

# **Variaciones de la actividad enzimática oxidativa del músculo esquelético en sujetos sometidos a baja de peso.**

**Por Carlos Saavedra, MSc. y Ximena Diaz, Ntr.**

*Laboratorio de Nutrición Humana de la Fac de Medicina de la Univ de Clermont Ferrand, Francia y Lab. de Metabolismo Energetico, INTA. Univ. de Chile*

## **Introducción.**

Los investigadores Simoneau J., Veerkamp J., Lorraine P. y Kelley D. continuaron su línea de investigación sobre IR en obesidad y el efecto de la pérdida de peso. Ellos observaron una disminución en la capacidad oxidativa de Ácidos grasos (AG) y que esta se correlaciona significativamente con un factor de riesgo metabólico. El aumento del peso corporal tiene como consecuencia el mismo fenómeno, es decir, la pérdida de la actividad enzimática oxidativa del músculo esquelético la cual contribuye a una disminución de la capacidad oxidativa de AG.

Lo más destacable en estos estudios, que es el objetivo de esta revisión, es que los sujetos obesos después de perder peso continúan con un deterioro en su maquinaria bioquímica muscular por lo que siguen siendo ineficientes en la oxidación de los lípidos.

No es poca la literatura en describir que el ejercicio físico mejora esta situación, e incluso ha sido bien descrito que el entrenamiento con ejercicio anaeróbico induce un significativo aumento de los niveles de actividad enzimática aeróbica-oxidativa en el músculo.

Con estos antecedentes, los investigadores se propusieron comparar la actividad de ciertos marcadores del metabolismo oxidativo en especial las enzimas que metabolizan AG en el músculo esquelético, comparando sujetos delgados con obesos, y posteriormente examinar los efectos sobre esta variable cuando dichos sujetos experimentan una pérdida de peso.

Los sujetos normopesos y obesos sometidos al estudio se diferencian significativamente ( $P < 0.01$ ) en las siguientes variables: **Edad, IMC, Masa Libre de Grasa (MLG), Masa Grasa (MG), Desaparición de glucosa plasmática (Rd), VO<sub>2</sub> max.**

En estas variables cuando se comparan los delgados con los obesos, estos últimos tienen una menor sensibilidad a la insulina, una

disminuida capacidad de consumo de oxígeno ( $VO_2$  max) y una mayor cantidad de MG.

Cuando se hizo una diferenciación entre hombres y mujeres y luego entre delgados y obesos, no se encontraron diferencias significativas en la edad, IMC y Rd cuando se compara por sexo.

En relación a los marcadores enzimáticos que se midieron a nivel del músculo vasto lateral, estos fueron los siguientes:

- **Fosfofructoquinasa (PFK). Enzima reguladora de la glicolisis.**
- **Gliceraldehidofosfato deshidrogenasa (GAPDH). Enzima representativa de la glicolisis.**
- **Citrato sintetasa (CS). Enzima representativa de la actividad y densidad mitocondrial.**
- **Citocromo oxidasa c (COX). Complejo enzimático representativo de la cadena respiratoria.**
- **Beta-hidroxiacil CoA deshidrogenasa (HADH). Enzima representativa de la oxidación de AG.**
- **Carnitina palmitoil transferasa (CPT). Principal transportador de AG de cadena larga del citosol a la mitocondria.**

*La actividad de las enzimas nombradas anteriormente están expresadas en Unidades (micromoles de sustrato por minuto) por gramo de tejido muscular humedo. U/g.*

- **Liberación de Heparina para lipoproteína lipasa (Hr LPL). Se considera por estar presente en el endotelio capilar y actuar hidrolizando triglicéridos dentro de las lipoproteínas.**
- **Extracción de lipoproteína lipasa (Ext LPL). Utilizada como responsable en la hidrólisis de triglicéridos intracelulares en la superficie capilar que está en contacto con el músculo esquelético.  
Para ambas, esta actividad se expresa en nmoles de AGL transformados por minuto por gramo de tejido muscular humedo. nmol/min/g.**
- **Proteína ligante de AG citosólica (FABPc) la cual se expresa en microgramos/d de tejido muscular humedo.**
- **Proteína ligante de AG de la membrana plasmática (FABPpm) la cual se expresa en unidades por gramo de tejido muscular humedo.  
Ambas FABP representan el transporte de AG hacia el espacio intracelular.**

## Comparacion de los marcadores enzimaticos del musculo esquelatico en mujeres y hombres delgados y obesos.

	Mujeres		Hombres		Significancia por	
	Delgados	Obesos	Delgados	Obesos	Obesidad	Sexo
<b>Metabolismo glicolitico</b>						
PFK	38,7	55,3	62,6	63,3	0,05	0,001
GAPDH	363	428	486	520	0,01	0,001
<b>Metabolismo oxidativo</b>						
CS	9,8	8,8	12	9,8	0,08	0,08
COX	8,6	7,2	8,8	7,6	0,05	NS
HADH	18,3	16,1	15,8	14,5	0,13	0,07
<b>Metabolismo de AG</b>						
FABPpm	25,5	41,8	32,5	42,1	0,01	NS
FABPc	84,8	80,2	46	62,7	NS	0,001
Hr LPL	5,83	4,16	2,67	4,33	NS	0,08
Ext LPL	6	3,83	3,83	4,5	NS	NS
CPT	0,13	0,11	0,15	0,11	0,01	NS

**SIMONEAU J. ET AL. FASEB J. 13, 2051-2060 (1999)**

- Con la tabla presentada podemos observar que los sujetos obesos tienen una mayor actividad de las dos enzimas marcadoras de la glicolisis (PFK y GAPDH) y menor actividad de las enzimas marcadoras de la capacidad oxidativa (CS, COX y HADH).
- Si hacemos la relacion entre PFK/CS (glicolitico/oxidativo) que es un parametro integrativo de la diferenciacion metabolica del musculo esquelatico, observamos que es mayor en los sujetos obesos (4.1 vs. 6.5 en mujeres delgadas y obesas; 6.0 vs. 7.0 en hombres delgados y obesos respectivamente).
- Los niveles musculares de FABPc estan aumentados en los sujetos obesos (ambos sexos) pero las mujeres (delgadas y obesas) tienen significativamente un mayor contenido de FABPc.
- El contenido de FABPpm fue aproximadamente un 30% mayor en los hombres obesos en comparacion con los delgados, y fue un 60% mayor en las mujeres obesa en comparacion con las delgadas. A pesar de esto no hay diferencia significativa segun sexo.
- Otro marcador relacionado con la capacidad del musculo esquelatico en incorporar AG es la actividad de Hr LPL, la cual no

tiene una diferencia significativa entre los obesos y delgados. Esto mismo ocurre con la Ext LPL.

- A través de los niveles de la actividad de LPL y el contenido de FABPc, indicadores de la capacidad del músculo esquelético de captar los AG y de incorporarlos al citosol respectivamente, podemos observar que estos no se encuentran deteriorados en los sujetos obesos.
- Los niveles de CPT, complejo enzimático encargado del ingreso de los ésteres de AG de cadena larga dentro de la mitocondria, son significativamente inferiores en los sujetos obesos en relación a los normopeso. La actividad de la CPT se correlaciona positivamente con la actividad de CS, COX y HADH ( $r= 0.55, 0.60$  y  $0.51$  respectivamente;  $P<0.001$ ) lo que indica que la actividad de CPT se correlaciona con los marcadores de la capacidad enzimática oxidativa dentro del músculo esquelético.

### **Correlacion entre los marcadores enzimaticos con obesidad e IR.**

Al establecer una correlacion entre PFK/CS e insulino sensibilidad observamos que hay una leve, pero significativa ( $r= -0.37, P< 0.01$ ) correlacion negativa, lo que indica que estamos en presencia de un músculo caracterizado por una capacidad glicolítica mayor que la capacidad enzimática oxidativa, lo que escapa de la normalidad. Esto expresa una insulino resistencia. Por otro lado la actividad de CPT se correlaciono positivamente con insulino sensibilidad ( $r= 0.34, P< 0.01$ ) y el contenido de FABPpm se correlaciono negativamente con insulino sensibilidad ( $r= 0.33, P< 0.05$ ).

La relacion CPT/FABPpm se utilizo para indicar si la capacidad del músculo esquelético en captar AG puede ser regulada independientemente de la capacidad de oxidacion de los AG en los sujetos obesos, esta relacion fue significativamente menor en los sujetos obesos en comparacion con los delgados ( $P< 0.001$ ).

La relacion CPT/FABPpm con la relacion PFK/CS se correlacionaron negativamente ( $r= -0.46, P< 0.001$ ) lo que sugiere que la perturbacion entre la capacidad glicolítica y la oxidativa se relaciona a un desbalance entre la capacidad de captacion y la capacidad oxidativa mitocondrial en el metabolismo de los AG.

## **Efecto de la perdida de peso en la capacidad metabolica oxidativa y glicolitica del musculo esquelatico, sin ejercicio fisico.**

Los sujetos obesos del estudio completaron un programa, de 4 meses de duracion, destinado a la perdida de peso que tuvo las siguientes características: durante 10 semanas consumieron una dieta (VLCD) muy baja en calorías (800 Kcal/día), luego de esto iniciaron una realimentación con requerimientos isocalóricos subiendo la dieta (LCD) a 1200 Kcal/día a base de frutas y vegetales, completando la dieta con 30%, 15% y 55% de Kcal provenientes de grasas, proteínas y carbohidratos respectivamente. Durante la VLCD hubo una suplementación de vitaminas y minerales. Como dato adicional la biopsia muscular fue tomada en el sitio muy proximo a la biopsia previa al tratamiento.

### **Efectos de la perdida de peso en la composicion corporal, insulino sensibilidad y VO2 max.**

	Mujeres		Hombres	
	Pre PP	Post PP	Pre PP	Post PP
<b>Peso (Kg)</b>	92,5	80,3 *	108,9	91,4 *
<b>MG (Kg)</b>	39,1	29,6 *	34,6	22,3 *
<b>Rd (mg/min-Kg MLG)</b>	6,2	7,3 *	5,7	8,1 *
<b>VO2 max (ml/min-Kg MLG)</b>	36,6	36,4	42,1	44

\*VALORES SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES DE PRE PERDIDA DE PESO; P < 0.05.

El VO2 max en cifras absolutas se redujo significativamente pese a no experimentar cambios en terminos relativos, es decir, por kilo de peso. Ademas despues de la perdida de peso los sujetos tuvieron una disminucion significativa en la adiposidad y un aumento de la sensibilidad a la insulina.

Es importante destacar que en la intervencion para bajar de peso no se introdujo el ejercicio, esto para poder observar el efecto aislado de el efecto de la dieta.

Marcadores enzimaticos del musculo esquelatico pre y post perdida de peso.

	Mujeres		Hombres	
	Pre PP	Post PP	Pre PP	Post PP
<b>Metabolismo glicolitico</b>				
PFK	56	54	64	55 *
GAPDH	428	371 *	511	415 *
<b>Metabolismo oxidativo</b>				
CS	8,7	7,9	10,1	10,7
COX	7,1	6,1 *	7,8	7,9
HADH	15,9	14 *	14,7	14,8
<b>Metabolismo de AG</b>				
FABPpm	43,2	39,5	45,2	44,2
FABPc	79	78	67	69
Hr LPL	5,38	4,17	2,66	4,33
Ext LPL	6	3,83	3,83	4,5
CPT	0,11	0,1	0,11	0,11

\* VALORES SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES ENTRE PRE Y POST PERDIDA DE PESO; P<0.05.

### Analisis de la tabla

A los datos presentados podemos indicar que la actividad de CS en un sujeto fisicamente activo es de 28 aproximadamente, y de COX es de 20 umol/min/gr de musculo.

Como podemos observar, la actividad de las enzimas glicolicas en el musculo esqueletico (PFK y GAPDH) no disminuye despues de la perdida de peso, lo que indica que el hecho de perder peso a traves de la dieta, como unico elemento terapeutico, no afecta la capacidad de metabolizar preferentemante glucosa en el musculo de estos sujetos, lo cual se corrobora con otros datos en que el cuociente respiratorio es alto en los sujetos obesos y se mantiene elevado una vez que bajan de peso. A este fenomeno se le suma el hecho de que la actividad de la CS no cambia despues de la perdida de peso.

La actividad de COX y HADH disminuye significativamente en las mujeres pero no en los hombres, dato que requiere de mayores estudios y que especulativamente, las diferencias hormonales jugarian un rol en la sintesis de proteinas funcionales del tejido muscular.

El contenido de FABPpm y FABPc no se ve afectado por la perdida de peso, lo que estaria indicando de que las posibilidades de transporte de AG no estarian jugando un rol en la diferenciacion del musculo del sujeto normal en relacion al obeso. Pero este contenido aumenta considerablemente en los sujetos entrenados.

No se observaron cambios en la relacion PFK/CS ni en la relacion CPT/FABPpm despues de la perdida de peso, en ambos sexos, lo que confirmaria nuestra aseveracion final: **las perturbaciones observadas en el musculo esqueletico de los obesos no son una consecuencia de la obesidad.**

## Resumen

Ante las evidencias que hemos presentado sumadas a otros estudios efectuados en la misma línea de investigación, podemos decir que la obesidad se relaciona con perturbaciones en la actividad o el contenido de marcadores metabólicos los cuales juegan un rol importante en la entrada de AG a través de la membrana de la célula muscular, el transporte intracelular, la entrada de estos AG a la mitocondria y la capacidad de este organelo en oxidarlos.

De acuerdo con otros estudios previos, el músculo esquelético de los sujetos obesos se caracteriza por tener un desbalance entre la capacidad de captación y transporte de AG dentro de la célula muscular y poseer una capacidad de oxidación mitocondrial reducida de estos AG. Es así como en el presente estudio observamos que los sujetos obesos presentan una baja actividad de CPT y esto es proporcional a una reducción en CS (enzima del ciclo de Krebs) y COX (complejo enzimático clave en la cadena respiratoria). De esta forma, una reducción de los niveles de CPT combinado con un aumento en el contenido de malonyl CoA (inhibidor alostérico de CPT1) puede provocar una condición metabólica intracelular favorable para reducir o empeorar la capacidad de oxidación de AG dentro del músculo esquelético y por lo tanto favorecer el metabolismo del glicógeno en el músculo esquelético, lo que se correlaciona, como dijimos anteriormente, con un cociente respiratorio elevado tanto en reposo como en ejercicio submáximo.

En resumen la pérdida de peso inducida por la dieta no rectifica los defectos metabólicos del músculo esquelético relacionados con la obesidad. Estos resultados nos sugieren nuevamente al **ejercicio físico** como un potente elemento de terapia en la recuperación del fitness metabólico del músculo esquelético, ya que la literatura indica la efectividad que tiene este en aumentar la capacidad de oxidación de AG y mejorar la sensibilidad a la insulina.

## Conclusion

Si bien en la obesidad el contenido de lípidos en el músculo esquelético se incrementa, por causas aún no dilucidadas, el músculo de estos sujetos junto con estar sometido a un aumento de la ingesta de grasa, disminuye la capacidad oxidativa lo que hace a este cuadro mucho más grave.

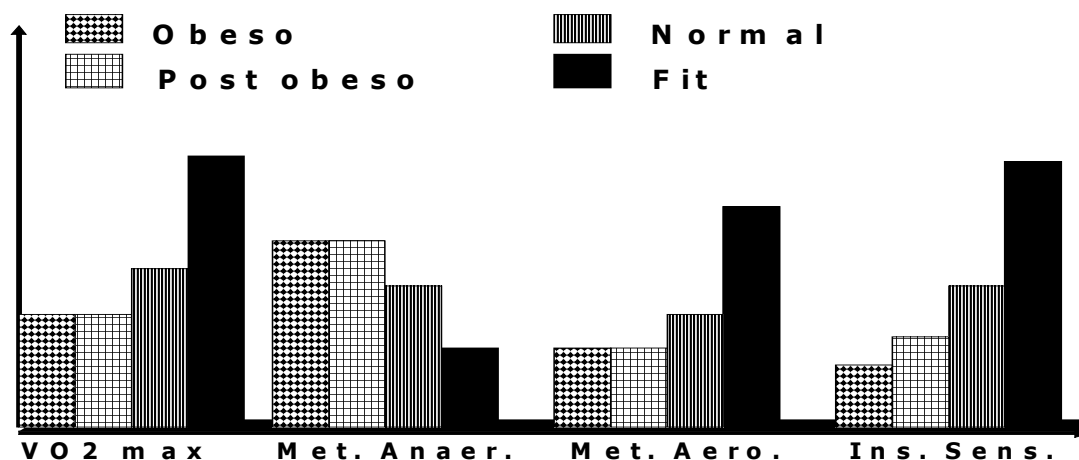
Cuando relacionamos obesidad con el síndrome de insulina resistencia (SIR) podríamos deducir que el músculo en este estado nutricional se organiza de mejor forma para la esterificación de las grasas que le

llegan y no para la oxidación de ellas. Sin embargo, la dieta que induce una pérdida de peso, puede corregir el peso pero no la predisposición anteriormente descrita.

Finalmente, la actividad oxidativa mitocondrial, disminuida en el músculo de los obesos, según las enzimas marcadoras de esta actividad no está afectada por la restricción dietaria ni la baja de peso, por lo cual en una etapa post pérdida de peso la capacidad oxidativa no se acerca a los valores de un sujeto de peso normal y mucho menos a los valores de los sujetos entrenados. Estos dos componentes, obesidad y actividad mitocondrial disminuida, pueden contribuir de manera importante al desarrollo del SIR y también explicaría el hecho del porque más del 80% de los sujetos sometidos a una dieta con resultados en la baja de peso, experimentan una reversibilidad del fenómeno, comúnmente llamado "efecto yo-yo".

Todos estos datos nos llevan a concluir que la estimulación del músculo esquelético por intermedio del ejercicio físico, hace necesario su inclusión en los tratamientos destinados a la pérdida de peso, ya que elevan la capacidad metabólica del músculo alejando de esta manera al individuo obeso y sedentario de estados de lipotoxicidad y glicotoxicidad, desencadenantes de una serie de alteraciones metabólicas conducentes a alto riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular encontradas en el síndrome metabólico el cual se origina en el fenómeno de SIR, y este a su vez da origen a múltiples cuadros fisiopatológicos entre los que se destacan la dislipidemia y la diabetes tipo 2, que afectan a más de 1/3 de nuestra población.

### **GRAFICO SIMBOLICO DE LA CONDICION DEL TEJIDO MUSCULAR EN LOS SUJETOS OBESOS, POST OBESOS, NORMALES Y ENTRENADOS.**



Como se puede observar de manera esquemática o gráfica, las diferencias en el tejido muscular entre sujetos de diferente condición son bien marcadas y podrían ser causa directa o indirecta de las alteraciones mencionadas en el artículo. El consumo máximo de oxígeno (**VO<sub>2</sub> max**) es inferior en el obeso y no cambia cuando baja de peso; el metabolismo anaeróbico en reposo o en actividad moderada a leve (**met. anaer.**) está aumentado en estos sujetos lo que indica que su vida diaria es consumidor de glicógeno preferentemente y tampoco cambia cuando este sujeto obeso baja de peso sin ejercicio físico; el metabolismo oxidativo (**met. aero.**) también es inferior y no aumenta con la baja de peso y por lo tanto también la sensibilidad insulínica (**ins. sens.**) es baja, pero cambia o mejora con la baja de peso. Todos los valores de las variables presentadas son inferiores a las del sujeto entrenado. Esto permite decir que este último está mayormente protegido del riesgo cardiovascular.

## LECTURA RECOMENDADA

1. **Kelley, D.E., He, J., Menshikova, E.V, and Ritov, V.B.** (2002) Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 51, 2944-50.
2. **He, J., Watkins, S., Kelley, D.E.** (2001) Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*. 50, 817-23.
3. **Petersen, K.F., and Shulman, G.I.** (2002) Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 90, 11G-18G.
4. **Petersen, K.F., Befroy, D., Dufour, S., Dziura, J., Ariyan, C., Rothman, D.L., DiPietro, L., Cline, G.W. and Shulman, G.I.** (2003) Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 300, 1140-2.
5. **Kim, J.Y., Hichner, R.C., Cortright, R.L., Dohm, G.L., and Houmard, J.A.** (2000) Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 279, E1039-44.
6. **Thamer, C., Machann, J., Bachmann, O., Haap, M., Dahl, D., Wietek, B. Tschritter, O., Niess, A., Brechtel, K., Fritsche, A., Claussen, C., Jacob, S., Schick, F., Haring, H.U., and Stumvoll, M.** (2003) Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 88, 1785-91.

7. **Rimbert, V., Boirie, Y., Bedu, M., Hocquette, J-F., Ritz, P., and Morio, B.**  
(2004) Muscle fat oxidative capacity is not impaired by age but by physical inactivity. Association with insulin sensitivity.(en prensa)

