo localizado en forma adyacente al grupo muscular ejercitado, lo cual impediría observar un efecto de reducción localizada de tejido adiposo a través del ejercicio físico (McArdle, W., 2000; McArdle, W., 2002).

En tejido adiposo subcutáneo perfundido de perro, en donde la proporción molar de AGL/albúmina se modificó entre 1 y 6 mientras el flujo perfusivo se mantenía constante o, alternativamente, mientras la proporción molar de AGL/albúmina se mantenía constante mientras se modificaba el flujo perfusivo, se pudo observar que, ya sea un incremento en la proporción molar AGL/albúmina o una disminución en el flujo perfusivo, disminuyen la salida neta de AGL (Madsen, J., et al., 1986). Una disminución del flujo perfusivo disminuiría la capacidad de transporte de AGL por parte del plasma (Madsen, J., et al., 1986).

Un incremento en la proporción AGL/albúmina incrementaría la frecuencia de reesterificación de AGL (posiblemente debido al efecto anti vasodilatador de los AGL (Bouchard, C., et al., 1993)), pero sin influencia sobre la lipolísis (Madsen, J., et al., 1986) (aunque se ha señalado que los AGL pueden ser capaces de inhibir, mediante retroalimentación, la lipolísis (Bouchard, C., et al., 1993)).

El flujo sanguíneo sobre el tejido adiposo se examinó en 8 sujetos durante 6 horas de ejercitación sobre cicloergómetro (Bulow, J., 1982). La carga de trabajo inicial fue de 118 W, correspondiente a 50% de la capacidad de trabajo máxima (VO_2max). El consumo de oxígeno se incrementó de 0,26 l/min^{-1} en reposo a 1,61 l/min^{-1} durante el trabajo físico. En 7 de los 8 sujetos el flujo sanguíneo sobre el tejido adiposo se incrementó. En el sujeto restante el flujo sanguíneo se mantuvo. Luego de 3 horas de ejercicio el flujo sanguíneo sobre le tejido adiposo era, en promedio, 3-4 veces superior con respecto al valor de reposo. Este incremento se mantuvo durante el resto del periodo de trabajo físico. La concentración plasmática de AGL y de glicerol se incrementó 7 y 10 veces, respectivamente, con respecto a los valores de reposo.

El flujo sanguíneo subcutáneo y en la región perirrenal se midió antes, durante y después de 4 horas de trabajo físico sobre cicloergómetro (Bulow, J., 1982). La carga de trabajo correspondió a 50% del VO_2max (1,7 l/min). El flujo sanguíneo sobre el tejido adiposo subcutáneo se incrementó en 300% con respecto a los valores de reposo, mientras que el incremento fue de 700% en la región perirrenal. El flujo sanguíneo seguía incrementado durante 1 hora post trabajo físico. Durante el trabajo físico la concentración plasmática de glicerol se incrementó 8 veces. Durante el trabajo físico la temperatura corporal se incrementó 0,9º C. En el estudio también se analizó el efecto del incremento pasivo de la temperatura interna (+1,5º C) y de la piel (+3º C). En ninguna de las situaciones se pudo obtener un incremento de la concentración plasmática de glicerol, ni del flujo sanguíneo subcutáneo.

Por tanto, el incremento del flujo sanguíneo subcutáneo durante el ejercicio no sería una reacción frente al incremento de la temperatura corporal (Bulow, J., 1982).

En resumen, durante la realización de ejercicio físico submaximal de prolongada duración, tanto en humanos, como en perros, el flujo sanguíneo del tejido adiposo se puede incrementar en forma importante (Bulow, J., 1982) y este incremento favorece la movilización de AGL y compensa, al menos en parte, por lo que ocurre simultáneamente con la proporción molar incrementada de AGL/albúmina y ocurriría a pesar de un incremento en el tono simpatético (Hodgetts, V., et al., 1991).

RITMO DE REESTERIFICACION DE AGL

Existe un estado dinámico entre el ritmo de lipolísis y el de reesterificación y el resultado neto de este ciclo triglicérido – ácido graso determina el ritmo de movilización de AGL desde el tejido adiposo (Hargreaves, M., 1995). Mientras que los AGL liberados desde el tejido adiposo pueden ser reesterificados a triacilglicéridos, ya sea a nivel del adipocito lipolisado (reciclaje intracelular) o en cualquier otro lugar (reciclaje extracelular), el glicerol liberado no puede ser reincorporado debido a la extremadamente baja actividad de la glicerol kinasa en el tejido adiposo, incluso se ha señalado que el tejido adiposo no presentaría esta enzima (Hargreaves, M., 1995). El ciclo triglicérido – ácido graso se encuentra bajo control hormonal (Hargreaves, M., 1995). Se ha investigado el rol del ciclo triglicérido-ácido graso en relación al control del flujo neto de ácidos grasos en respuesta a diversas situaciones: reposo, ejercicio y durante la recuperación del ejercicio, en cinco voluntarios (Wolfe, R.R., et al., 1990). El ejercicio se realizó durante 4 horas sobre cinta sin fin, al 40% del consumo de oxígeno máximo. El análisis post esfuerzo físico se realizó por un periodo de 2 horas. Se cuantificó la oxidación total de grasas por calorimetría indirecta. La lipolísis (ritmo de aparición de glicerol) se incrementó de 2,1 ± 0,3 a 6,0 ± 1,2 mmol. kg^{-1} min^{-1} luego de 30 minutos de ejercicio y progresivamente siguió incrementándose a un valor de 10,5 ± 0,8 mumol.kg^{-1}.min^{-1} hacia el término de las 4 horas de ejercicio. La lipolísis disminuyó rápidamente durante los primeros 20 minutos de recuperación, pero se mantuvo significativamente elevada durante las 2 horas de recuperación estudiadas. El ritmo de aparición de AGL siguió el mismo patrón de respuesta que el glicerol. El 70% de los AGL eran reesterificados en reposo. Este valor disminuyó a 25% durante los 30 primeros minutos de ejercicio. La reesterificación se mantuvo bajo 35% de la lipolísis durante el tiempo restante de ejercicio. Al comienzo de la recuperación el porcentaje de AGL reesterificados se incrementó a 90%. Durante el ejercicio, más del 50% del incremento de oxidación de grasas pudo ser atribuido a la reducción de la reesterificación. La mayoría del cambio en reesterificación durante el ejercicio y recuperación se debió a cambios en el reciclaje extracelular de AGL plasmáticos. Por tanto, el ciclo triglicérido-ácidos grasos juega un importante rol en permitir una rápida respuesta del metabolismo de los ácidos grasos frente a variaciones en el metabolismo energético (Wolfe, R.R., et al., 1990).

En otro estudio, nueve sujetos universitarios deportistas (20-26 años) ejercitaron 60 minutos al 50-70% de su consumo de oxígeno máximo (media 51 ml/min^{-1} /kg^{-1}) (Hodgetts, V., et al., 1991). En reposo la fracción de reesterificación era de 20-30%. Durante el ejercicio se observó una disminución de la fracción de reesterificación de ácidos grasos. Al finalizar el ejercicio se ha observado un incremento en la concentración arterial de AGL, posiblemente reflejando el hecho de que la movilización de AGL desde el tejido adiposo sigue elevada durante un determinado periodo al finalizar el ejercicio, pero su utilización a nivel muscular disminuye a un ritmo superior. El glicerol, por otro lado, muestra una disminuida concentración arterial al finalizar el ejercicio, lo cual indica una disminución de la lipolísis. Por tanto, los autores tratan de explicar este fenómeno de reesterificación negativa señalando que los AGL se acumularían en el tejido adiposo durante el periodo de ejercicio, debido a una limitación a nivel de transporte en plasma sistémico, mientras que el glicerol, debido a su tamaño mas pequeño y solubilidad en agua, es capaz de escapar en la circulación general. Por tanto, durante el ejercicio existiría una retención de AGL en tejido adiposo a pesar de una lipolísis continua. Si realmente se retienen ácidos grasos no reesterificados en el tejido adiposo y se observa una disminución de la reesterificación durante la realización de ejercicio físico v/s condiciones de reposo, entonces estos valores de reesterificación durante ejercicio físico no serían reales, pues estarían sobreestimando el verdadero ritmo “metabólico” de reesterificación (Hodgetts, V., et al., 1991).

Finalmente, la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo puede verse restringida durante ejercicio de alta intensidad (Hodgetts, V., et al., 1991). En humanos, durante ejercicio de elevada intensidad, la concentración plasmática de glicerol se incrementa, mientras que los ácidos grasos disminuyen, sugiriendo que existe un incremento en la reesterificación en el tejido adiposo (Hodgetts, V., et al., 1991). Se ha demostrado que el lactato disminuye la movilización de AGL por medio de un incremento en la reesterificación, sin afectar la lipolísis (Hargreaves, M., 1995). En perros sometidos a esfuerzo físico se observó un incremento en la concentración de lactato y una disminución en el ritmo de aparición de AGL y en tejido adiposo de perro aislado y perfundido, el lactato incrementó la reesterificación de AGL sin afectar la lipolísis (medida mediante la liberación de glicerol) (Hargreaves, M., 1995). Una disminución en el ritmo de aparición de palmitato ha sido señalada durante ejercicio físico pesado (70% VO_2máx. por 40 minutos), en donde se pudo observar un incremento importante de la concentración de lactato (Hodgetts, V., et al., 1991). Es dudoso, sin embargo, que la presencia de lactato juegue un rol preponderante en la regulación de la movilización de AGL durante la realización de ejercicio físico submáximo prolongado, debido a que los niveles de lactato permanecen bajos en estas condiciones (Hargreaves, M., 1995). Además, se ha podido observar una disminución de la fracción de reesterificación durante el periodo de ejercicio, a pesar de factores que usualmente se piensa que la incrementan: elevada concentración de lactato (valores en reposo de 1,38±0,20 elevándose a valores pico de 6,49±1,21 mmol/l, $P<0.01$, pero disminuyendo a medida que el ejercicio se prolongaba), elevada proporción extracelular de AGL/albúmina (Hodgetts, V., et al., 1991).

CONCLUSIONES

La lipolísis es uno de los factores más importantes a regular para establecer un determinado nivel de movilización de AGL desde el tejido adiposo. Esta estaría regulada principalmente por el sistema neuroendocrino, en donde las catecolaminas y la insulina tendrían un rol protagónico. Estas hormonas ejercerían su influencia a través de la transducción de señales intracelulares, en donde la modificación de la actividad de enzimas como la LPL y/o LHS sería clave para poder regular la movilización de AGL de acuerdo a las necesidades metabólicas. Finalmente, el nivel de glicemia también podría influir, en forma independiente, sobre la regulación de la lipolísis.

Además de la lipolísis, la capacidad de la sangre para transportar AGL (limitada por la concentración de albúmina sanguínea, por la relación molar AGL/albúmina y la perfusión del tejido adiposo), influiría sobre la movilización de AGL desde el tejido adiposo.

Los AGL que no puedan ser movilizados desde el tejido adiposo, podrían ser reesterificados, fenómeno que dependería en forma principal del flujo sanguíneo que presente el tejido adiposo, el cual, a sus vez, dependería del ritmo metabólico que presente este, siendo mas elevado en regiones adiposas intraabdominales, seguido por regiones adiposas subcutáneas abdominales y observándose una relativa resistencia a la movilización en regiones femoral y glútea, sobre todo en mujeres.

APLICACIONES PRACTICAS

1. La movilización de AGL desde el tejido adiposo es un fenómeno que depende de muchas variables, pero las neuroendocrinas tienen un rol sobresaliente en este sentido. Las hormonas, al viajar a través del torrente sanguíneo, modularan la movilización de ácidos grasos en dependencia del flujo sanguíneo que presente una determinada región adiposa. El flujo sanguíneo sobre el tejido adiposo podría modificarse con ejercicio físico (pero no en forma localizada), en dependencia del ritmo metabólico que presente este. Por tanto, el ritmo metabólico de un determinado depósito adiposo determinará su ritmo de flujo sanguíneo, lo cual determinará el ritmo de envío de hormonas lipolíticas, a estas regiones, pero este envío no dependerá del grupo muscular ejercitado. Por esto, la creencia popular sobre la movilización localizada del tejido adiposo no tendría una base científica y debe ser erradicada.
2. Las modalidades de ejercicio físico que incrementen en forma importante el nivel de catecolaminas podrían estar favoreciendo el fenómeno de lipolísis y por ende la posible reducción de los depósitos grasos.
3. Si bien una elevada intensidad de ejercitación podría provocar un elevado incremento en la concentración de hormonas lipolíticas, serian las mismas las que inducirían un incremento en la utilización de glucógeno muscular y por ende incrementarían las posibilidades de acumulación de lactato sanguíneo, con lo cual se reduciría el nivel de lipolísis a nivel de tejido adiposo.
4. Los protocolos de entrenamiento que no promuevan una modificación del ambiente hormonal (catecolaminas, insulina) durante el ejercicio físico no serian tan efectivos con respecto a la reducción del contenido graso de los adipocitos. La utilización de electroestimulación resultaría inefectiva con respecto a la modificación del ambiente hormonal (Maughan, R.J., Shirreffs, S.M., 1996).
5. Un nivel elevado de glucosa, independiente de factores hormonales, reduciría el nivel de lipolísis a nivel de adipocitos. Por ende, una dieta rica en carbohidratos complejos y fibra (además del cuidado con respecto a la ingesta excesiva de calorías y lípidos) podría resultar útil para reducir el riesgo de incremento del contenido graso a nivel de adipocitos. Ahora, considerando además el efecto del incremento de glicemia sobre la liberación de insulina, resultaría aún más lógico evitar la ingesta excesiva de azúcares simples, con el fin de reducir el riesgo de incremento de contenido graso corporal. Finalmente, el exceso de energía a partir de los carbohidratos resultaría en su conversión en depósitos grasos (McArdle, W., 1993).
6. El incremento pasivo de la temperatura corporal interna y/o de la piel no induciría un incremento del flujo sanguíneo sobre el tejido adiposo ni un incremento del nivel de glicerol. Por ende, el uso de ropa térmica sobre zonas localizadas del cuerpo, con el fin de incrementar la pérdida de contenido adiposo, no sería una estrategia inteligente.
7. Los entrenamientos llevados a cabo bajo condiciones de ayuno podrían resultar en una lipolísis incrementada a nivel de tejido adiposo, práctica en ocasiones llevada a cabo por físicoculturistas. Pero esta estrategia tal vez no sería muy adecuada para deportistas, que compitan en términos de rendimiento físico y no en términos de rendimiento estético.

REFERENCIAS

1. Arner, P., et al (1990). Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. *J. Clin. Invest; 85: 893-898*
2. Bouchard, C., et al (1993). Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrine Reviews; 14: 72-93*
3. Bulow, J (1982). Tesis Doctoral. Instituto de Fisiología Médica. *Universidad de Copenhagen*
4. Bulow, J., Madsen, J (1976). Adipose tissue blood flow during prolonged, heavy exercise. *Pflugers Arch.; 363(3): 231-4*
5. Bulow, J., Madsen, J (1978). Human adipose tissue blood flow during prolonged exercise II. *Pflugers Arch.; 376(1): 41-5*
6. Carlson, M.G., et al (1991). Glucose regulation of lipid metabolism in humans. *Am J Physiol.; 261(6 Pt 1): E815-20*
7. Egan, J.J., et al (1992). Mechanism of hormone-stimulated lipolysis in adipocytes: translocation of hormone-sensitive lipase to the lipid storage droplet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 89: 8537-8541*
8. Fain, J.N., Garcia-Sainz, J.A (1983). Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J. Lipid. Res.; 24: 945-966*
9. Felig, P., Wahren, J (1975). Fuel homeostasis in Exercise. *N. Engl. J. Med.; 293: 1078-1084*
10. Fredrikson, G., et al (1986). Hormone-sensitive lipase and monoacylglycerol lipase are both required for complete degradation of adipocyte triacylglycerol. *Biochim Biophys Acta.; 876(2): 288-93*
11. Fredrikson, G., et al (1981). Hormone-sensitive lipase of rat adipose tissue. Purification and some properties. *J. Biol. Chem.; 256(12): 6311-6320*
12. Gabbay, R.A., Lardy, H.A (1984). Site of insulin inhibition of cAMP-stimulated glycogenolysis. cAMP-dependent protein kinase is affected independent of cAMP changes. *J. Biol. Chem.; 259(10): 6052-6055*
13. Galbo, H., et al (1977). Catecholamines and pancreatic hormones during autonomic blockade in exercising man. *Acta Physiol Scand.; 101(4): 428-37*
14. Galbo, H., et al (1976). Glucagon and plasma catecholamines during beta-receptor blockade in exercising man. *J. Appl. Physiol.; 40(6): 855-863*
15. Galbo, H., et al (1979). The effect of different diets and of insulin on the hormonal response to prolonged exercise. *Acta Physiol Scand.; 107(1): 19-32*
16. Hales, C.N., et al (1978). Hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Biochem. Soc. Symp.; 43: 97-135*
17. Hargreaves, M (1995). Exercise Metabolism. *Champaign, IL: Human Kinetics*
18. Hodgetts, V., et al (1991). Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during Exercise. *J. Appl. Physiol.; 71(2): 445-451*
19. Horowitz, J.F., Klein, S (2000). Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr; 72(suppl): 558S-563S*
20. Madsen, J., et al (1986). Inhibition of fatty acid mobilization by arterial free fatty acid concentration. *Acta Physiol Scand.; 127(2): 161-6*
21. Maughan, R.J (1996). Biochemestry of exercise. *Champaign, IL: Human Kinetics*
22. McArdle, W (2000). Essentials of exercise physiology. *Baltimore: Williams and Wilkins*
23. McArdle, W (2002). Exercise physiology: energy, nutrition and human performance.. *Baltimore: Williams and Wilkins*
24. McArdle, W (1993). Introduction to Nutrition, Exercise, and Health. *Baltimore: Williams and Wilkins*
25. Shaw, W.A.S., et al (1975). Interrelationship of FFA and glycerol turnovers in resting and exercising dogs. *J. Appl. Physiol.; 39: 30-36*
26. Stich, V., et al (1999). Activation of antilipolytic α2-adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. *Am. J. Physiol.; 277 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 46): R1076 R1083*
27. Stralfors, P., Belfrage, P (1983). Phosphorylation of hormone-sensitive lipase by cyclic AMP-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.; 258(24): 15146-15152*
28. Stralfors, P., et al (1984). Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 81: 3317-3321*
29. Stralfors, P., Honnor, R.C (1989). Insulin-induced dephosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Correlation with lipolysis and cAMP-dependent protein kinase activity. Eur J Biochem.; 182(2): 379-85*
30. Wahren, J., et al (1975). Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.; 55: 1303-1314*
31. Wahrenberg, H., et al (1987). Acute adaptation in adrenergic control of lipolysis during physical exercise in humans. *Am. J. Physiol.; 253: E383-E390*
32. Wahrenberg, H., et al (1991). Adrenergic regulation of lipolysis in human fat cells during exercise. *Eur. J. Clin. Invest.; 21: 534-541*
33. Wajchenberg, B.L (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews 21: 697-738*
34. Wolfe, R.R., et al (1987). Effect of short-term fasting on lipolytic responsiveness in normal and obese human subjects. *Am J Physiol.; 252(2 Pt 1): E189-96*
35. Wolfe, R.R., et al (1990). Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in human during and after exercise. *Am. J. Physiol.; 258: E382-E389*
36. Zinman, B., Hollenberg, C.H (1974). Effect of insulin and lipolytic agents on rat adipocyte low Km cyclic adenosine 3:5-monophosphate phosphodiesterase. *J. Biol. Chem.; 249(7): 2182-2187*