

Relaciones metabólicas tisulares en el ciclo de ayuno y realimentación

35

O. Martínez Augustin, A. Daddaoua y M. D. Suárez Ortega



OBJETIVOS

- Comprender la importancia del control hormonal en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo y en la interrelación tisular.
- Conocer las diferencias metabólicas entre los distintos tejidos.
- Analizar el papel central del hígado en el control de la glucemia.
- Comprender la función de las hormonas en la regulación de la glucemia.
- Conocer la relación que existe en el músculo esquelético entre el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa.
- Conocer las adaptaciones metabólicas que se producen en el organismo humano en el estado postabsortivo.
- Comprender las adaptaciones metabólicas en el ayuno temprano.
- Conocer las adaptaciones metabólicas en el ayuno prolongado.
- Analizar las repuestas metabólicas en la realimentación.

CONTENIDO

- Introducción
- Metabolismo de los distintos tejidos y órganos
- Regulación de la glucemia
- Relaciones metabólicas tisulares en distintas situaciones

INTRODUCCIÓN

Para poder conocer el funcionamiento del ser humano como organismo complejo multicelular, no es suficiente con comprender todas y cada una de las rutas metabólicas y su regulación individual, sino que es necesario conocer cómo funcionan estas rutas en su conjunto.

En todas las células funcionan las rutas centrales del metabolismo que proporcionan energía. Pero además, cada órgano, tejido o célula tiene una función diferente; existe una especialización en cada uno de ellos y, por lo tanto, cada uno presenta requerimientos energéticos y patrones metabólicos característicos.

El músculo esquelético genera adenosintrifosfato (ATP) para llevar a cabo la contracción muscular; en el músculo cardíaco este aporte de energía debe ser continuo. El tejido adiposo almacena y degrada los triacilgliceroles para aportar ácidos grasos como combustible a distintos tejidos. El cerebro debe obtener energía para mantener los potenciales de membrana que son esenciales para transmitir señales

eléctricas. El riñón debe obtener ATP para el trabajo osmótico de eliminación de sustancias de desecho en contra de un gradiente de concentración para la excreción. El hígado tiene un papel fundamental de procesamiento y distribución en el metabolismo y proporciona a los demás órganos y tejidos la mezcla de nutrientes adecuados a través del torrente sanguíneo. Por ello, a todos los demás tejidos se los denomina «extrahepáticos» o «periféricos».

En el organismo humano existe una continua interrelación entre los distintos órganos y tejidos para que, aun cuando cada uno de ellos tiene una anatomía y un metabolismo diferentes, de acuerdo con la función que desarrolla, exista coordinación entre los procesos. Las hormonas integran y coordinan las actividades metabólicas de los diferentes tejidos, regulando la distribución de sustratos energéticos a cada órgano en las distintas situaciones fisiológicas.

Las necesidades de energía varían según el grado de esfuerzo, el tiempo transcurrido desde la última ingestión de alimento y el tipo de alimento consumido. Los principales órganos que intervienen en el metabolismo de los combusti-

bles presentan un perfil de enzimas adaptado a sus funciones específicas. En este capítulo se estudiarán las características metabólicas de los distintos tejidos y órganos, así como las adaptaciones metabólicas al ayuno, en sus diferentes etapas, y en la realimentación.

METABOLISMO DE LOS DISTINTOS TEJIDOS Y ÓRGANOS

Teniendo en cuenta las diferentes funciones de cada uno de los tejidos y órganos, es necesario considerar sus peculiaridades y características, así como las rutas por las que obtienen su energía.

Hígado

Entre todos los órganos, el hígado es el que tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo de los glúcidos, lípidos y aminoácidos. Controla la captación y liberación de compuestos para mantener la homeostasis; no sólo sintetiza las moléculas que le son necesarias, sino que se encarga de la síntesis de combustibles para otros órganos y tejidos. Obtiene su energía en la degradación aerobia de aminoácidos, ácidos grasos y glucosa, generalmente en este orden (**Fig. 35-1**).

En el hígado se distinguen dos tipos de hepatocitos: periportales y perivenosos, que difieren en su estructura y función. Las diferencias son especialmente importantes en relación con sus capacidades metabólicas, que pueden deberse a su localización dentro del hígado, pero también a la diferente expresión de genes. Así, por ejemplo, la glutamina sintetasa sólo se expresa en los hepatocitos perivenosos situados junto a la vena central. Los hepatocitos periportales entran más rápidamente en contacto con los nutrientes y están más oxigenados, por lo que llevan a cabo las actividades de oxidación.

En los hepatocitos periportales se realizan la liberación de glucosa, la síntesis de glucosa a partir de glucógeno, la síntesis de glucógeno a partir de lactato, la gluconeogénesis, la degradación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria, la utilización y la degradación de los aminoácidos y la ureogénesis a partir de aminoácidos. En los hepatocitos perivenosos se llevan a cabo la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno a partir de glucosa, la glucólisis, la cetogénesis, la lipogénesis, el metabolismo de xenobióticos, la síntesis de glutamina y la ureogénesis a partir de amonio. A pesar de existir estas claras diferencias entre los dos tipos de hepatocitos, no suele hacerse referencia en cada una de las rutas al tipo de hepatocito específico que está implicado en ella.

El metabolismo del hígado aparece detallado en el **capítulo 26** (Metabolismo hepático).

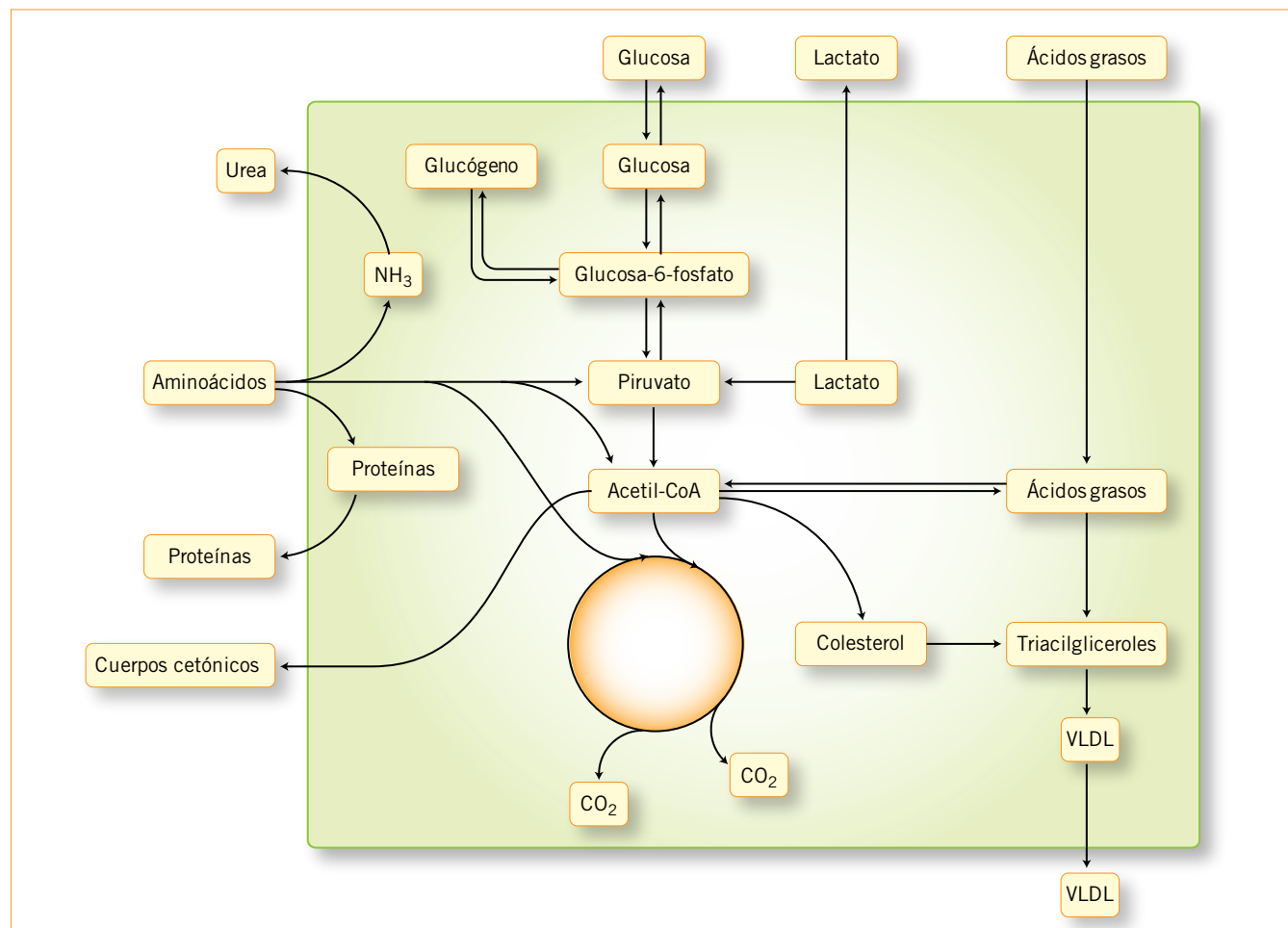


Figura 35-1. Metabolismo del hígado. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Intestino

La función del intestino es la absorción de nutrientes del tracto gastrointestinal y tiene unos requerimientos de energía específicos. En el intestino se produce un rápido recambio celular, especialmente en el intestino delgado, por lo que se requiere el suministro de aminoácidos para la biosíntesis de proteínas y de nucleótidos para la formación de ácidos nucleicos. También se requiere energía para la absorción de nutrientes mediante transporte activo. El mayor combustible metabólico del intestino delgado es la glutamina, que se oxida parcialmente para la obtención de ATP y al mismo tiempo sirve como precursor para la síntesis de purinas y pirimidinas.

En las células del colon la energía se obtiene de la degradación oxidativa de los ácidos de cadena corta: butirato, propionato, isobutirato y acetato. Estos ácidos se obtienen del tracto intestinal, en el que son producidos por las bacterias intestinales en la fermentación de los productos no absorbidos. De esta manera se aprovechan estos compuestos que, de otra forma, serían eliminados. Si se producen en cantidad excesiva, pasarán a la circulación sanguínea para ser utilizados por el hígado. Los colonocitos pueden sintetizar cuerpos cetónicos a partir de estos ácidos y verterlos a la sangre para ser utilizados como combustibles por los tejidos periféricos. El metabolismo intestinal aparece ampliado en el **capítulo 25** (Metabolismo intestinal).

Tejido adiposo

Existen varios tipos de tejido adiposo: blanco, beige y marrón. El tejido adiposo marrón es muy rico en mitocondrias y su función es la producción de calor por la degradación de los ácidos grasos. Tiene un papel importante en animales pequeños, especialmente al nacer, y en animales al despertar de la hibernación. Actualmente se sabe que también desempeña un papel muy importante en la termogénesis en el hombre, en respuesta a la comida y al frío. Las células BRITE (*brown-in-white*) o beige comparte características estructurales y funcionales con el tejido adiposo marrón, pero se encuentra como agrupaciones celulares dispersas dentro del tejido adiposo blanco (**cap. 6**, Metabolismo lipídico tisular). El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía del organismo humano, en forma de triacilglicerol (Fig. 35-2).

Para que los adipocitos puedan sintetizar los triacilglicerol es necesaria la degradación de glucosa, que se produce cuando hay una alta ingesta de glúcidos. La glucosa, en su oxidación, puede proporcionar acetil-CoA a través de la glucólisis y de la descarboxilación oxidativa del piruvato; asimismo, puede seguir las etapas oxidativas de la vía de las pentosas-fosfato y suministrar NADPH como reductor en la biosíntesis de ácidos grasos. Por otra parte, la glucosa se degrada hasta dihidroxiacetona-fosfato, y ésta es reducida por la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa y origina glicerol-fosfato, que se esterifica con los acil-CoA y da lugar a triacilglicerol que se almacenan. Ésta es la forma en que los adipocitos pueden obtener glicerol-fosfato, puesto que carecen prácticamente de glicerol quinasa para poder fosforilar el glicerol que se origina en el metabolismo intravascular de las lipoproteínas.

Aunque en los adipocitos se sintetizan ácidos grasos, una parte muy importante de los que se almacenan como triacilglicerol procede de los triacilglicerol de los quilomicrones, que se han hidrolizado por la lipoproteína lipasa presente en los capilares del tejido adiposo. También contribuyen al aporte de ácidos grasos al tejido adiposo las VLDL, sintetizadas en el hígado, que son sustrato de la lipoproteína lipasa de la misma forma que los quilomicrones.

Tanto la síntesis como la degradación de triacilglicerol están reguladas por hormonas. Su metabolismo está coordinado con el de otros tejidos, con los que participa en la respuesta del organismo a distintas situaciones fisiológicas o patológicas.

La insulina estimula la biosíntesis de triacilglicerol en el tejido adiposo, comenzando por activar la entrada de glucosa al promover la inclusión del transportador GLUT-4 en la membrana plasmática de las células; asimismo, activa enzimas glucolíticas y lipogénicas.

La degradación de triacilglicerol en tejido adiposo está catalizada por la lipasa sensible a hormonas, que es activada por el glucagón y la adrenalina, a través del cAMP y de la activación de la proteína quinasa A, lo que conduce a la fosforilación de la enzima. Esta activación se produce en el ayuno y en situaciones de estrés. La insulina, al activar a la fosfodiesterasa, desactiva a la lipasa sensible a hormonas, siendo por lo tanto antilipolítica. El metabolismo del tejido adiposo aparece detallado en el **capítulo 30** (Metabolismo del tejido adiposo).

Músculo

El metabolismo muscular se describe en el **capítulo 31** (Metabolismo muscular).

Músculo esquelético

El metabolismo del músculo está especializado en la obtención de ATP para la contracción muscular de forma intermitente. Unas veces tiene que trabajar a su máxima capacidad en un corto espacio de tiempo, como en una carrera de velocidad, y otras veces se requiere un trabajo más prolongado, como en una carrera de maratón. El músculo esquelético puede utilizar diferentes combustibles metabólicos (glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos) para obtener energía y así llevar a cabo la contracción muscular.

Hay dos clases de tejido muscular, que difieren en su función fisiológica y en la utilización de combustibles: el músculo de contracción lenta y el músculo de contracción rápida. El músculo de contracción lenta, también denominado rojo, aunque proporciona una contracción relativamente lenta, es muy resistente a la fatiga. Produce ATP por la fosforilación oxidativa, es muy rico en mitocondrias y está irrigado por una gran cantidad de vasos sanguíneos, que le suministran oxígeno para la respiración aerobia. El color rojo se debe a la gran cantidad de citocromos de las mitocondrias y a la mioglobina.

El músculo de contracción rápida o músculo blanco tiene menos mitocondrias que el músculo rojo y tiene menor riego sanguíneo, puede desarrollar una contracción mayor y

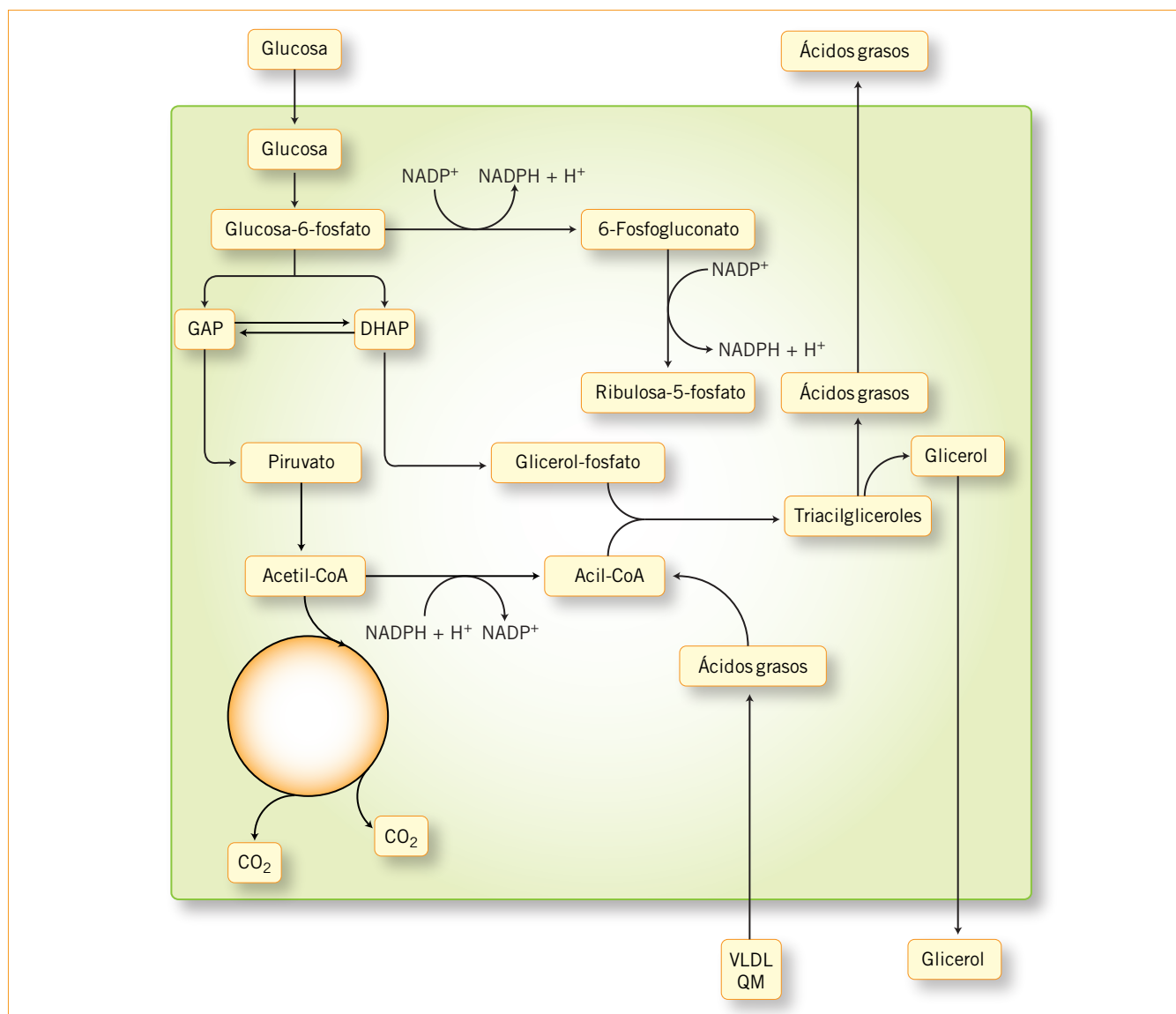


Figura 35-2. Metabolismo del tejido adiposo. DHAP: dihidroxialdehído-fosfato; GAP: gliceraldehído-fosfato; QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

más rápida. Es más propenso a la fatiga, porque cuando está activo usa ATP a una velocidad mayor que la velocidad de producción. Hay un componente genético en la proporción de musculatura roja y blanca en cada individuo; con el entrenamiento la resistencia del músculo blanco se puede mejorar.

La glucosa se almacena en el músculo en el estado de nutrición adecuada, cuando la insulina es elevada y, por lo tanto, el GLUT-4 se encuentra en la membrana plasmática y la síntesis de glucógeno está activa. En el músculo en reposo se necesita poco ATP, que es obtenido en las vías degradativas aerobias. En reposo, los combustibles metabólicos son los ácidos grasos, que se oxidan completamente hasta CO₂ y H₂O y proporcionan una gran cantidad de energía (Fig. 35-3).

Al comienzo del ejercicio, la demanda de ATP aumenta considerablemente y, en estas condiciones, el aporte de oxígeno y de combustibles metabólicos a través de la sangre no es suficiente. El músculo debe utilizar sus propios com-

bustibles, que son la creatina-fosfato y el glucógeno. La creatina-fosfato supone una reserva energética limitada que está ligada a la creatina, a través de la reacción reversible catalizada por la creatina fosfoquinasa, en la que participa el ATP. Cuando el músculo está en reposo, el ATP se utiliza para convertir la creatina en creatina-fosfato. Al comienzo del ejercicio, la reacción transcurre hacia la formación de ATP para los primeros segundos de la contracción muscular.

El estímulo para la degradación del glucógeno muscular no es inicialmente hormonal, que sería más lento, sino que procede de la regulación alostérica por el Ca²⁺ que se libera del retículo sarcoplásmico (cap. 3, Metabolismo de los hidratos de carbono). El glucógeno puede ser completamente oxidado, en un principio, gracias a la mioglobina y al pequeño volumen de oxígeno disponible en el músculo. Sin embargo, la mayor parte de la energía obtenida en los primeros minutos procede de la degradación anaerobia del glucógeno

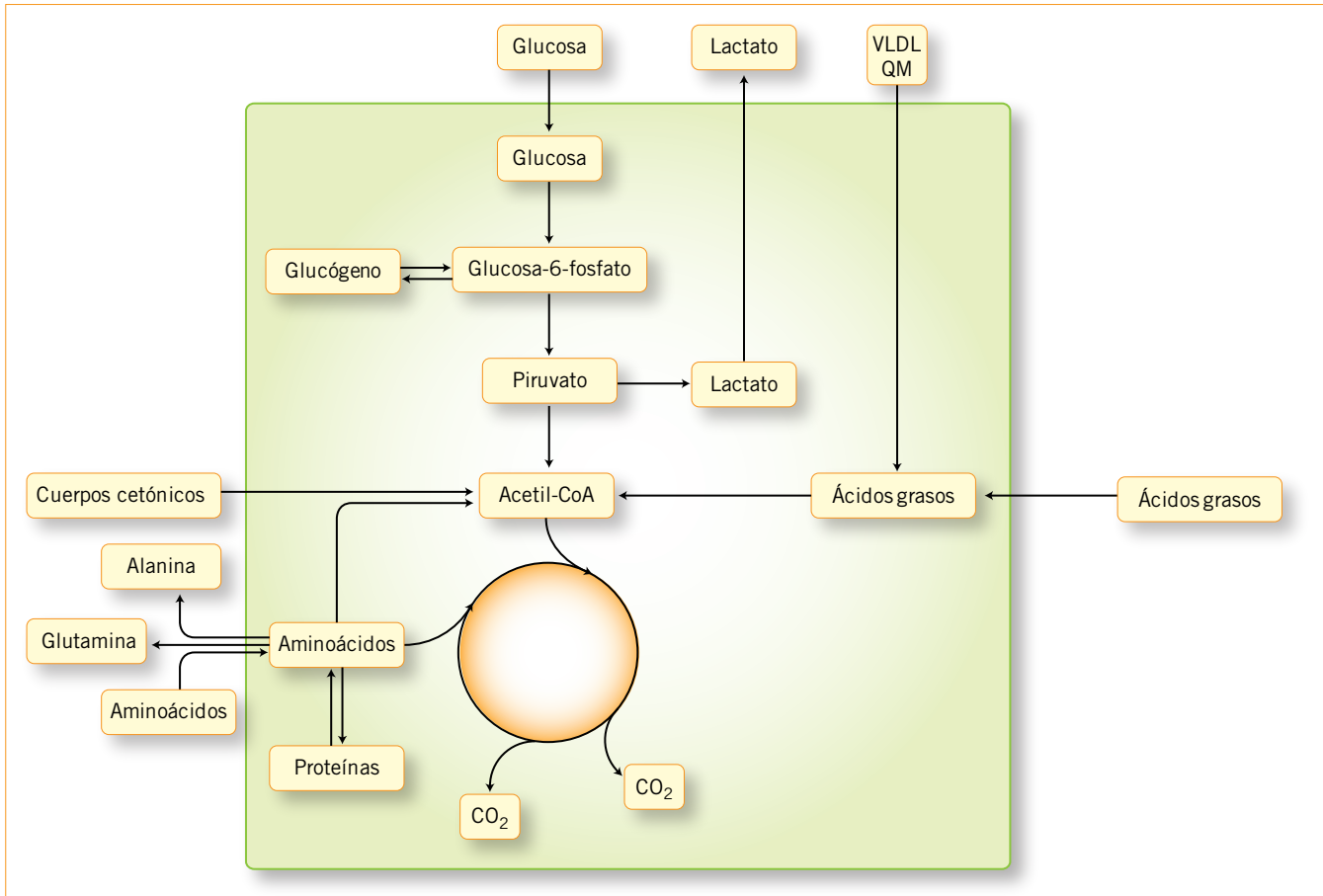


Figura 35-3. Metabolismo del músculo esquelético. QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

muscular hasta lactato. Puesto que la cantidad de glucógeno que se puede almacenar en el músculo es limitada, la cantidad de energía que se puede obtener en su degradación permite el ejercicio intenso durante un período de tiempo corto. El lactato difunde hasta la sangre y de allí es retirado, bien por el hígado para sintetizar glucosa, bien por el corazón para oxidarse y obtener energía.

Cuando se lleva a cabo un ejercicio prolongado de baja o mediana intensidad se utiliza glucosa además de los ácidos grasos y de los cuerpos cetónicos, dado que en estas condiciones tanto el aporte de oxígeno como el de combustibles está asegurado.

Cuando los niveles de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos están elevados en sangre, éstos se utilizan como combustibles preferentes y se inhibe la degradación de glucosa. Existe una relación inversa entre la velocidad de oxidación de la glucosa y la velocidad de oxidación de los ácidos grasos en el músculo. Cuando los ácidos grasos se movilizan desde el tejido adiposo, aumenta su velocidad de oxidación en el músculo y disminuye la velocidad de oxidación de glucosa. El efecto puede deberse a la inhibición de la fosfofructoquinasa 1 por el citrato, que se incrementa con la oxidación de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos; ello conduce al aumento de fructosa-6-fosfato, que eleva los niveles de glucosa-6-fosfato que a su vez inhibe a la hexoquinasa y, debido a ello, se frena el consumo de glucosa. También la piruvato deshidrogenasa se inhibe al incrementarse la relación acetil-CoA/

CoA. Este efecto también se produce en la corteza renal y en el intestino delgado. El efecto es semejante en el cerebro en relación con la oxidación de cuerpos cetónicos (Fig. 35-4). Sin embargo, cuando la insulina está alta, la glucosa se degrada rápidamente y se produce una gran cantidad de acetil-CoA que se convierte en malonil-CoA. Este malonil-CoA inhibe a la carnitina-palmitoil transferasa I; debido a ello, se inhibe la entrada de acil-CoA a la mitocondria y, por lo tanto, no se puede llevar a cabo su oxidación.

En el ayuno, el músculo moviliza sus propias proteínas para obtener energía en la degradación de los aminoácidos. En esta situación, se liberan a la sangre alanina y glutamina que pueden servir de combustible a otros tejidos periféricos y, en último término, como sustratos gluconeogénicos al hígado. Sin embargo, dado que esta situación es muy peligrosa, se reduce al mínimo.

Recientemente se ha descrito que en las células del músculo esquelético existe un depósito de triacilglicérols que es una reserva importante de energía que puede movilizarse por las catecolaminas y por el ejercicio. Esta reserva, de la misma manera que en el adipocito, es degradada por la lipasa sensible a hormonas. En el músculo, la enzima es activada por la adrenalina a través de la proteína quinasa A y también por la contracción vía proteína quinasa C y ERK (quinasa regulada por señal extracelular). Se ha demostrado que durante la contracción la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) fosforila la lipasa sensible a hormonas, pero esta

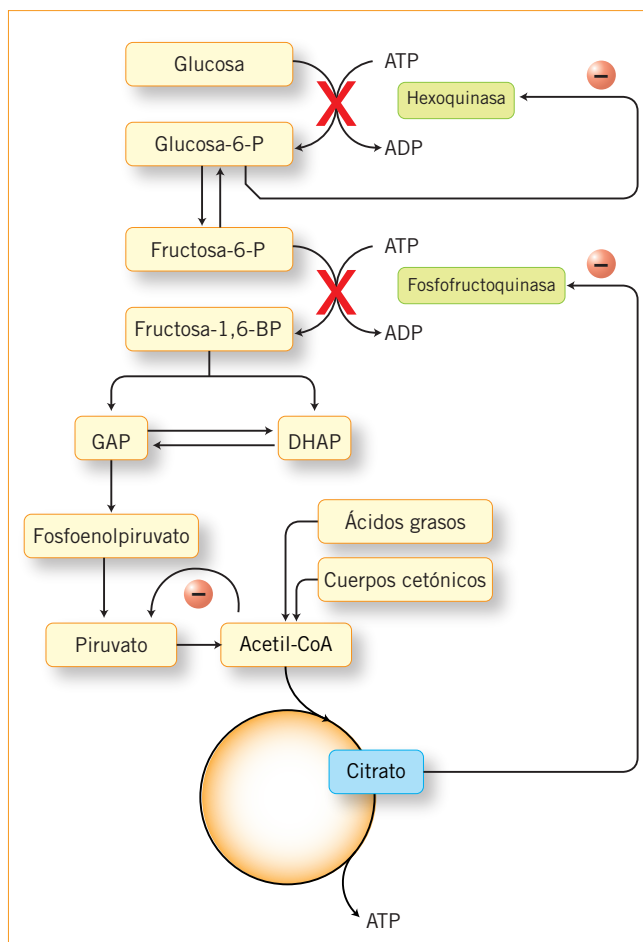


Figura 35-4. Ciclo glucosa-ácidos grasos-cuerpos cetónicos. ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; DHAP: dihidroxialdehído-fosfato; GAP: gliceraldehído-fosfato.

fosforilación no es directamente responsable de la activación inducida por la contracción.

Músculo cardíaco

El corazón tiene demandas energéticas ilimitadas, mantiene una actividad continua de contracción y relajación. Tiene un gran contenido de mitocondrias y obtiene su energía en la fosforilación oxidativa, por la oxidación completa de los combustibles.

Por lo tanto, su metabolismo es totalmente aerobio y utiliza glucosa, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y lactato. No dispone de reservas energéticas, tan sólo de una pequeña cantidad de creatina-fosfato, por lo que para mantener su actividad necesita el aporte continuo tanto de nutrientes como de oxígeno. El corazón, por la acción de la lipoproteína lipasa del endotelio, puede captar los ácidos grasos transportados en las lipoproteínas ricas en triacilglicerol, quilomicrones y VLDL.

Cerebro

El metabolismo del sistema nervioso se describe en el **capítulo 32** (Metabolismo del sistema nervioso). La glucosa es el

combustible metabólico por excelencia que utilizan las neuronas, las que sólo de forma excepcional, en el ayuno prolongado, pueden utilizar cuerpos cetónicos como combustible alternativo. El 60 % de la glucosa utilizada diariamente por el organismo es consumida por el cerebro, que no dispone de reservas importantes de glucosa, por lo que ésta debe serle suministrada de forma continua, a fin de obtener la energía que necesita para cumplir sus funciones específicas. Así, debe mantener los potenciales de membrana, que son esenciales para transmitir señales eléctricas y también sintetizar neurotransmisores y sus receptores.

Para que el cerebro pueda disponer de glucosa continuamente se necesita que los niveles de glucemia se mantengan dentro de determinados márgenes estrictos. La entrada de glucosa al cerebro se realiza a través del GLUT-3. Este transportador tiene una K_m que le permite funcionar a saturación en condiciones de glucemia normales, no así cuando hay hipoglucemia (concentración de glucosa inferior a 2 mM, 36 mg/dl), lo que afecta el funcionamiento normal de las células nerviosas.

La glucosa en el interior de la célula es inmediatamente fosforilada por la hexoquinasa, que tiene una K_m baja, es decir, una gran afinidad por la glucosa. La glucosa-6-fosfato se degrada por la vía glucolítica aerobia hasta CO_2 y H_2O , para lo cual requiere un aporte continuo de oxígeno (**Fig. 35-5**).

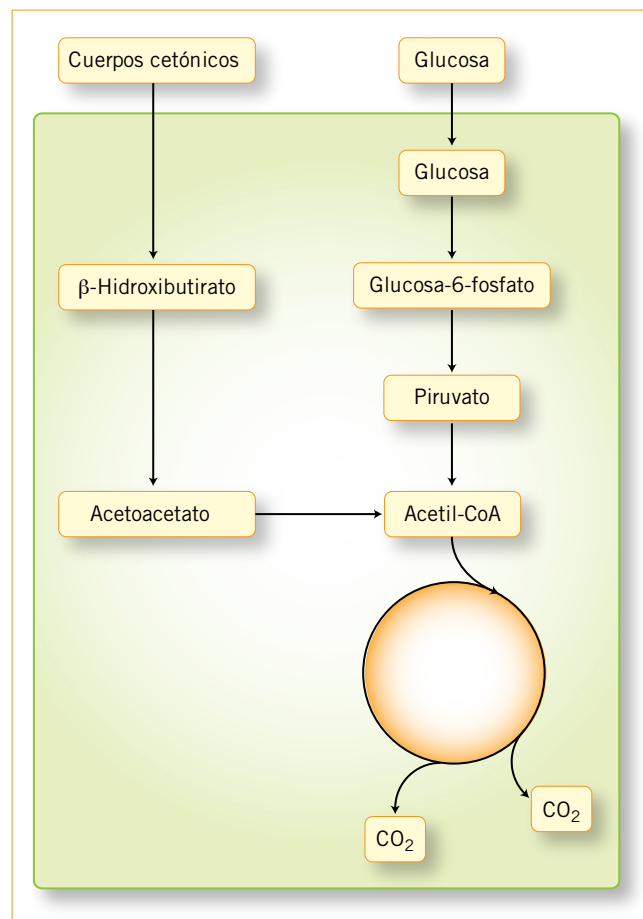


Figura 35-5. Metabolismo del cerebro.

Riñón

El metabolismo del riñón está detallado en el **capítulo 33** (Metabolismo renal). El riñón debe obtener ATP para el trabajo osmótico de eliminación de sustancias de deshecho en contra de un gradiente de concentración. En el riñón se pueden distinguir dos zonas bien definidas: corteza y médula.

La corteza contiene los glomérulos y los túbulos proximales y distales, donde se reabsorben los iones y las moléculas pequeñas. Este proceso requiere una gran cantidad de energía, que se obtiene por degradación oxidativa aerobia de glucosa, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y glutamina. En situaciones de acidosis y en el ayuno utiliza glutamina para obtener NH_3 y eliminar los H^+ como sales amónicas y, de esa forma, contribuir a la regulación del pH. El esqueleto carbonado es utilizado como sustrato gluconeogénico para obtener glucosa en el ayuno y en acidosis (**cap. 8**, Metabolismo de los aminoácidos). También, cuando el hígado no funciona adecuadamente el riñón sintetiza glucosa a través de la gluconeogénesis, para mantener la glucemia.

La médula es muy diferente, necesita ATP para la reabsorción de iones en las asas de Henle y lo obtiene por la degradación anaerobia de glucosa, ya que el flujo de sangre es mucho más pobre que en la corteza y, por lo tanto, también lo es el aporte de oxígeno. La médula almacena glucógeno en mayor proporción que la corteza.

Hematíes

El metabolismo de los hematíes se describe en el **capítulo 27** (Metabolismo eritrocitario). Los hematíes maduros son un tipo especial de células: no contienen orgánulos celulares y su metabolismo se restringe al metabolismo de la glucosa. Para mantener su forma biconcava y su ambiente iónico necesitan ATP. Al carecer de mitocondrias, degradan la glucosa por vía anaerobia hasta piruvato para obtener ATP y NADH. El NADH obtenido se regenera, en parte, por la lactato deshidrogenasa, originando lactato. También utilizan NADH para mantener la hemoglobina con Fe^{2+} y evitar su oxidación a Fe^{3+} . La oxidación de la hemoglobina origina metahemoglobina y el transporte de oxígeno se ve afectado. La reducción de la metahemoglobina (Fe^{3+}) a hemoglobina (Fe^{2+}) está catalizada por la metahemoglobina reductasa, que utiliza NADH como reductor. El ATP obtenido les permite mantener la estructura de la membrana y el gradiente iónico.

La glucólisis en el eritrocito se desvía para la obtención del 2,3-bisfosfoglicerato. El 2,3-bisfosfoglicerato es un modulador alostérico de la hemoglobina; su unión a la desoxihemoglobina disminuye su afinidad por el oxígeno y, de esa forma, contribuye muy positivamente a la oxigenación de los tejidos. La desviación de la ruta glucolítica implica la actuación de la fosfogliceratomutasa y de la 2,3-bisfosfoglicerato fosfatasa (**Fig. 35-6**).

Otra de las rutas de utilización de glucosa en el eritrocito es la vía de las pentosas-fosfato, mediante la cual el eritrocito obtiene poder reductor en forma de NADPH, para evitar la oxidación de los grupos SH de las proteínas y para mantener el glutatión reducido como mecanismo de defensa antioxidante.

Leucocitos

Los diferentes tipos de leucocitos –polimorfonucleares, monocitos y linfocitos– utilizan como fuente de carbono la glucosa. Ésta es degradada por la vía glucolítica en anaerobiosis a una gran velocidad, posiblemente por su capacidad de crecer y dividirse rápidamente.

También la glutamina es utilizada por los linfocitos como combustible para la obtención de energía y como precursor para la síntesis *de novo* de bases nitrogenadas. Estas células tienen una vida media muy corta y se recambian a una gran velocidad.

Ojo

La función del ojo es recoger, transmitir y enfocar la luz, respondiendo mediante cambios eléctricos a su intensidad. Para que la luz pueda transmitirse a través de los tejidos del ojo con eficacia se requiere que no existan estructuras ópticamente densas, como capilares y mitocondrias, que dispersarían y absorberían la luz. Por ello, los tejidos del ojo están supeditados casi completamente a la obtención de energía a partir de la glucosa en condiciones de anaerobiosis.

Los distintos tejidos del ojo requieren glucosa para obtener energía y para obtener poder reductor en forma de NADPH.

La córnea está formada, en su mayor parte, por tejido conjuntivo que forma el estroma y que es metabólicamente inactivo. Alrededor del estroma se encuentran los tejidos metabólicamente activos: el epitelio, en el exterior, que representa el 10 % del peso total de la córnea, y el endotelio, en la cara interna, que representa el 1 %. Estudios efectuados con córneas, incubadas en ambiente oxigenado, han demostrado que la mayor parte de la glucosa se metaboliza por vía anaerobia hasta lactato. A pesar de esta gran actividad anaerobia, se ha demostrado que la pequeña cantidad de glucosa que se degrada por vía aerobia, dado su alto rendimiento energético, proporciona hasta las tres cuartas partes de la energía requerida, y esto se realiza con la colaboración de un reducido número de mitocondrias. El oxígeno que requiere el epitelio es tomado directamente del aire; el endotelio toma tanto el oxígeno como la glucosa del humor acuoso, que también se encarga de recoger el lactato producido en la glucólisis anaerobia.

Otro aspecto importante del metabolismo de la córnea es la alta actividad de la vía de las pentosas-fosfato, en su etapa oxidativa, por la que obtiene NADPH, que le sirve para reducir el glutatión. Éste, en su forma reducida, participa como antioxidante en diferentes reacciones. Así, mantiene reducidos los grupos SH de las enzimas, elimina el H_2O_2 y repara los lípidos de membrana que hayan sido oxidados por las especies reactivas de oxígeno, como el superóxido y el hidroxilo.

El cristalino necesita ATP para transportar iones y agua con el fin de mantener el balance osmótico, carece prácticamente de mitocondrias y degrada la glucosa en anaerobiosis, debido a lo cual se acumula lactato. Además de la vía de las pentosas-fosfato utiliza la vía del sorbitol: la glucosa es

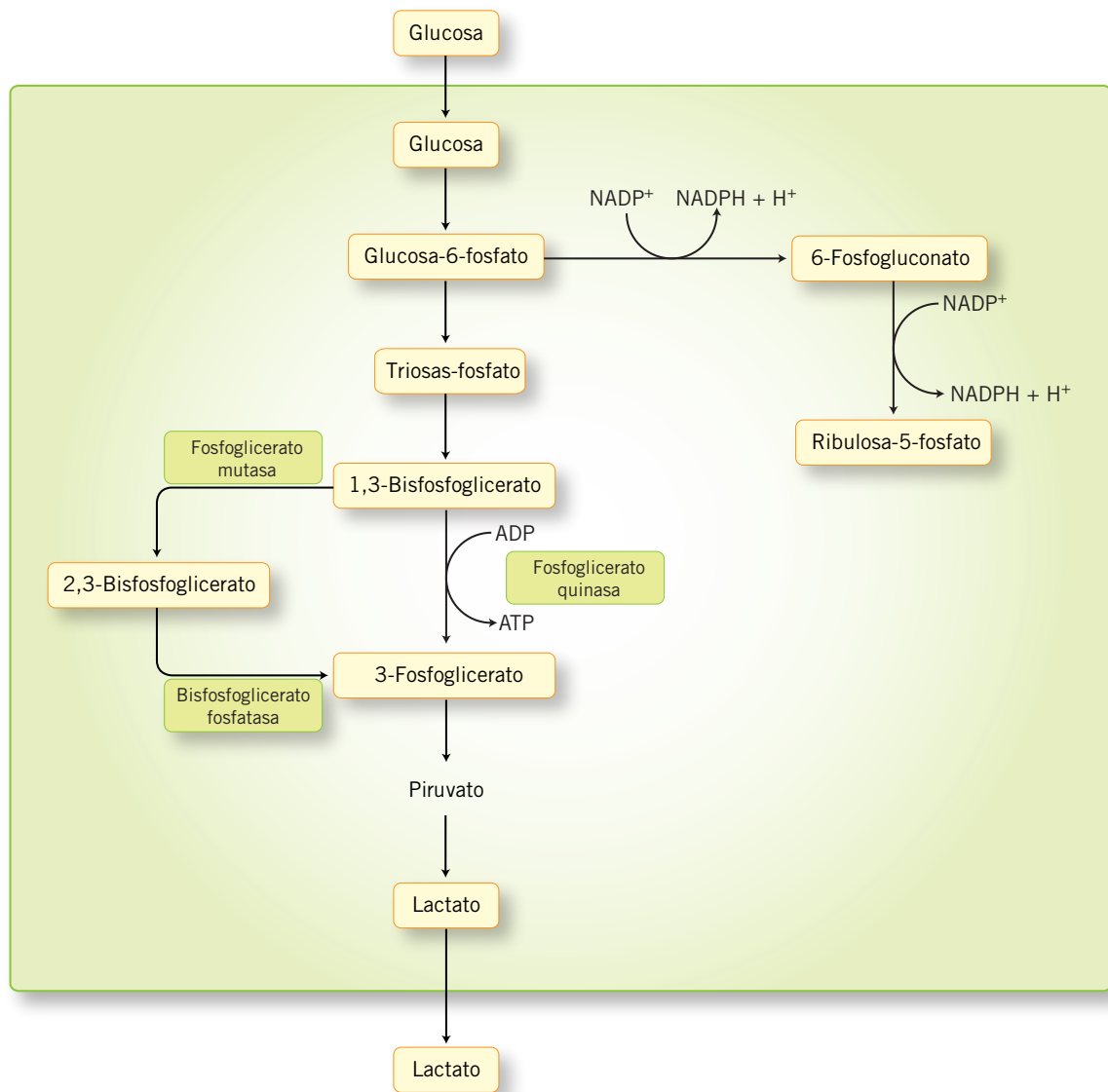


Figura 35-6. Metabolismo de los hematíes.

reducida a sorbitol por la aldosa reductasa con la colaboración de NADPH y es reducida a fructosa mediante la sorbitol deshidrogenasa y NAD^+ . Esta vía puede presentar alta actividad cuando los niveles de glucosa son muy elevados de forma crónica, como sucede en la diabetes mellitus mal controlada. En esta situación, tanto las concentraciones de fructosa como las de sorbitol pueden elevarse, lo que provoca la entrada de agua para mantener la presión osmótica, produciendo cataratas.

También la retina obtiene su energía a partir de glucosa en su degradación por vía anaerobia hasta lactato. En la retina existen conos y bastones, receptores visuales que poseen mitocondrias en su segmento interno. Sin embargo, estas mitocondrias se encuentran alejadas del segmento externo en el que se encuentra el pigmento fotosensible, por lo que la obtención de energía se debe llevar a cabo por la vía anaerobia.

REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA

La glucosa es el combustible de todas las células, y para algunas de ellas es el único, por lo que su concentración en sangre debe mantenerse constante para asegurar su adecuado suministro a todos los tejidos y órganos. El mantenimiento de la concentración de glucosa dentro de ciertos márgenes es una función fisiológica crítica que requiere múltiples rutas metabólicas y que involucra a varios tipos de células, entre las que se incluyen los hepatocitos, con un papel prominente.

Las reservas de hidratos de carbono son relativamente pequeñas; la mayor parte de ellas está constituida por glucógeno en el hígado y en el músculo. Cuando la glucosa se eleva después de la ingesta, se almacena en forma de glucógeno en estos dos tejidos. Mientras que el glucógeno hepático colabora en la regulación de la glucemia, el glucógeno muscular no lo hace. El músculo no tiene glucosa-6-fosfatasa, por lo

que no puede liberar glucosa al torrente sanguíneo aunque libera lactato que puede ser usado como sustrato gluconeogénico.

Regulación hormonal

Los hepatocitos están sometidos a un control hormonal que les permite adaptarse al estado bien nutrido o a las diferentes situaciones de ayuno, almacenando o produciendo glucosa según las necesidades del organismo. En el control de la glucemia participan fundamentalmente las hormonas hiperglucemiantes (adrenalina, glucagón y glucocorticoides) y una única hormona hipoglucemiante (insulina) (**cap. 3, Señalización celular, tomo II**). Insulina y glucagón tienen efectos contrapuestos, de manera que es la relación glucagón/insulina la que se modifica en respuesta a situaciones de hiperglucemia y de hipoglucemia (**Fig. 35-7**).

El hígado libera glucosa directamente a la sangre en respuesta a la caída de los niveles de insulina y a la elevación de los niveles de glucagón. El glucagón, liberado por las células α del páncreas en respuesta a la hipoglucemia, se une a sus receptores específicos en la membrana plasmática de las células de sus órganos diana, hígado y tejido adiposo. El complejo hormona-receptor, a través de su interacción con las proteínas G, activa la adenilato ciclasa, por lo cual se elevan los niveles de cAMP como segundo mensajero y se activa la

proteína quinasa A. Ésta desencadena la cascada de reacciones de fosforilación que conduce a la activación de la degradación del glucógeno. En primer lugar, fosforila la fosforilasa quinasa, activándola. A su vez, la fosforilasa quinasa α activa fosforilando la fosforilasa, dando lugar a la forma activa, que es la fosforilasa α , por lo cual se desencadena la degradación del glucógeno.

La adrenalina, que se libera en situaciones de estrés y de hipoglucemia intensa, participa también en la regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado. Los efectos de la adrenalina son semejantes a los del glucagón; la única diferencia es que se une preferentemente a receptores α_1 -adrenérgicos y su acción está mediada por el Ca^{2+} . También el Ca^{2+} puede activar la fosforilasa quinasa, que se activa parcialmente por su unión. La adrenalina puede actuar también en el hígado a través de su unión a receptores β -adrenérgicos, originando cAMP como segundo mensajero, activando la degradación del glucógeno de la misma forma que el glucagón.

Éste es el mecanismo más rápido e inmediato para suministrar glucosa al cerebro y otros tejidos en el ayuno nocturno. Sin embargo, estas reservas sólo pueden suministrar glucosa durante un corto período de tiempo, de manera que si el período de ayuno se prolonga deberá acudir a otras fuentes de glucosa.

Otro proceso que se activa en la hipoglucemia por acción de la adrenalina y del glucagón es la gluconeogénesis. La pro-

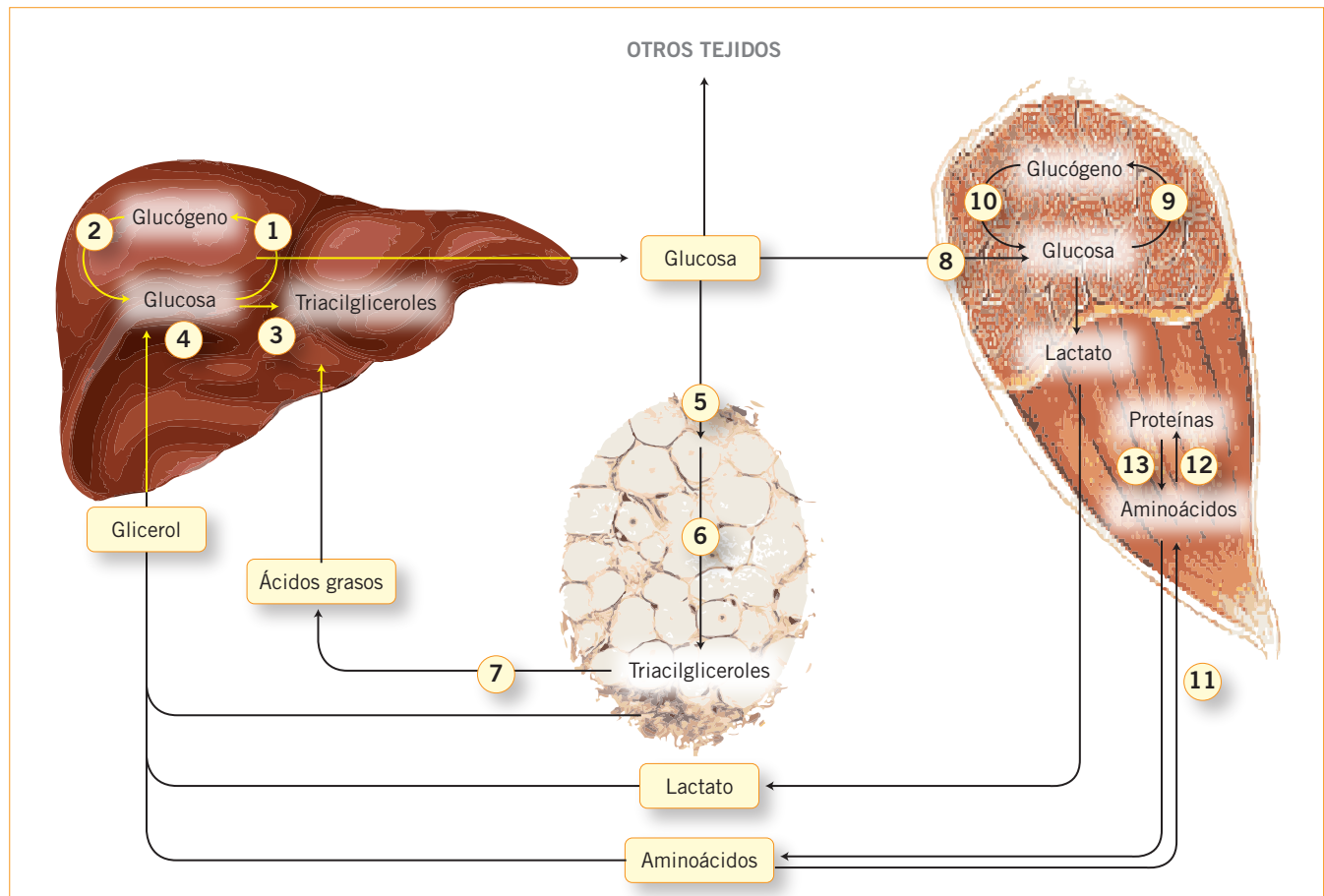


Figura 35-7. Regulación de la glucemia. Insulina (+): 1, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12; insulina (-): 4, 7, 13; glucagón (+): 2, 4, 7; adrenalina (+): 2, 4, 7, 10; glucocorticoides (+): 4, 13.

teína quinasa A fosforila la enzima bifuncional, fosfofructoquinasa 2/fructosa-2,6-bisfosfatasa 2, que está implicada en la biosíntesis y degradación de la fructosa-2,6-bisfosfato. La fosforilación de esta enzima provoca la disminución de la fructosa-2,6-bisfosfato, por lo cual se inhibe la glucólisis y se activa la gluconeogénesis. También la proteína quinasa A fosforila la piruvato quinasa, otra de las enzimas clave de la glucólisis, y la inactiva; debido a ello, se activa la gluconeogénesis. Además, tanto el glucagón como la adrenalina inducen las enzimas gluconeogénicas.

El descenso de insulina, junto a una elevación de los glucocorticoides, conducen a la movilización de aminoácidos del músculo. Los glucocorticoides activan la proteólisis muscular y los aminoácidos liberados son transportados hasta el hígado por vía sanguínea para ser utilizados como sustratos gluconeogénicos. Además, los glucocorticoides inducen algunas enzimas gluconeogénicas, especialmente la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

Cuando los niveles de glucosa se elevan, las células β del páncreas liberan insulina. La insulina, al unirse a sus receptores en las células del músculo esquelético y del tejido adiposo, estimula el transporte del GLUT-4 desde las vesículas de almacenamiento intracelulares hasta la membrana plasmática.

El hígado retira la glucosa de la circulación y la almacena en forma de glucógeno o la metaboliza a través de la glucólisis. El GLUT-2 es el transportador que media la difusión de la glucosa a través de la membrana plasmática del hepatocito. Este transportador es constitutivo de la membrana del hepatocito, mantiene la glucosa intracelular en equilibrio con la glucosa extracelular y es independiente de insulina.

No obstante, la insulina afecta la captación de glucosa por el hígado en situaciones de hiperglucemia y en el período posprandial porque, al inducir la glucoquinasa, facilita su fosforilación a glucosa-6-fosfato, por lo que queda retenida dentro de la célula. La colaboración entre GLUT-2 y glucoquinasa permite la captación hepática de glucosa de forma importante cuando está alta en el plasma.

La insulina disminuye la glucemia, suprimiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas y facilitando la síntesis de glucógeno hepático y muscular y la glucólisis. La regulación se produce tanto a nivel de actividades enzimáticas como a nivel de transcripción de las enzimas reguladoras).

La inhibición de la gluconeogénesis hepática, previamente estimulada por glucagón, se produce porque la insulina actúa de dos formas. Por una parte, disminuye los niveles de cAMP, incrementando la fosfodiesterasa que lo hidroliza; por otra parte, estimula la actividad de las proteínas fosfatasa. La proteína fosfatasa 1 activa la desfosforilación de la enzima bifuncional, fosfofructoquinasa 2/fructosa-2,6-bisfosfatasa 2; la forma desfosforilada tiene actividad fosfofructoquinasa 2 y ello provoca la formación de fructosa-2,6-bisfosfato. Este metabolito es un potente activador de la fosfofructoquinasa 1 y un inhibidor de la fructosa-1,6-bisfosfatasa 1, por lo que se produce tanto la activación de la glucólisis como la inhibición de la gluconeogénesis.

También la insulina inhibe la lipólisis en tejido adiposo al provocar la disminución del cAMP por activación de la fos-

fodiesterasa. Esta inhibición, que afecta a la lipasa sensible a hormonas, disminuye la liberación de glicerol y de ácidos grasos; con ello disminuye el aporte de sustrato, (glicerol) y de fuente de energía (ácidos grasos), para la gluconeogénesis hepática.

Otro de los efectos de la insulina se produce en la expresión de las enzimas implicadas en las rutas glucolítica y gluconeogénica. En general, la insulina induce las enzimas glucolíticas y reprime las gluconeogénicas, mediante un mecanismo que implica la fosforilación de factores que se ligan a zonas específicas del DNA para estimular o inhibir la transcripción de los correspondientes genes.

Papel del PPAR- γ en el control de la glucemia

Actualmente se conoce que la activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- γ) (**cap. 7**, Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos) tiene efectos positivos sobre la homeostasis de la glucosa. La activación del PPAR- γ se produce por la unión de ligandos naturales o sintéticos. Entre los naturales se encuentran los ácidos grasos y sus derivados y entre los sintéticos se encuentran las tiazolidindionas, que son utilizadas como antidiabéticos al incrementar la sensibilidad a la insulina.

El mecanismo mediante el que la activación de PPAR- γ incrementa la sensibilidad a la insulina incluye la regulación de la expresión de genes del metabolismo lipídico (**cap. 11**, Regulación de la expresión génica mediada por lípidos, **tomo II**). PPAR- γ se expresa intensamente en tejido adiposo. Como consecuencia de su activación en este tejido, se promueve la expresión de genes implicados en la captación y el almacenamiento de ácidos grasos libres en el adipocito. Así, se induce la expresión de la proteína de unión a ácidos grasos ap2, la lipoproteína lipasa y la acil-CoA sintasa, a la vez que se reprime la expresión de genes implicados en la lipólisis como el receptor β_3 -adrenérgico, la leptina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Por el contrario, la activación de PPAR- γ en músculo, hígado, células β del páncreas y arterias induce la salida de grasa. Los depósitos de grasa en estos tejidos dan lugar a la aparición de hígado graso/cirrosis, defectos en la producción de insulina o enfermedades coronarias. La activación de PPAR- γ en estos tejidos provoca la redistribución de grasa e induce su exportación y almacenamiento en el tejido adiposo, donde es menos perjudicial metabólicamente.

Como consecuencia de la inducción del almacenamiento de ácidos grasos en tejido adiposo descrita, disminuye la disponibilidad de éstos para el músculo, lo que provoca un incremento del metabolismo muscular de la glucosa. Así, la activación de PPAR- γ incrementa la sensibilidad a la insulina, induciendo la expresión de GLUT-4 y, por lo tanto, su absorción, y la síntesis de glucógeno.

En cuanto a la función de las células β del páncreas, el PPAR- γ incrementa la sensibilidad a glucosa, entre otros mecanismos, mediante la inducción de la expresión de GLUT-2, glucoquinasa y Pdx, genes implicados en la captación de glucosa y en la maduración de las células β del páncreas. Por otra parte, se ha descrito que defectos en la señalización

zación de la vía IRS-1/PI3 quinasa disminuyen la secreción de insulina y que activadores de PPAR- γ corrigen este efecto.

El TNF- α reduce la captación de glucosa estimulada por insulina y se encuentra incrementado en individuos obesos y con resistencia a la insulina. La expresión del TNF- α es inhibida por la activación del PPAR- γ en los adipocitos, por lo que éste podría ser un buen mecanismo para mejorar el control glucémico. Asimismo, el PPAR- γ parece proteger a las células β del páncreas de la acumulación de triacilglicérols que se asocian a menudo con la diabetes tipo 2 y, de esta forma, mejora la función de estas células.

Todos estos hechos son muy interesantes para explicar la razón por la que los PPAR- γ pueden ser un punto importante de actuación para mejorar el consumo de glucosa por el músculo, al dirigir los ácidos grasos al tejido adiposo y evitar así su interferencia en el consumo de glucosa. Sin embargo, esto debe ser invertido en el ayuno, en el cual lo que se necesita es que no se utilice glucosa por el músculo y que se usen los ácidos grasos, como combustible alternativo.

RELACIONES METABÓLICAS TISULARES EN DISTINTAS SITUACIONES

Para tratar de conocer las relaciones entre los diferentes tejidos hay que considerarlos en distintas situaciones fisiológicas: en el estado de nutrición adecuada, en el ayuno en sus distintas etapas y en la realimentación.

El ayuno es una situación metabólica de interés, en tanto se utiliza para el tratamiento de algunos casos de obesidad y alguna de sus peculiaridades metabólicas son semejantes a las que se producen en situaciones de desnutrición, ampliamente extendida en muchas zonas del mundo.

La mayoría de los datos obtenidos sobre el ayuno prolongado proceden de pacientes obesos voluntarios sometidos a un ayuno terapéutico. Hay que indicar que las reservas energéticas en un hombre de 1,70 m de altura y 70 kg de peso son: triacilglicérols ($\approx$ 10-15 kg), proteínas ($\approx$ 2 kg) y glucógeno ($\leq$ 450 g), lo que en principio le permitiría permanecer en ayunas hasta 3 meses. Sin embargo, la mayor parte de la reserva energética se encuentra como triacilglicérols y no todos los tejidos pueden utilizar los ácidos grasos como combustibles.

Se pueden distinguir dos tipos de órganos en los mamíferos, los que pueden utilizar ácidos grasos y los que, como el cerebro y los hematíes, no pueden utilizar ácidos grasos y tienen que utilizar glucosa como sustrato energético. Por lo tanto, el organismo debe suministrar siempre de forma simultánea ácidos grasos y glucosa. Los triacilglicérols del tejido adiposo proporcionan ácidos grasos y glicerol, que se transforma en glucosa en el hígado. El glucógeno hepático se degrada hasta glucosa. Las proteínas se hidrolizan para producir aminoácidos, cuyo esqueleto carbonado se convierte en glucosa en un 60 %. Los aminoácidos se oxidan en un 40 % y su nitrógeno se convierte en urea.

En el ayuno, la glucosa se convierte en el sustrato más valorado, y prácticamente todas las adaptaciones metabólicas van encaminadas a proporcionar glucosa a las células que no pueden utilizar otros combustibles y a evitar su utilización por las que pueden utilizar otros combustibles alternativos.

Para estudiar las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en el organismo humano pueden considerarse varios períodos: posprandial, postabsortivo, ayuno temprano, ayuno prolongado y realimentación.

En el período posprandial la glucosa es de origen exógeno, procede de la dieta. En el postabsortivo la glucosa sanguínea procede de la degradación del glucógeno hepático y cuando éste se va agotando se recurre a la gluconeogénesis a partir de lactato, glicerol y alanina.

En el ayuno temprano la gluconeogénesis hepática es suplementada por la biosíntesis de cuerpos cetónicos, que son utilizados por el cerebro y otros tejidos, y también se realiza la gluconeogénesis a partir de glutamina en el riñón.

Por último, en el ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos se convierten en el sustrato preferente del cerebro y esta etapa termina con la realimentación o con la muerte, al agotarse las reservas lipídicas en el tejido adiposo y producirse una etapa de degradación proteica muy rápida.

Período posprandial

Los productos finales de la digestión de los nutrientes son absorbidos por el intestino. La glucosa y los otros monosacáridos procedentes de la digestión de los hidratos de carbono irán por vena porta al hígado. Asimismo, los aminoácidos procedentes de las proteínas de la dieta, aunque son en parte, metabolizados en el intestino, pasan también por vena porta al hígado. Por el contrario, los lípidos de la dieta siguen una ruta diferente: se convierten en quilomicrones en el intestino y son transportados por vía linfática hasta llegar a la circulación sanguínea por el conducto torácico (**Fig. 35-8**).

Destino de la glucosa

En este período posprandial la glucosa llega al hígado y, como su concentración está elevada, entra a través de su transportador GLUT-2 y se fosforila por la glucoquinasa. La glucosa fosforilada puede seguir varias vías: *a*) almacenarse en forma de glucógeno; *b*) convertirse en acetyl-CoA, que a su vez puede oxidarse para obtener energía o servir de sustrato para la biosíntesis de ácidos grasos; *c*) seguir la vía de las pentosas-fosfato para suministrar poder reductor para reacciones de biosíntesis, en especial la de ácidos grasos. Una gran proporción de la glucosa que llega al hígado pasa a la circulación sistémica para ser distribuida a los distintos tejidos, algunos de los cuales la utilizan como combustible exclusivo. En el músculo la glucosa se almacena en forma de glucógeno o se degrada. Algunos otros tejidos sólo degradan la glucosa hasta lactato y éste se libera a la sangre, de la que es retirado por el hígado para ser utilizado como fuente de carbono para gluconeogénesis o para la síntesis lipídica.

Hasta hace unos años se consideraba que los procesos de glucólisis y gluconeogénesis y los de biosíntesis y degradación de glucógeno estaban siempre o bien funcionando completamente o bien no funcionaban. Actualmente se considera que estos procesos son operativos al mismo tiempo y que en función de la situación nutricional la reacción se desplaza hacia un proceso o hacia el otro, funcionando como ciclos de sustrato.

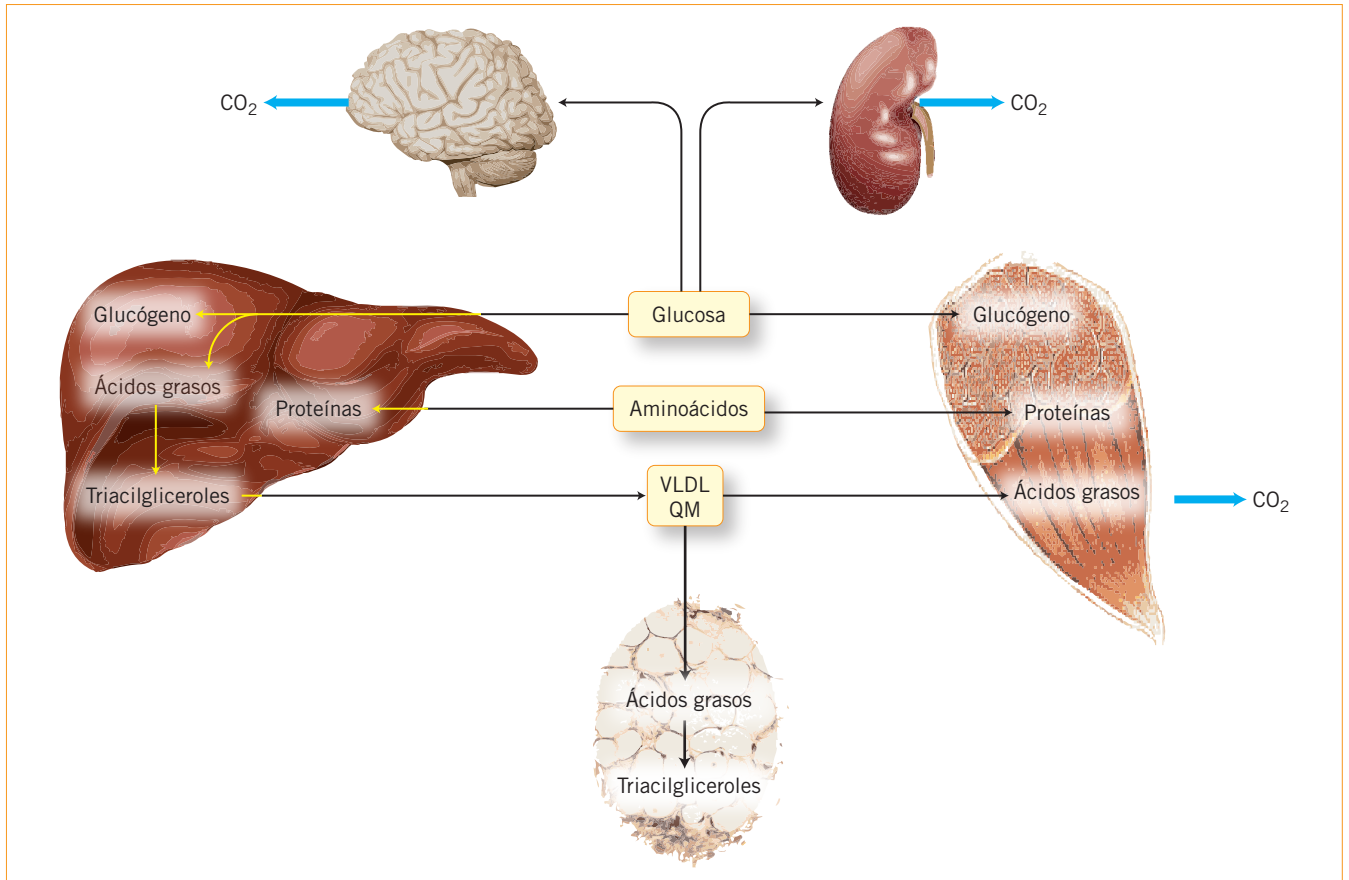


Figura 35-8. Relaciones intertisulares en el estado posprandial. QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Destino de los aminoácidos

Algunos de los aminoácidos, procedentes de las proteínas de la dieta, son metabolizados en el intestino, que los utiliza como combustibles: aspartato, glutamato, asparragina y glutamina son convertidos, en especial, a alanina. Los aminoácidos llegan al hígado por vena porta y allí son utilizados en parte para la biosíntesis de proteínas, tanto hepáticas como plasmáticas, y de otras biomoléculas. El resto de los aminoácidos salen a la circulación sistémica y llegan a los tejidos periféricos donde son utilizados para la biosíntesis de proteínas u otras moléculas específicas (**caps. 8**, Síntesis, degradación y recambio de las proteínas, **tomo II**, y **9**, Metabolismo de los aminoácidos).

Como no existe almacén de proteínas en el organismo humano, cuando los aminoácidos se consumen en exceso, sobre todo los no esenciales, son degradados principalmente por el hígado. El esqueleto carbonado de estos aminoácidos es utilizado principalmente para la biosíntesis de lípidos o para la obtención de energía. Los aminoácidos de cadena ramificada se degradan en el tejido adiposo para la obtención de lípidos y, en el músculo, para la obtención de energía.

Las enzimas degradativas hepáticas tienen K_m altas para sus sustratos aminoácidos y algunas se inducen por una dieta rica en proteínas, cuando la llegada de aminoácidos al hígado por vena porta es muy elevada. Por el contrario, las enzimas encargadas de llevar a cabo la activación de los ami-

noácidos para la síntesis proteica tienen K_m muy bajas. Las características cinéticas de ambos tipos de enzimas aseguran que, en primer lugar, los aminoácidos sean utilizados con fines biosintéticos y sólo cuando éstos están cubiertos sean degradados.

Destino de los lípidos

Los lípidos de la dieta absorbidos en el intestino se convierten en quilomicrones, que salen del enterocito por vía linfática y llegan a la circulación sanguínea por el conducto torácico.

El hígado, durante este período, sintetiza lípidos a partir de glucosa y los convierte en VLDL, que salen a la circulación sanguínea. Los quilomicrones y las VLDL son utilizados tanto por las células del tejido adiposo como por las musculares, gracias a la actuación de la lipoproteína lipasa. En el músculo los ácidos grasos se almacenan en parte, o se utilizan directamente como combustibles. Los adipocitos captan ácidos grasos de estas lipoproteínas y posteriormente los utilizan para esterificar al glicerol-fosfato, obtenido de la degradación de glucosa, y producir triacilglicerol que se almacenan.

El tejido adiposo cumple su función de reserva de energía almacenando triacilglicerol y movilizándolos como fuente de energía en el ayuno, permitiendo la homeostasis y la supervivencia.

Período postabsortivo (ayuno nocturno)

El período postabsortivo puede ser considerado como el que corresponde al ayuno nocturno. Todo el contenido de la anterior comida ha sido absorbido y el intestino delgado está vacío.

La glucosa es principalmente consumida por el cerebro, pero algunos otros tejidos –como el músculo esquelético– todavía obtienen una cantidad importante de su energía de la degradación de glucosa, aunque este consumo disminuye progresivamente. Los ácidos grasos comienzan a ser movilizados del tejido adiposo para suministrar energía al músculo en una gran proporción y el contenido de ácidos grasos plasmáticos se incrementa (Fig. 35-9).

Las concentraciones de glucosa y de insulina disminuyen en el período postabsortivo hasta niveles que dan lugar a la inhibición de la glucógeno sintasa y la activación de la fosforilasa. De esta forma, el glucógeno hepático se degrada para suministrar glucosa a los tejidos periféricos. Desde el amanecer la gluconeogénesis hepática adquiere una gran importancia en la liberación de glucosa, siendo su fuente más importante a las 24 horas de ayuno.

La primera señal en el ayuno parece ser la bajada del nivel de insulina que, junto con la presencia de concentraciones normales o incluso elevadas de glucagón, modifican la relación insulina/glucagón y desencadenan la glucogenólisis e incluso la gluconeogénesis. La disminución del nivel de insulina permite también la proteólisis en el músculo esquelético, que libera aminoácidos, principalmente glutamina y

alanina. La alanina va directamente al hígado, donde es utilizada como sustrato gluconeogénico y su nitrógeno se excreta como urea.

Ayuno temprano (1 a 3 días de ayuno)

Durante la primera parte del ayuno (los 2 primeros días) son muy importantes los incrementos en la concentración de glucagón, hormona de crecimiento y glucocorticoides. Las reservas hepáticas de glucógeno, sin embargo, suministran sólo glucosa para un corto espacio de tiempo.

Cuando el glucógeno hepático se agota, lo que sucede hacia las 24 horas de ayuno, la gluconeogénesis se convierte en el único mecanismo para producir glucosa en el hígado. La gluconeogénesis hepática, y en algún grado la renal, desempeñan durante el ayuno un papel importante en el mantenimiento de la glucosa sanguínea, cuyo nivel llega a ser crítico entre las 18 y las 24 horas. A los 2 o 3 días de ayuno, el cerebro vive principalmente de la glucosa producida por el hígado a partir de los aminoácidos procedentes de la proteína muscular.

El incremento de glucocorticoides y el descenso de insulina son muy importantes para acelerar la degradación de las proteínas corporales. La excreción de nitrógeno urinario en el estado bien nutrido está en función del nitrógeno consumido, siempre que el individuo esté en equilibrio de nitrógeno. Sin embargo, cuando se inicia la restricción calórica, la excreción de nitrógeno cae en 1 o 2 días. No obstante, cuando el organismo comienza a depender de la gluconeogénesis

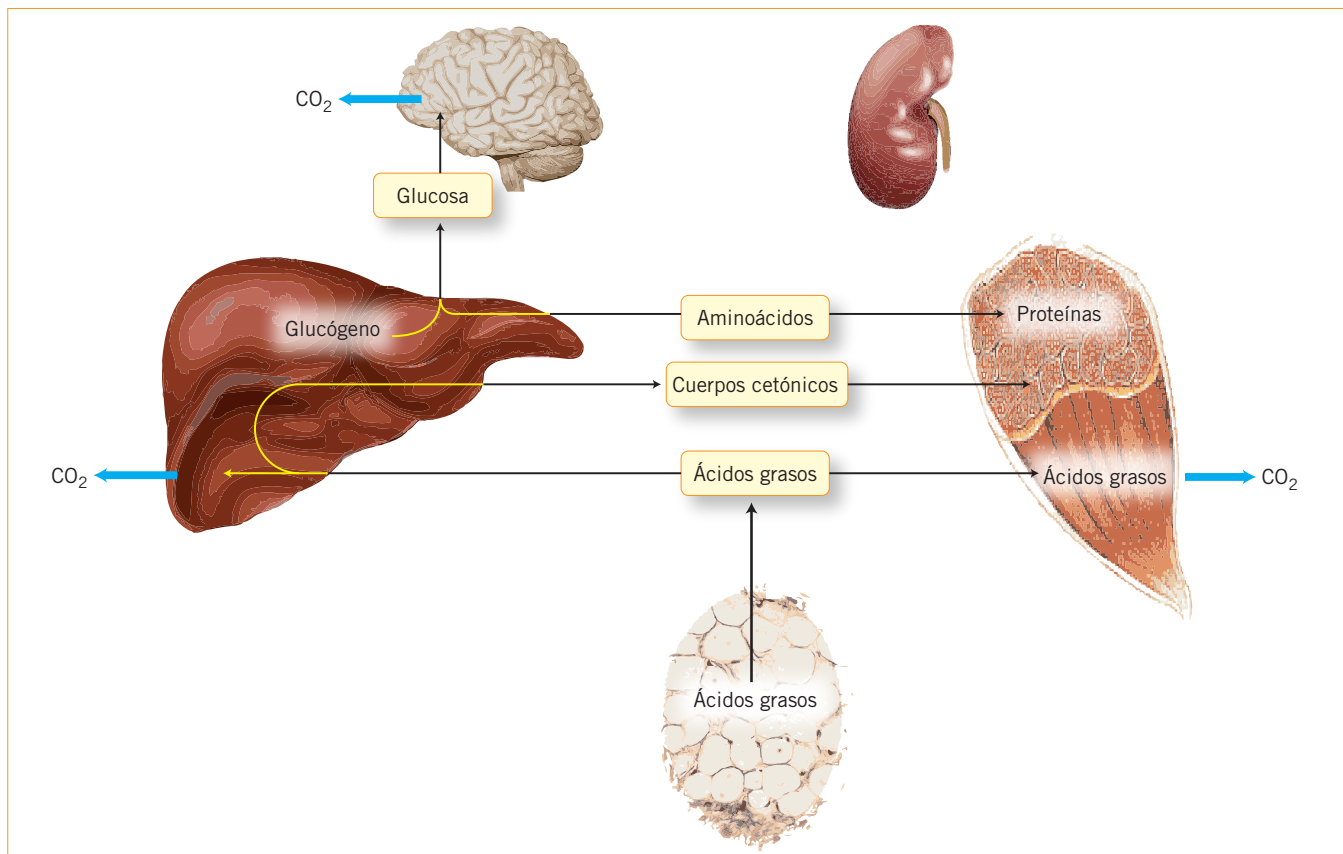


Figura 35-9. Relaciones intertisulares en el estado postabsortivo.

a partir de los aminoácidos de la proteína muscular como fuente principal de glucosa para el cerebro, la excreción del nitrógeno urinario puede incrementarse nuevamente. Al llegar a la nueva fase del ayuno, en la que el consumo de glucosa por el cerebro es desplazado por el consumo de cuerpos cetónicos, la excreción del nitrógeno urinario vuelve a disminuir.

En el ayuno temprano, gran parte de la glutamina, liberada por el músculo, es oxidada por el enterocito para la obtención de energía y convertida en alanina, que será posteriormente utilizada en el hígado como sustrato gluconeogénico. También la glutamina se utiliza como combustible energético por los linfocitos y el producto final nitrogenado que se vierte a la sangre es el aspartato, en lugar de la alanina.

Cuando el ayuno se prolonga, la degradación de la glutamina en la corteza renal se incrementa para suministrar NH_3 para la excreción de H^+ asociada a las altas concentraciones de cuerpos cetónicos. Al mismo tiempo, su esqueleto carbonado es utilizado como sustrato gluconeogénico. En el ayuno tardío, una proporción importante de la glucosa corporal procede de los riñones.

El nivel de aminoácidos de cadena ramificada se eleva en el plasma a pesar de que los aminoácidos son preferentemente metabolizados en el músculo. Dado que los aminoácidos ramificados, valina, leucina e isoleucina, no se acumulan dentro de la célula muscular, sus niveles en el plasma están relacionados con su concentración intracelular, que a veces puede doblarse como si se hubiesen ingerido proteínas. En todas las situaciones metabólicas la velocidad de excreción de nitrógeno en la orina es proporcional al nivel de aminoácidos ramificados en la circulación, lo que implica que su catabolismo en el músculo está regulado principalmente por sus niveles en las células y en la sangre.

Hacia el segundo o tercer día de ayuno, las proteínas corporales no pueden continuar suministrando sustratos, porque el cuerpo podría perder proteínas esenciales. Las proteínas musculares no proporcionan nada más que 4 kg, aproximadamente, de proteínas para la gluconeogénesis y en condiciones extremas puede obtenerse 1 kg más, procedente de otros tejidos. Ésta es una cantidad insuficiente para suministrar toda la glucosa que se requiere por el cerebro y se debe disponer de otros sustratos gluconeogénicos. Uno de ellos es el glicerol derivado de la lipólisis de los triacilglicérols en el tejido adiposo. Si se degradan 180-200 g de triacilglicérols diariamente para suplir los requerimientos energéticos, al menos 18-20 g se podrían utilizar para la biosíntesis de glucosa en el hígado y, en menor proporción, en la corteza renal.

Otras fuentes no glucídicas de glucosa son el lactato y el piruvato procedentes del glucógeno muscular. El glucógeno muscular es utilizado en el ejercicio muscular violento, pero en el ayuno se ha observado que, aun cuando no se haga ejercicio, disminuye el glucógeno muscular.

La regulación precisa de estos procesos se evidencia por la estabilidad de la glucemia, la que se mantiene entre 3,5 y 4,0 mM a los 2 o 3 días del ayuno total y permanece en esos niveles todo el período de ayuno hasta la muerte, cuando cae bruscamente, como se ha demostrado en animales de experimentación (Fig. 35-10).

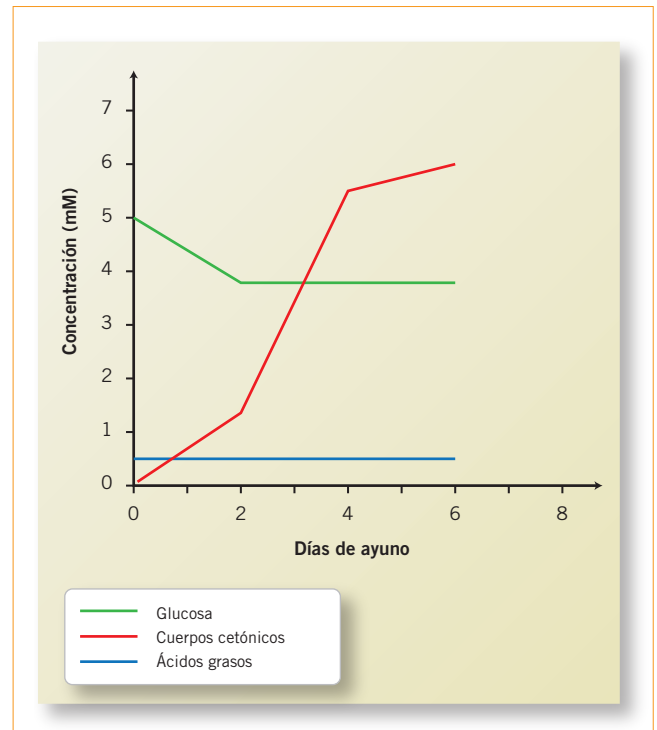


Figura 35-10. Concentración de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos en los primeros días de ayuno.

El incremento en el nivel de glucagón que se produce en el ayuno conduce a la lipólisis del tejido adiposo, que produce la liberación de ácidos grasos libres al plasma. La utilización de ácidos grasos no está tan bien regulada por retroinhibición por ATP como el metabolismo de la glucosa, por lo que una concentración de ácidos grasos libres elevada incrementa la velocidad de su oxidación (Fig. 35-10).

En el músculo la oxidación de los ácidos grasos conduce a la disminución de la utilización de glucosa, al inhibir la fosfofructoquinasa 1 y también la piruvato deshidrogenasa, como ya se indicó anteriormente (v. Músculo esquelético, antes). El resultado neto es que este tejido deja de captar y utilizar glucosa y obtiene casi toda la energía que necesita de la oxidación de ácidos grasos libres. En consecuencia, la cantidad limitada de glucosa que hay en el organismo es reservada para aquellos tejidos que son absolutamente dependientes de ella, especialmente el cerebro. Los ácidos grasos libres no pueden ser transportados a través de la barrera hematoencefálica. El glicerol liberado por la lipólisis en el tejido adiposo es transportado hasta el hígado y convertido en glucosa.

En el estado de ayuno temprano, la mayoría de los ácidos grasos libres usados en el hígado se oxidan o se reexportan como VLDL. Sin embargo, al continuar el ayuno, la oxidación de ácidos grasos libres cambia progresivamente (como resultado de un incremento en la relación glucagón/insulina) desde su oxidación completa o su esterificación e incorporación a VLDL hasta la producción de cuerpos cetónicos, β -hidroxibutirato y acetoacetato. En el hígado la degradación de los ácidos grasos procedentes del tejido adiposo origina una gran cantidad de poder reductor como NADH y FADH_2 , lo que equivale a una gran cantidad de ATP, y acetyl-CoA. El

oxalacetato se deriva hacia la gluconeogénesis en lugar de utilizarse en la condensación con acetyl-CoA e iniciar el ciclo de Krebs. Este acetyl-CoA se dirige en estas condiciones hacia la formación de cuerpos cetónicos que serán enviados a la circulación para ser utilizados por los tejidos periféricos, especialmente los músculos esquelético y cardíaco. La producción de cuerpos cetónicos por el hígado llega a ser tan grande que después de varios días de ayuno se convierten en el combustible de mayor concentración en sangre (**Fig. 35-11**).

Los cuerpos cetónicos son también oxidados por el músculo, por lo cual se ahorra glucosa mediante el mismo mecanismo que funciona con la oxidación de ácidos grasos. Además, los cuerpos cetónicos son utilizados con preferencia a los ácidos grasos libres y su contribución a la obtención de energía pasa de ser un 10 % en el ayuno nocturno al 50-80 % a los 3-7 días de ayuno. Frente a los ácidos grasos libres, los cuerpos cetónicos presentan las siguientes ventajas: no deben ser transportados unidos a albúmina, son solubles en agua y por ello pueden atravesar la barrera hematoencefálica, y pueden ser utilizados para la obtención de ATP en el cerebro.

De esta forma, los cuerpos cetónicos suministran hasta el 10-20 % de la energía que requiere el cerebro y, si el ayuno se prolonga varias semanas, este porcentaje puede incluso incrementarse. Como consecuencia de la utilización incrementada de cuerpos cetónicos por el cerebro, sus necesidades de glucosa disminuyen desde 100 g/día en condiciones de buena alimentación y al comienzo del ayuno hasta 40 g/día después de

varias semanas de ayuno. Por alguna razón desconocida, el cerebro necesita siempre cierta cantidad de glucosa en todo momento.

Es por lo tanto evidente que los ácidos grasos movilizados desde los depósitos del tejido adiposo por la acción de la lipasa sensible a hormonas son la principal fuente de energía en el ayuno. Para poder sobrevivir en el ayuno, es importante adaptar el metabolismo a esta situación. La adaptación implica modificaciones que afectan la expresión génica y la actividad de ciertas proteínas y enzimas del metabolismo energético en tejidos periféricos, especialmente la lipasa sensible a hormonas, la lipoproteína lipasa y las proteínas desacoplantes (UCP).

Lipasa sensible a hormonas

La lipasa sensible a hormonas del tejido adiposo es la enzima más importante en la ruta lipolítica que es activada por fosforilación por la proteína quinasa A como consecuencia de la estimulación β -adrenérgica. Se sabe poco sobre la regulación de los niveles de mRNA de esta enzima, pero hay evidencia de que el ayuno prolongado conduce a un incremento en los niveles de mRNA de la lipasa sensible a hormonas en adipocitos y en tejido adiposo humanos.

Existen evidencias de que el ayuno eleva los niveles de mRNA de la lipasa sensible a hormonas no sólo en el tejido adiposo sino también en el músculo esquelético de cerdo.

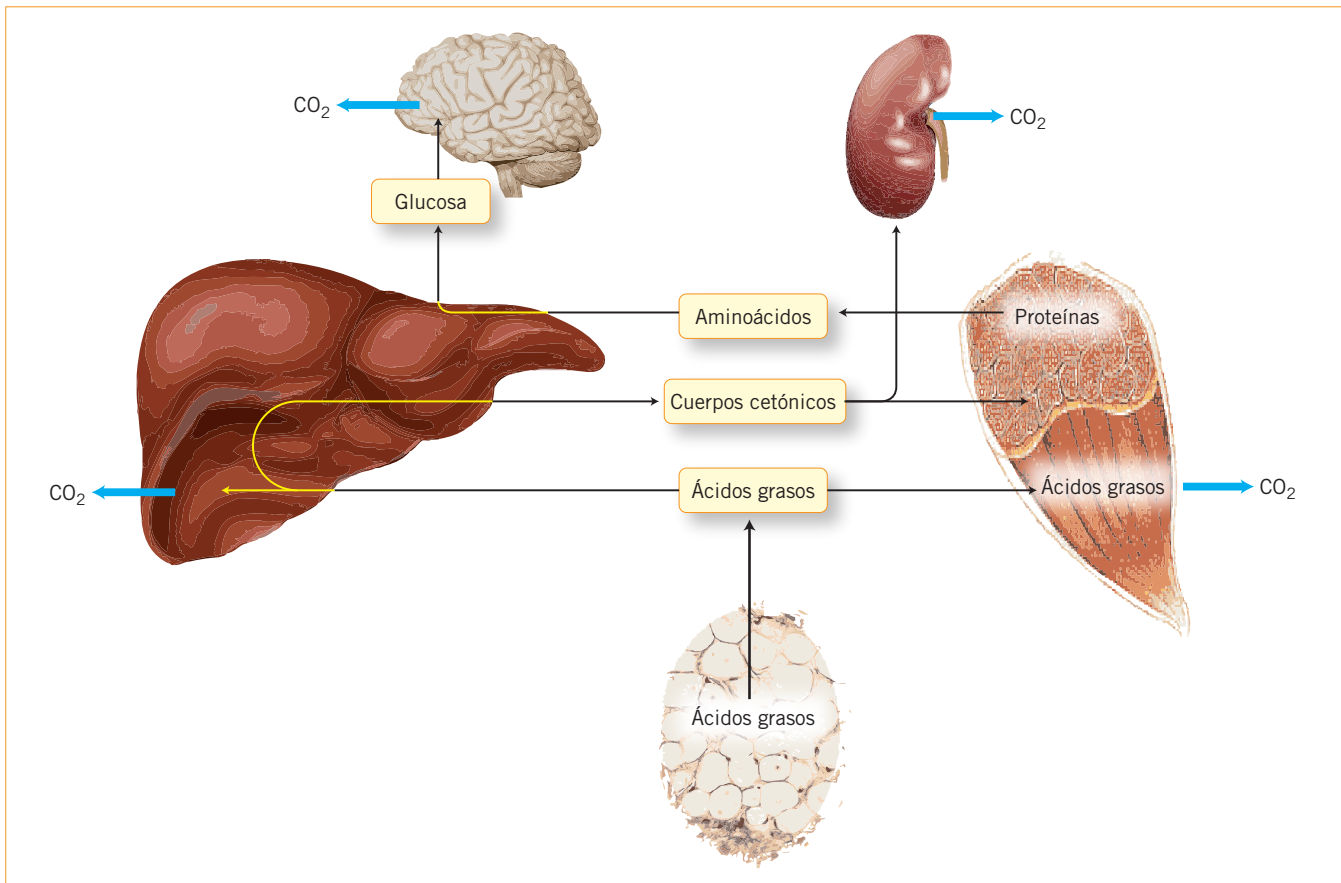


Figura 35-11. Relaciones intertisulares en el ayuno temprano.

El músculo esquelético puede desempeñar un importante papel porque, aunque los adipocitos residen dentro del músculo y probablemente contribuyan a este incremento de la señal lipasa sensible a hormonas, parece improbable que ésta sea la única explicación.

Además, se ha demostrado que la expresión de la lipasa sensible a hormonas se produce en cultivos primarios de células musculares y recientemente se ha puesto de manifiesto que en las células musculares existe una reserva de triacilglicérols que se degradan al activarse la enzima por las catecolaminas y la contracción muscular. En el músculo, la enzima es activada por la adrenalina a través de la proteína quinasa A y también por la contracción vía proteína quinasa C y ERK.

Lipoproteína lipasa

Otra de las enzimas que tiene un papel importante tanto en el metabolismo de las lipoproteínas como en el metabolismo energético es la lipoproteína lipasa. En efecto, la actividad de esta enzima controla el flujo de ácidos grasos libres hacia diferentes tejidos. Esta enzima muestra una regulación específica para el tejido, que puede explicar cómo los lípidos pueden repartirse entre el almacenamiento y la obtención de energía.

La lipoproteína lipasa en el tejido adiposo es alta durante la comida y en el período posprandial, pero está disminuida durante el ayuno, probablemente para dirigir el flujo de ácidos grasos libres hacia los tejidos que requieren energía. También los ácidos grasos libres y una larga lista de hormonas que afectan el flujo de ácidos grasos libres regulan la lipoproteína lipasa de una forma específica para el tejido.

Efectivamente, se ha descrito que la lipoproteína lipasa del tejido adiposo de ratas disminuye su actividad en el ayuno, mientras que aumenta la del músculo esquelético. Además, se ha demostrado que la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo está disminuida después de un ayuno de 3 días, con un descenso en su expresión importante tanto a nivel de mRNA como de proteína.

La regulación de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo durante el ayuno es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis de los triacilglicérols. Se ha demostrado que el descenso en la lipoproteína lipasa se puede deber tanto a mecanismos pretransduccionales como postransduccionales. Como ya se ha indicado (v. Papel del PPAR- γ en el control de la glucemia, antes), se ha demostrado que el PPAR- γ y el C/EBP- α controlan la expresión de la lipoproteína lipasa y que existe un elemento de respuesta a PPAR- γ en su gen en el adipocito. El descenso apreciado del transcrito de la lipoproteína lipasa en el ayuno puede deberse a la disminución del PPAR- γ y del C/EBP- α .

Además del descenso del transcrito de la lipoproteína lipasa, hay descensos significativos en los niveles de expresión de otros genes implicados en el metabolismo energético de los adipocitos tales como los de la ácido graso sintasa, el GLUT-4, la leptina y la aP2. Estos cambios parecen involucrar adaptaciones que están dirigidas a ajustar el reparto de energía para conservarla y poder enfrentarse así a la privación de alimento como mecanismo de supervivencia.

Proteínas desacoplantes

Las proteínas desacoplantes (UCP) son transportadores de protones localizados en la membrana interna de la mitocondria que disipan el gradiente de protones en forma de calor y parecen desempeñar un papel importante en las adaptaciones metabólicas, lo que ha sido demostrado en roedores.

En los últimos años se han identificado la UCP-1, expresada de forma exclusiva en los tejidos adiposo marrón y beige, la UCP-2, proteína expresada en múltiples tejidos, y la UCP-3, proteína expresada sobre todo en el músculo (**caps. 6 y 12**, Regulación del balance energético y de la composición corporal). Se ha propuesto que estas proteínas puedan participar en el control del gasto energético en diversos tipos celulares y en tejidos. Al respecto, se ha descrito que tanto la UCP-1 como la UCP-3 aumentan la tasa de respiración desacoplada cuando se sobreexpresan en cultivos celulares, y que la sobreexpresión de UCP-3 en el músculo esquelético de ratones transgénicos protege contra el desarrollo de la obesidad. Asimismo, la exposición de animales al frío, situación que se caracteriza por un incremento en el gasto energético, conduce al aumento en la expresión de UCP-3 en el músculo.

A la luz de que la función original de las UCP es solamente la producción de calor, el incremento en la expresión de UCP-2 y/o UCP-3 en el ayuno representa una interesante paradoja, ya que en el ayuno se requiere la conservación de energía más que un incremento en la producción de calor. Esta paradoja ha llevado a pensar que las UCP, y en especial la UCP-3, tienen otros papeles aparte del de la termogénesis.

En efecto, se ha demostrado que la expresión de UCP-3 está incrementada en el músculo esquelético en situaciones en las que los ácidos grasos libres están elevados en el plasma. Estos hechos se han puesto de manifiesto en cerdos sometidos a ayuno prolongado y también en músculo esquelético humano en el que se ha tratado de emular la situación del ayuno administrando una infusión de ácidos grasos libres. Asimismo, usando cultivos primarios de células musculares humanas, el tratamiento crónico con una mezcla de ácidos grasos incrementa tres veces el nivel de mRNA de UCP-3, pero no el de UCP-2.

Varias líneas de evidencia sugieren que los ácidos grasos libres ejercen este efecto a través de los PPAR (**cap. 9**, Regulación de la expresión génica en organismos eucariotas, **tomo II**), ya que son ligandos para estos factores de transcripción nucleares. En primer lugar, recientemente se ha identificado un elemento de respuesta a PPAR en el promotor de la UCP-3. En segundo lugar, se ha demostrado un incremento en la expresión del gen de UCP-3 con fibratos que activan a PPAR- α y con tiazolidindionas que activan a PPAR- γ . También se ha demostrado que la infusión de lípidos incrementa el nivel de mRNA de PPAR- γ en el tejido adiposo subcutáneo en seres humanos y en el músculo esquelético de rata. Los PPAR constituyen un mecanismo de control fino del metabolismo de ácidos grasos, ya que al interactuar como heterodímero con la secuencia PPRE de muchos genes implicados en el metabolismo lipídico activan su transcripción.

Sin embargo, no sólo los PPAR están implicados en la regulación de genes del metabolismo lipídico, sino que los

lípidos regulan la actividad de los PPAR. Se ha indicado que miocitos humanos, tratados con ácidos grasos libres, incrementan diez veces el nivel de mRNA de PPAR- γ , lo que sugiere que éste podría estar implicado en la sobreexpresión del gen de UCP-3. No está claro, sin embargo, cuál de los PPAR media esta regulación, y es posible que ésta sea controlada por diferentes PPAR, con distintas especificidades tisulares y de especie.

La UCP-3 puede desempeñar un papel importante en el metabolismo y/o el transporte de los ácidos grasos, facilitando su oxidación o promoviendo la salida de los ácidos grasos libres de la mitocondria para evitar su acumulación. Se ha descrito que la función de la UCP-3 es la de exportar aniones de ácidos grasos fuera de la matriz mitocondrial; estos aniones de ácidos grasos proceden de la hidrólisis de los acil-CoA por una tiolesterasa mitocondrial. Los ácidos grasos se intercambian con protones (mostrando así su papel desacoplante) y evitan, además, su acumulación en la matriz mitocondrial.

Además, la UCP-3 puede impedir los efectos tóxicos de un metabolismo excesivo de lípidos. Una cantidad excesiva de ácidos grasos libres en el músculo esquelético incrementa su captación y posterior β -oxidación, lo cual aumenta la relación ATP/ADP. Un descenso del ADP puede limitar la β -oxidación y conduce, además, al estado reducido de la cadena respiratoria, lo que a su vez puede llevar a la producción de especies reactivas de oxígeno tóxicas. Por lo tanto, la UCP-3 puede ser considerada como un tampón electroquímico cuya regulación positiva puede contribuir a mantener una adecuada relación ATP/ADP a través de un desacoplamiento suave en la mitocondria.

Es posible que exista una regulación coordinada de la lipasa sensible a hormonas y de la UCP-3 en músculo esquelético y también parece posible que los ácidos grasos liberados por la actividad lipasa sensible a hormonas dentro del músculo contribuyan a la inducción de la expresión de UCP-3.

En cerdos parece existir una evidencia clara de que la expresión incrementada de UCP-3 en el músculo esquelético es una de las adaptaciones metabólicas. También se produce un incremento del mRNA de la lipasa sensible a hormonas y un descenso de la lipoproteína lipasa en respuesta al ayuno en tejido adiposo y en el músculo esquelético. Es probable que durante el ayuno la UCP-3 facilite la utilización de ácidos grasos como combustibles, posiblemente protegiendo frente a cambios desfavorables en la relación ATP/ADP que podría derivarse de la oxidación excesiva de ácidos grasos.

Ayuno prolongado (a partir del cuarto día)

En el ayuno prolongado las concentraciones sanguíneas de cuerpos cetónicos que en condiciones normales son prácticamente indetectables, incluso con métodos enzimáticos, se elevan y permanecen constantes hasta alrededor de 8 mM. Este aumento de hasta 10 veces durante el período comprendido entre los 2 y los 24 días, a pesar de que sólo hay una elevación muy pequeña de ácidos grasos y de que la glucosa permanece prácticamente constante, no se debe al aumento de producción por el hígado. Este incremento puede deberse a una reducción gradual de su utilización por el músculo y a un aumento de su velocidad de reabsorción glo-

merular por el riñón. El músculo capta en el tercer día de ayuno suficientes cuerpos cetónicos para cubrir el 50 % de sus necesidades energéticas y sólo el 10 % el día 24. Hay una menor utilización por los tejidos periféricos, con la excepción del cerebro (Fig. 35-12).

Este hecho también ha sido demostrado en el ayuno muy prolongado en pacientes obesos. Después de 6 semanas cambia el patrón de utilización de cuerpos cetónicos, de manera que éstos sólo contribuyen a un 10 % de la energía requerida por los músculos esquelético y cardíaco, obteniéndose la energía restante de los ácidos grasos libres. Esto tiende a conservar los cuerpos cetónicos para el cerebro y el riñón, que para entonces son altamente dependientes de ellos. Además la concentración incrementada de cuerpos cetónicos inhibe la proteólisis muscular, posiblemente al inhibir la oxidación de la leucina. Está claramente demostrado que el cerebro al cabo de una semana de ayuno puede obtener sus tres cuartas partes de energía de la oxidación de los cuerpos cetónicos.

Incluso desde la primera semana de ayuno se ha demostrado que la excreción de nitrógeno alcanza un nivel bajo, próximo a 5 g diarios, y que la gluconeogénesis produce alrededor de 74 g de glucosa por día. Unos 39 g derivan del lactato, 19 g de glicerol y 16 g de aminoácidos, principalmente glutamina, en el riñón. Esta disminución en la necesidad de la degradación de la proteína muscular permite que la masa muscular se mantenga y que el ayuno se pueda prolongar más tiempo, hasta que los triacilglicerol del tejido adiposo se agoten.

Durante esta etapa del ayuno se puede producir una disminución del pH sanguíneo debido a la elevación en los niveles de compuestos ácidos tales como los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. En esta situación, la glutamina procedente del músculo participa en el riñón en la regulación del pH eliminando los H^+ como NH_4^+ (sales amónicas) y su esqueleto carbonado se utiliza como sustrato gluconeogénico.

El control endocrino del metabolismo energético en los estados avanzados de ayuno es bastante complicado. Aunque el glucagón y la insulina son todavía importantes, otras hormonas adquieren un papel prominente. Durante el ayuno prolongado se produce una disminución en el consumo de oxígeno y menor gasto energético. Éste disminuye progresivamente durante el ayuno y se ha demostrado que implica una disminución de la conversión de tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3) y una elevación de la forma inactiva (rT_3). La hormona tiroidea T_3 estimula la degradación de proteínas; el descenso en su concentración en sangre durante el ayuno prolongado puede ayudar a reducir la proteólisis.

Realimentación

Es necesario distinguir si la realimentación se produce tras un ayuno nocturno o tras un ayuno prolongado. La situación de las rutas metabólicas no es la misma y, por lo tanto, tampoco lo es la adaptación a la nueva situación.

Realimentación tras el ayuno nocturno

Después de un ayuno nocturno de unas 12 horas, con un desayuno rico en hidratos de carbono se incrementa la libe-

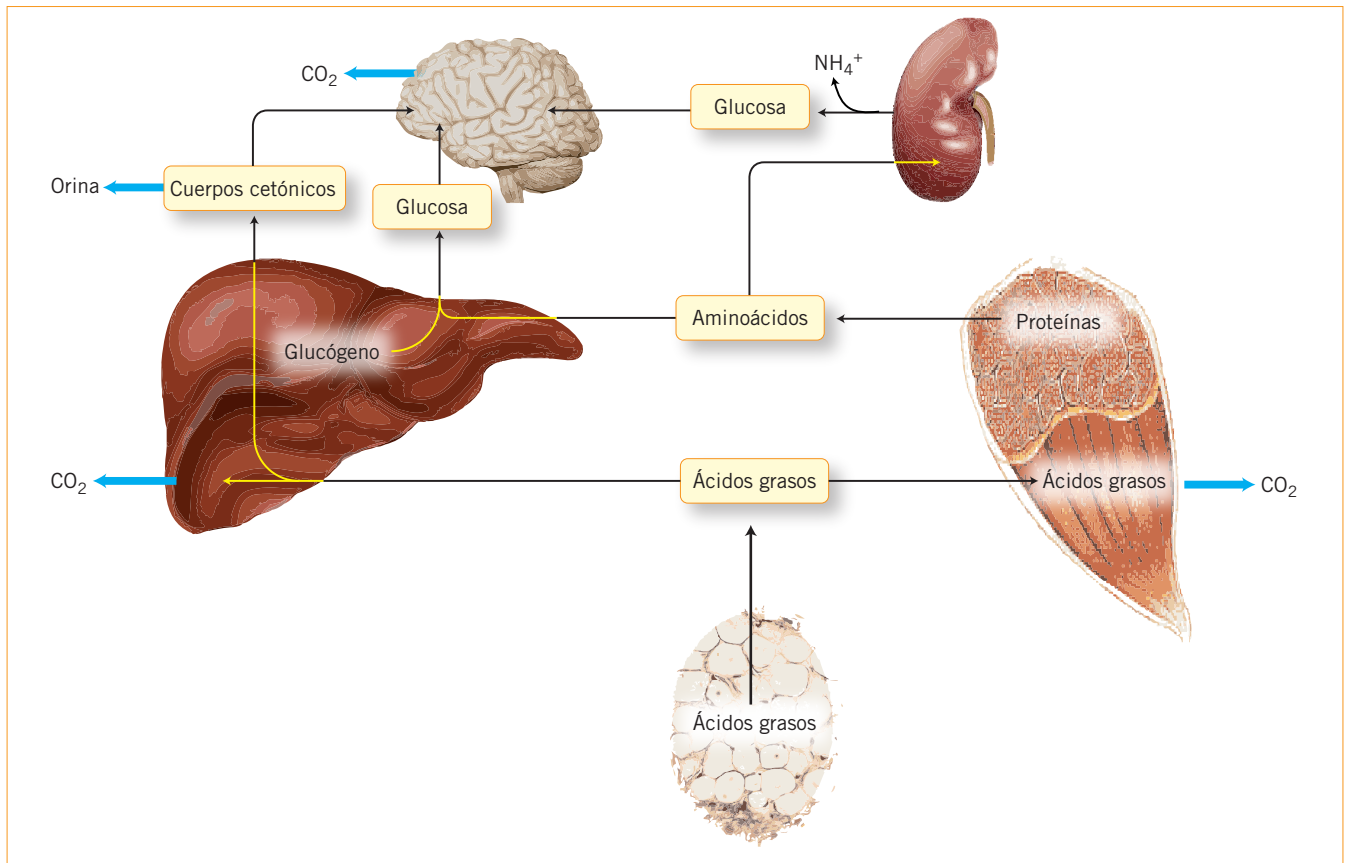


Figura 35-12. Relaciones intertisulares en el ayuno prolongado.

ración de insulina. Esto origina cambios en el organismo para adaptarse a esta nueva situación. Entre los cambios más rápidos del metabolismo tras la ingestión de comida, después del ayuno, destaca la supresión de la movilización de los combustibles endógenos. Se frena la producción de glucosa por el hígado y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo; con ello se preservan los almacenes endógenos de nutrientes, se cambia a la utilización de los nutrientes de la dieta y se almacena su exceso.

La presencia de hidratos de carbono en el duodeno estimula la liberación de hormonas intestinales que hacen que las células β pancreáticas sean más sensibles a la glucosa y que se libere insulina. Así, un pequeño aumento en la concentración de glucosa portal aumenta mucho la secreción de insulina. A pesar de la gran capacidad del hígado para captar glucosa, parte de ella pasa a la circulación sistémica para ser utilizada por la mayoría de los tejidos que consumen glucosa tras una comida rica en hidratos de carbono.

Dentro del hígado, la elevación de la relación insulina/glucagón desactiva la gluconeogénesis y la glucogenólisis y activa la síntesis de glucógeno. Si la concentración de glucosa es muy alta en sangre portal, el hígado podrá almacenarla. La elevación de la concentración de glucosa en la vena porta inhibe a la fosforilasa hepática dado que la hace mejor sustrato de la proteína fosfatasa; de esa forma, se inhibe la glucogenólisis y aumenta la síntesis de glucógeno.

En el músculo esquelético se capta gran cantidad de glucosa porque la insulina activa el GLUT-4 y también las enzi-

mas implicadas en la síntesis de glucógeno y en la glucólisis. Como la lipólisis en tejido adiposo se inhibe, los ácidos grasos descienden en el plasma y su efecto inhibitor sobre el consumo de glucosa disminuye en los tejidos periféricos, lo que facilitará la captación de glucosa.

La liberación de ácidos grasos libres no esterificados del tejido adiposo se suprime por la insulina y se sintetizan triacilglicérols cuando se incrementa el aporte de nutrientes. La supresión de la lipólisis se produce por la desfosforilación de la lipasa sensible a hormonas. La disminución del aporte de ácidos grasos libres al hígado suprime la secreción de VLDL.

Si la comida contiene lípidos, la llegada de éstos a la circulación será más lenta. Los triacilglicérols de la dieta se convierten en quilomicrones en los enterocitos y tras su paso por la linfa salen a la circulación sanguínea por el conducto torácico. La insulina, liberada en repuesta a la comida, incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa del tejido adiposo, por lo que aumenta la captación de ácidos grasos de los quilomicrones por el tejido adiposo; también el músculo esquelético participa en este proceso. Estos ácidos grasos, procedentes de los quilomicrones, esterifican el glicerol-fosfato obtenido a partir de glucosa, produciendo triacilglicérols que se almacenan.

Los aminoácidos procedentes de la dieta son utilizados en parte por los enterocitos, especialmente la glutamina, que lo utilizan como combustible. El resto de los aminoácidos llega al hígado, que retira parte de ellos, y a la circulación sistémi-

ca pasa un conjunto de aminoácidos con un contenido elevado de los ramificados y un bajo contenido de glutamina. Estos aminoácidos son retirados por el músculo para ser oxidados.

La velocidad de la síntesis de proteínas en el músculo está regulada por hormonas y por el ejercicio físico. La insulina, que se encuentra elevada, activa la entrada de los aminoácidos al músculo, en especial los ramificados.

Realimentación tras el ayuno prolongado

Tras un período prolongado de ayuno se produce una alteración grave de las características morfológicas del intestino delgado, así como una alteración de la función digestiva. El ayuno provoca atrofia de las vellosidades intestinales y una reducción drástica de actividades de las enzimas intestinales del borde en cepillo, como sacarasa, maltasa y aminopeptidasas. La atrofia de la mucosa es consecuencia de la falta de sustratos proteicos, mientras que la disminución de las actividades enzimáticas se debe a la falta de sustratos específicos (hidratos de carbono para las oligosacaridasas y proteínas para las aminopeptidasas).

Por ello, es muy importante tener en cuenta esta situación en la realimentación tras un período prolongado de ayuno. En estos casos se debe comenzar con la alimentación por vía parenteral, para regenerar el epitelio intestinal y recuperar la actividad de las enzimas digestivas.

La respuesta metabólica a la realimentación después de un período largo de ayuno es semejante a la del ayuno corto con relación a los lípidos de la dieta. Sin embargo hay diferencias respecto a los hidratos de carbono y los aminoácidos.

Durante el ayuno prolongado hay una reducción muy marcada en la degradación de proteínas musculares y de otros tejidos y en la actividad máxima de las enzimas del metabolismo de aminoácidos en hígado y otros tejidos. Esto ha llevado a plantear cuál debe ser la alimentación razonable en individuos que estén recuperándose de un ayuno prolongado.

Una ingesta rica en proteínas unida a una baja capacidad del metabolismo de aminoácidos podría llevar a un aumento notable de su concentración en sangre y tejidos, haciendo que la velocidad de desaminación exceda a la del ciclo de la urea, con lo que la concentración de amoniaco podría alcanzar niveles tóxicos.



PUNTOS CLAVE

- En este capítulo se ha tratado de dar una visión general del metabolismo de los diferentes tejidos, destacando en cada uno de ellos sus peculiaridades metabólicas así como sus funciones específicas. Se han incluido tanto los que tienen una función importante en la regulación del metabolismo como tejidos que no participan en la regulación y que requieren un aporte continuo de glucosa. En especial, hay que destacar el papel del hígado como órgano central en el control del metabolismo y también el del tejido adiposo y del músculo esquelético.
- En primer lugar se ha abordado el estudio de la regulación de la glucemia por las hormonas: glucagón, adrenalina y glucocorticoides, que son hiperglucemiantes, y por la insulina, que es la única hormona hipoglucemiante.
- Se han analizado las relaciones entre los tejidos en diferentes situaciones metabólicas. En el período posprandial el organismo absorbe los diferentes componentes de la dieta y, de acuerdo con su naturaleza, son distribuidos y utilizados por los distintos tejidos. Los diferentes tejidos los utilizan como combustibles energéticos y si llegan en exceso, en algunos casos, se almacenan. En esta etapa se rellenan las reservas de glucógeno en el hígado y en el músculo esquelético y se almacenan triacilgliceroles en tejido adiposo.
- Durante el ayuno nocturno, se degrada el glucógeno hepático para mantener la glucemia y se comienza a sintetizar glucosa a partir de lactato y alanina procedente del músculo esquelético. Hacia el final de este período comienza la degradación de triacilgliceroles para suministrar ácidos grasos al músculo. Ya en el ayuno temprano, la gluconeogénesis adquiere un papel preponderante, se sigue degradando proteína muscular y se hace más evidente la degradación de triacilgliceroles por el tejido adiposo para liberar ácidos grasos como combustibles para los tejidos periféricos. Así, el músculo esquelético, la corteza renal y el corazón los utilizan de forma considerable y el hígado comienza la síntesis de cuerpos cetónicos.
- En el ayuno prolongado se reduce la velocidad de la degradación de la proteína muscular y de la gluconeogénesis, el cerebro ha pasado a utilizar con preferencia cuerpos cetónicos y ya no se necesita degradar de forma tan activa la proteína muscular. Los demás tejidos frenan el consumo de cuerpos cetónicos, con el fin de preservarlos para el cerebro.
- En la realimentación tras el ayuno nocturno se produce una situación semejante a la posprandial. Sin embargo, en la realimentación tras el ayuno, temprano o prolongado, hay que considerar que en la situación de la que se parte las enzimas están alteradas en su actividad y/o cantidad y es necesario tener precaución para no llegar a producir una situación patológica.

BIBLIOGRAFÍA

BERG JM, TYMOCZKO JL, GATTO GJ JR, STRYER L. Biochemistry, 9ª ed. Nueva York: WH Freeman/McMillan Learning, 2019.
Manual clásico de bioquímica, que proporciona unos conceptos muy claros sobre las rutas metabólicas, su regulación y las interrelaciones metabólicas entre los distintos tejidos, incluyendo en esta nueva edición aspectos clínicos.

DEVLIN TM. Bioquímica con aplicaciones clínicas, 4ª ed. Barcelona: Reverté, 2004.

Es un libro de bioquímica bastante completo, en el que se pueden encontrar aspectos de regulación metabólica, características específicas de tejidos y relaciones con los procesos patológicos.

GIBNEY MJ, McDONALD I, ROCHE H. Nutrition and metabolism, 2ª ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010.

Se trata de un libro muy útil para revisar temas, tanto desde el pun-

to de vista del metabolismo como desde el punto de vista de la nutrición.

KENNELLY PJ, BOTHAM KM, MCGUINNESS OP, RODWELL VW, WEIL P. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 32ª ed. Nueva York: McGraw Hill, 2023.

Libro muy completo y muy actualizado, que relaciona la bioquímica humana con las alteraciones patológicas y la medicina molecular.

MATHEWS CK, VAN HOLDE KE, APPLING DR, ANTHONY-CAHILL SJ. *Bioquímica*, 4ª ed. Madrid: Pearson, 2013.

Manual de bioquímica muy completo y actualizado, con un enfoque muy adecuado para facilitar su utilización.

NELSON DL, COX MM. *Lehninger. Principles of Biochemistry*, 8ª ed. Nueva York: MacMillan International, 2021.

Manual clásico de bioquímica, que proporciona unos conceptos muy claros en las rutas metabólicas y su regulación.

NEWSHOLME EA, LEECH AR. *Functional biochemistry in health and disease*. Oxford: John Wiley, 2011.

En este texto se presenta una relación clara y directa entre bioquímica y fisiología. Se centra en aspectos del metabolismo de los tejidos y de las interrelaciones entre ellos en distintas situaciones fisiológicas y patológicas.

SALWAY JG. *Metabolism at a glance*, 4ª ed. Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell, 2017.

Proporciona una visión muy amplia del metabolismo, así como aspectos de algunos procesos patológicos.

VANBERGEN O, WINTLE G. *Lo esencial en metabolismo y nutrición*, 5ª ed. Madrid: Elsevier, 2019.

Libro que recoge lo esencial de metabolismo y nutrición para alumnos, integrando aspectos clínicos con ciencia básica relevante.

VARGAS MORALES AM. *Bioquímica metabólica*. Granada: Editorial Técnica AVICAM, 2020.

Libro de bioquímica que presenta una visión amplia y precisa de las distintas rutas metabólicas y su regulación.