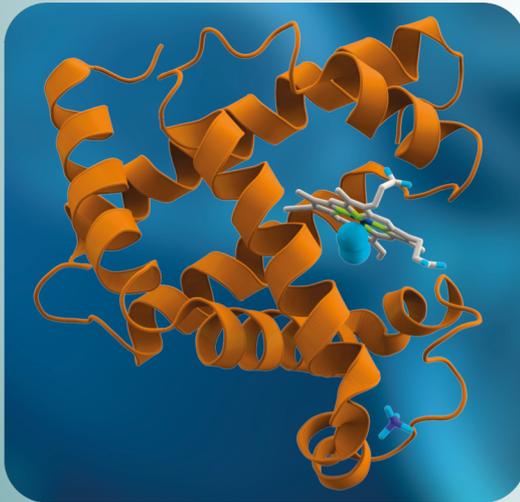


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 20: METABOLISMO DEL ETANOL

### E INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO



**Alfonso Bolado Carrancio**

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



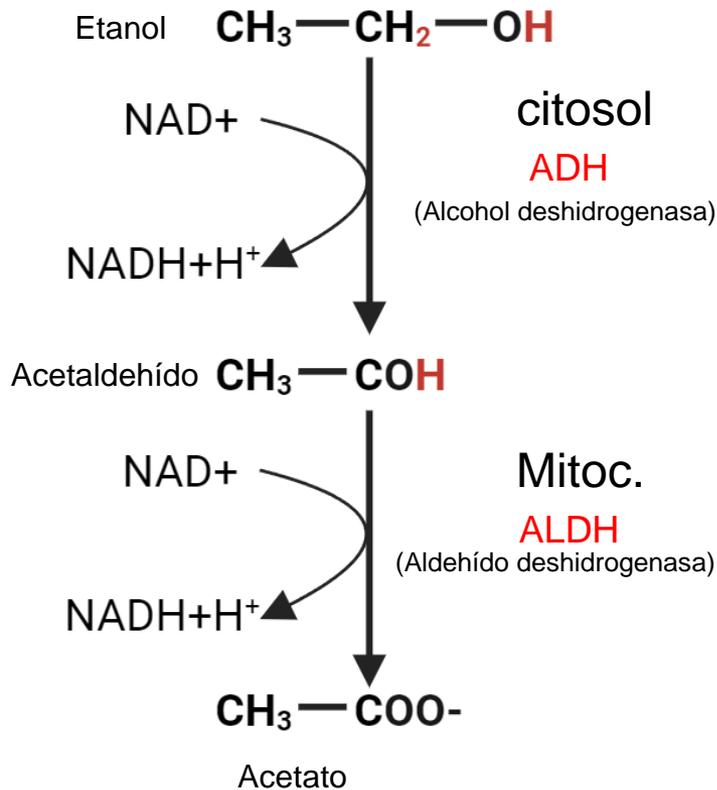
## **TEMA 20. Metabolismo del etanol e Integración del metabolismo**

Metabolismo del etanol. Panorámica general de las diferentes rutas. Puntos de conexión y moléculas clave del metabolismo. Perfiles metabólicos de los diferentes órganos. Regulación hormonal de las enzimas del metabolismo glucídico, de ácidos grasos y de aminoácidos. Modificación de las principales rutas en diferentes condiciones metabólicas. Fases de la homeostasis de la glucosa. Modificación de las principales rutas en diferentes condiciones metabólicas: ayuno, ejercicio, resistencia a insulina y cáncer.

# Metabolismo del etanol

# Vías de metabolización del etanol

Vía principal  
(saturable)



## ABSORCION

- Hasta un 25% se en las células de la pared tracto gastrointestinal superior (boca, esófago y estómago).
- 2-10% excretado en los pulmones, sudor y en el riñón.
- 80-98% se metaboliza en el hígado.

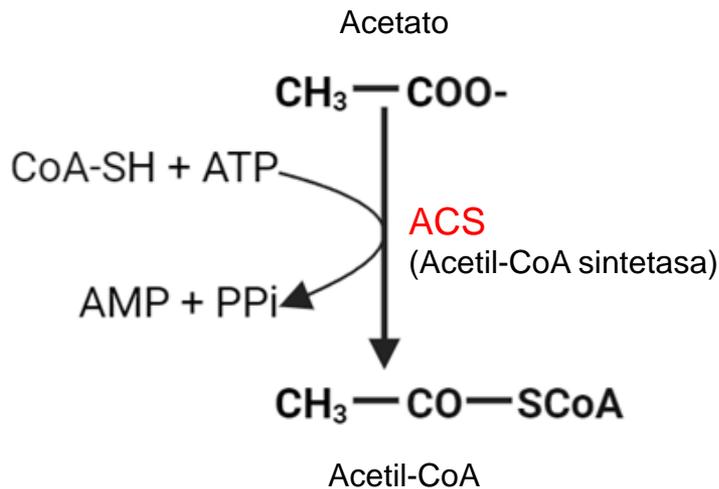
- La principal vía de degradación del etanol emplea dos enzimas:  
un alcohol deshidrogenasa (ADH) citoplasmática y un aldehído deshidrogenasa (ALDH) mitocondrial.

- Ambos enzimas oxidan su sustrato, reduciendo NAD<sup>+</sup>.

- El intermediario de la degradación es acetaldehído, un compuesto más tóxico que el etanol.

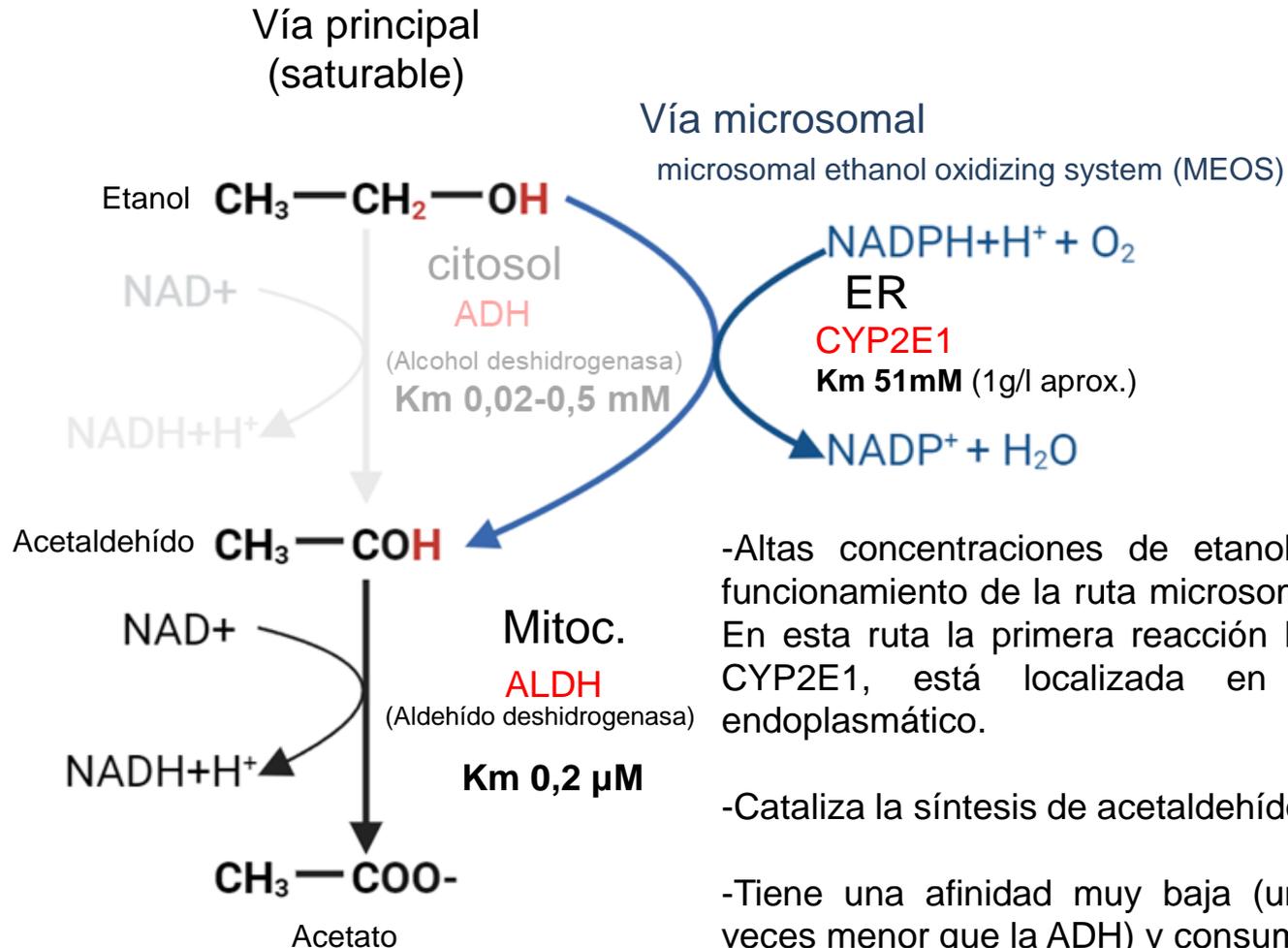
- El producto final es acetato.

# Vías de metabolización del etanol



- El acetato se convierte en acetil-CoA vía las acetil-CoA sintetetas o acetil-CoA ligasas.
- Es una reacción dependiente de ATP.
- Dos isoformas con localizaciones diferentes. ACS I se localiza en el citoplasma y ACS II en la mitocondria.
- ACS II es la asociada, principalmente, al metabolismo del etanol.

# Vías de metabolización del etanol



-Altas concentraciones de etanol inducen el funcionamiento de la ruta microsomal o MEOS. En esta ruta la primera reacción la cataliza la CYP2E1, está localizada en el retículo endoplasmático.

-Cataliza la síntesis de acetaldehído.

-Tiene una afinidad muy baja (unas 200-100 veces menor que la ADH) y consume NADPH.

- Existe una tercera ruta mediada por catalasa, pero su contribución en humanos es mínima.

# Toxicidad por consumo de etanol

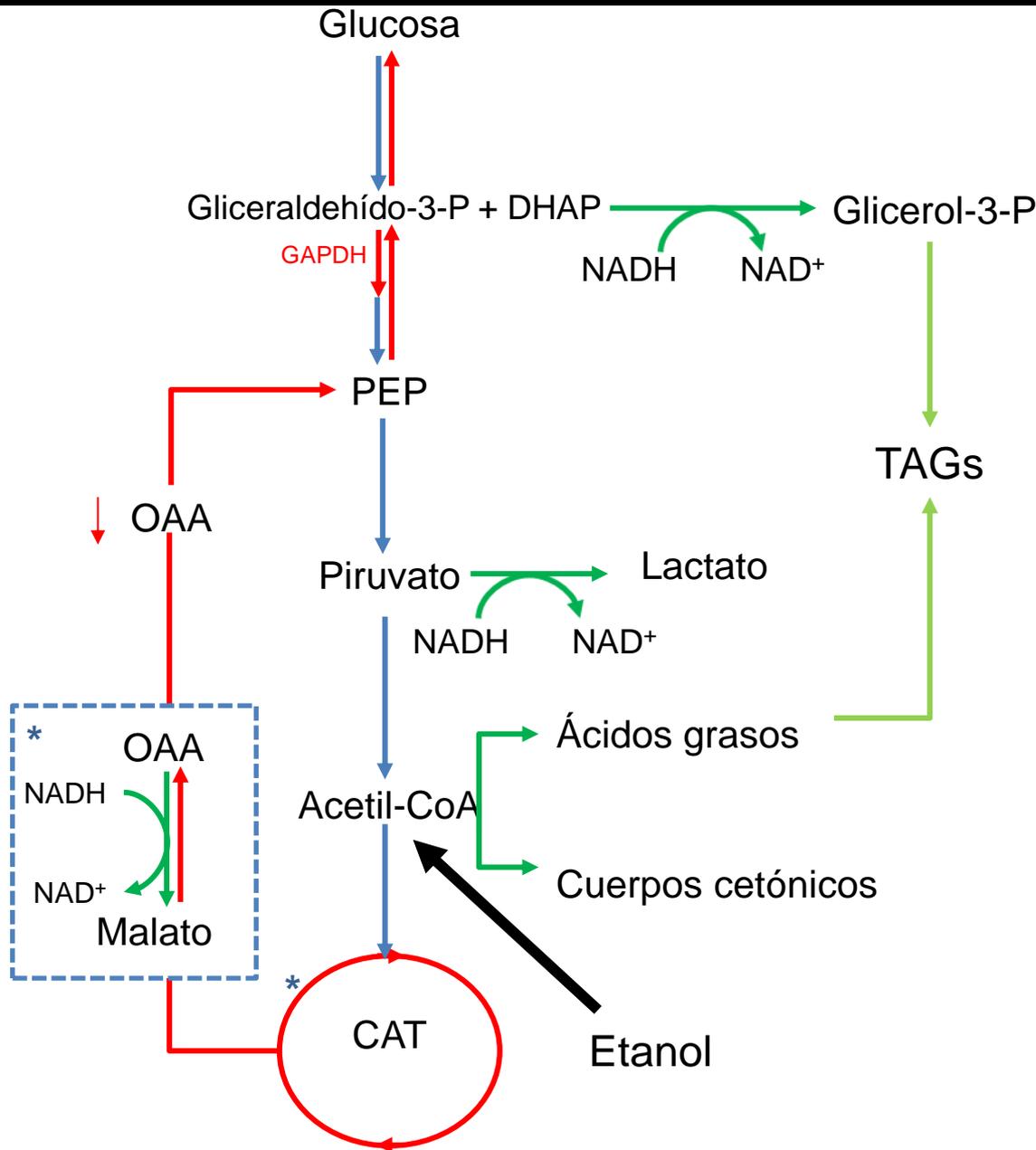
- El etanol puede alterar la composición de las membranas y tener efectos sobre la transmisión del impulso nervioso, pero la mayoría de los **efectos tóxicos** del etanol se deben a su transformación en **acetaldehído**.
- El acetaldehído es un compuesto muy reactivo que puede formar **aductos** con grupos **amino, sulfidrilo, nucleótidos y fosfolípidos**. Entre sus dianas se encuentran enzimas hepáticas, neurotransmisores, glutatión. Se considera que tiene potencial carcinogénico.
- En el **MEOS**, como en todo sistema de transporte de electrones se forman **radicales libres**. El efecto se ve agravado por el gasto de NADPH, así como la acción del acetaldehído sobre las enzimas antioxidantes y el glutatión.

# Principales tipos de Alcohol deshidrogenasa

Tipo	Tejido	Km
ADH1 (A, B* y C)	hígado sobre todo	0,02 a 0,5 mM
ADH2	sobre todo hígado tracto gastrointestinal	23 mM
ADH4	tracto gastrointestinal superior (boca- estómago)	58 mM

- Una variante de esta isoforma ADH1B\*2 (más frecuente en poblaciones asiáticas) tiene una velocidad máxima más elevada. Al producir más acetaldehído se producen una intoxicación más rápida. Los individuos que poseen este alelo tienen, por el contrario, una menor predisposición al alcoholismo.
- Los tipos ADH2 y ADH4 son responsables del aumento de riesgo de cánceres del sistema digestivo asociado al consumo de alcohol.
- Algo parecido ocurre con los poseedores de un alelo de la aldehído deshidrogenasa (ALDH2\*2) cuya Km es 23 veces mayor que el alelo normal.
- La inhibición de la ALDH por fármacos (disulfiram) se utilizan para el tratamiento del alcoholismo.

# El consumo de alcohol produce hipoglucemia



- En respuesta al desbalance NADH/NAD<sup>+</sup>, se favorecen las reacciones que utilizan NADH.

- La glucosa se redirige a lactato, glicerol-3-P y la acumulación de acetil-CoA.

- La disminución de niveles OAA reduce la capacidad de síntesis de glucosa.

- Disminución del flujo al CAT por reducción de niveles de OAA. El acetil CoA se redirecciona.

-Se favorece la síntesis de TAGs.

-Eventual inhibición de la glucólisis, la GAPDH requiere NAD<sup>+</sup>

# Metabolismo del metanol

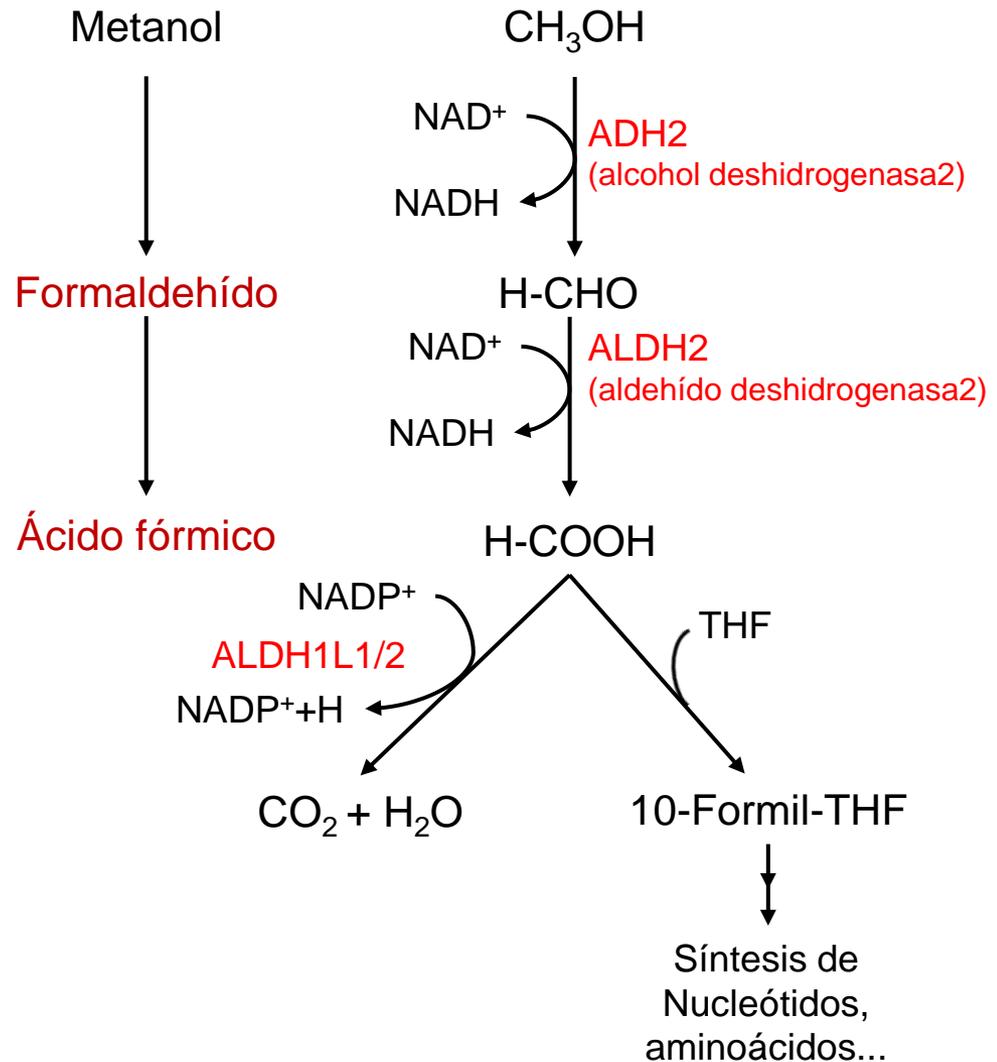
- El metabolismo del metanol es similar al del etanol.

- Se da en mitocondrias y el producto final es ácido fórmico que como el intermediario, formaldehído, es tóxico.

- El ácido fórmico puede metabolizarse a dos destinos, tanto en mitocondrias como en el citoplasma.

1) El ácido fórmico se puede emplear para generar 10-formil-THF, a partir del cual se pueden obtener otras formas de THF.

2) Se puede degradar a dióxido de carbono y agua vía aldehído deshidrogenasa 1 L1/2 (ALDH1L1/2).



## Efectos del etanol sobre el metabolismo hepático (resumen)

Los efectos metabólicos del etanol se deben a la gran cantidad de NADH producido en las reacciones de oxidación. **En general se inhiben todas las reacciones que producen NADH y se favorecen las que lo consumen.** Las principales son:

1. **Beta oxidación de ácidos grasos.** Como consecuencia, los ácidos grasos del hígado, en conjunto con el incremento de síntesis de ácidos grasos y de glicerol-3-fosfato, inducen la síntesis de TAGs que se acumulan (hígado graso).
2. **Lactato DH:** Acidosis láctica (e hiperuricemia secundaria) y bloqueo de gluconeogénesis.
3. **Isocitrato DH y  $\alpha$ KG DH (Ciclo de Krebs).** **Acumulación de Acetil CoA** y Cetoacidosis.
4. **Gliceraldehido 3P DH.** **Bloqueo de la Glucólisis.**

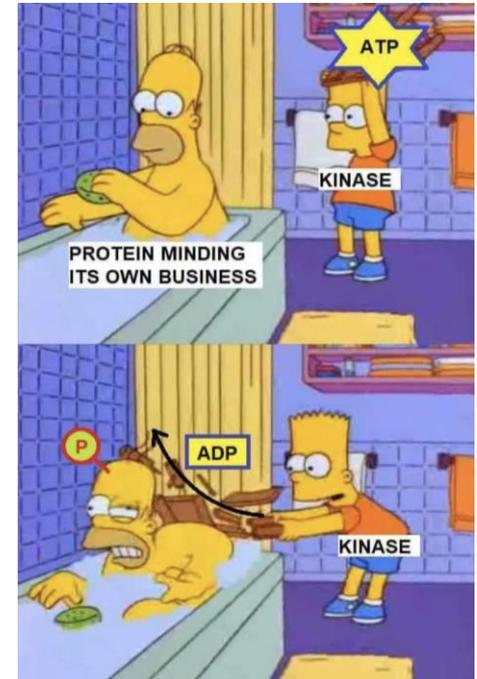
Paradójicamente el etanol puede elevar la glucemia después de una comida (bloqueo de la glucólisis, la GAPDH necesita NAD<sup>+</sup>) y bajarla durante el ayuno (bloqueo de la gluconeogénesis). Así mismo favorece la síntesis de lactato, pudiendo dar lugar a acidosis láctica.

## Visión general de las rutas metabólicas. Puntos claves

# Mecanismos de regulación metabólica (frecuentes)

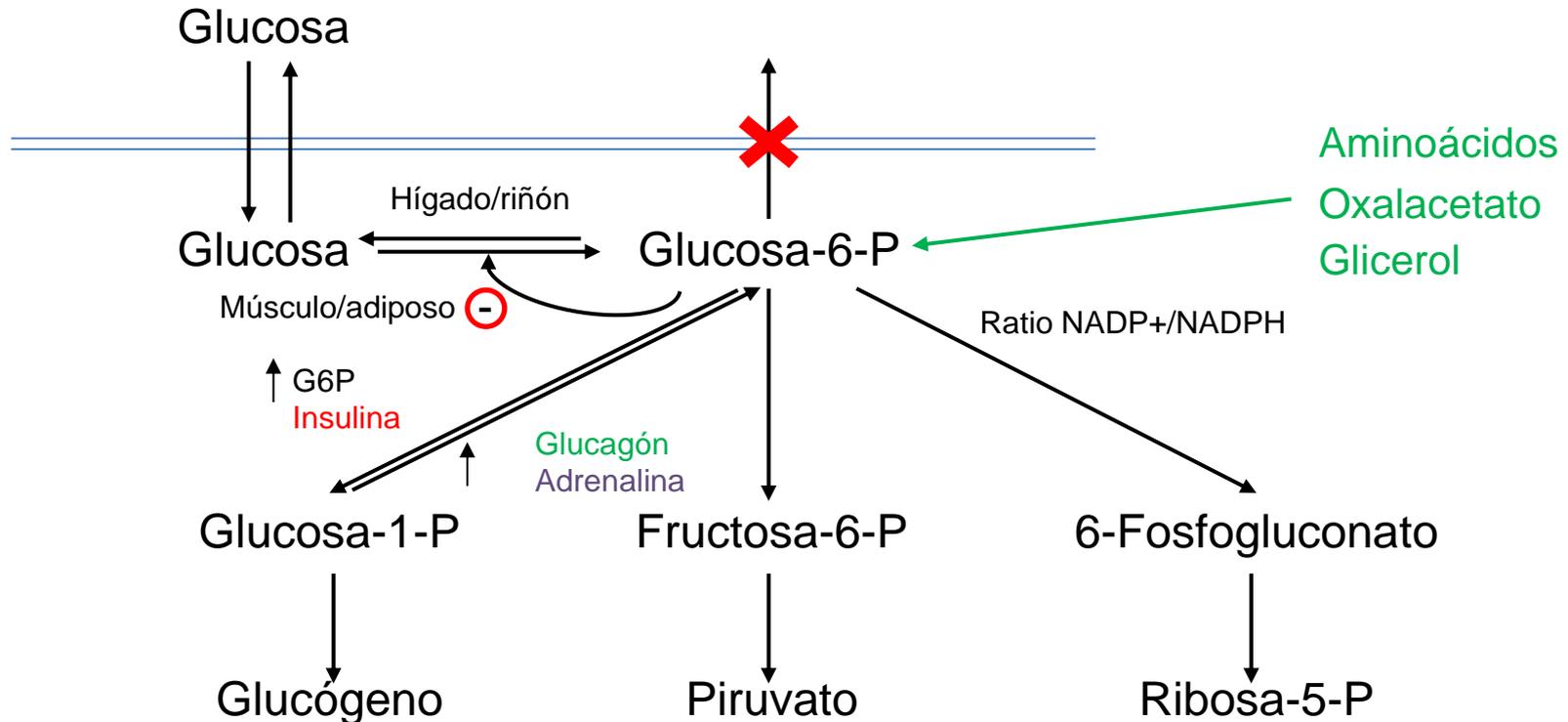
Las rutas anabólicas y catabólicas del organismo necesitan coordinarse a nivel celular y del organismo, para tal propósito existen una serie de mecanismos de regulación:

1. Regulación alostérica. Normalmente en reacciones irreversibles, la etapa limitante y/o que determinan el flujo hacia un determinado producto (Ej. PFK1). La retroinhibición suele darse por un mecanismo de regulación alostérica.
2. Modificaciones covalentes. Algunos enzimas tienen su actividad regulada por la adición de grupos de forma covalente. La más habitual es la fosforilación, ej. La glucógeno sintasa y fosforilasa tienen su actividad regulada por fosforilaciones. Más lentas en producirse que la regulación alostérica, pero suelen durar más tiempo.
3. Niveles enzimáticos, regulación por alteración de los niveles de síntesis y degradación de enzimas asociados a una ruta metabólica. Las hormonas suelen ser responsables de este nivel de regulación (Ej. inhibición de la expresión de enzimas de la gluconeogénesis por insulina vía FoxO1).
4. Compartimentación. A nivel celular y/o tipo celular, se puede regular el destino metabólico de forma diferencial (Ej. Degradación de ácidos grasos en mitocondria y esterificación en citosol).



Ejemplo de modificación covalente (inhibitoria)

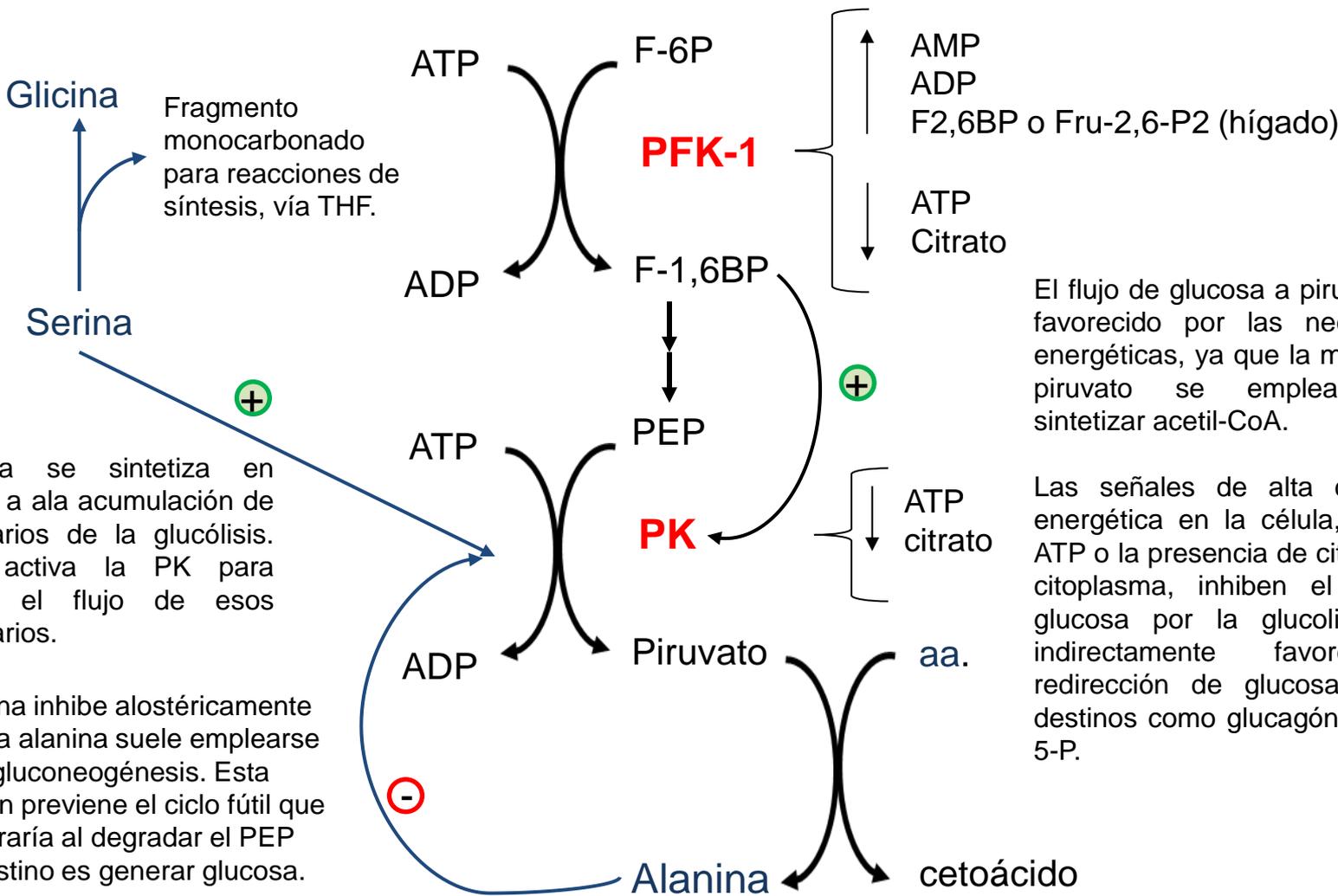
# Principales puntos de regulación de las vías metabólicas: La encrucijada de la glucosa-6-fosfato



La glucosa es fosforilada a glucosa 6 fosfato, lo que evita su liberación una vez transportada al interior celular. Así mismo, el hígado y el riñón pueden sintetizarla *de novo* y también pueden liberarla en forma de glucosa para incrementar los niveles en sangre. Este proceso está favorecido por el glucagón. El glucagón y la adrenalina también favorecen la degradación de glucógeno a glucosa 6 fosfato.

La glucosa 6 fosfato se puede dirigir a glucógeno en hígado y músculo, proceso favorecido por insulina; puede dirigirse a piruvato vía glucólisis, el destino por defecto de la glucosa; o en condiciones de altos niveles de NADP+, se redirige a la ruta de las pentosas fosfato, donde puede convertirse en ribosa-5-P, el precursor de los nucleótidos.

# Principales puntos de regulación de las vías metabólicas: Otros puntos de regulación de la glucólisis e integración con el metabolismo de aminoácidos



Glicina  
 Fragmento monocarbonado para reacciones de síntesis, vía THF.  
 Serina

La serina se sintetiza en respuesta a la acumulación de intermediarios de la glucólisis. La Ser activa la PK para favorecer el flujo de esos intermediarios.

La alanina inhibe alostéricamente la PK. La alanina suele emplearse para la gluconeogénesis. Esta inhibición previene el ciclo fútil que se generaría al degradar el PEP cuyo destino es generar glucosa.

El flujo de glucosa a piruvato está favorecido por las necesidades energéticas, ya que la mayoría de piruvato se empleará para sintetizar acetil-CoA.

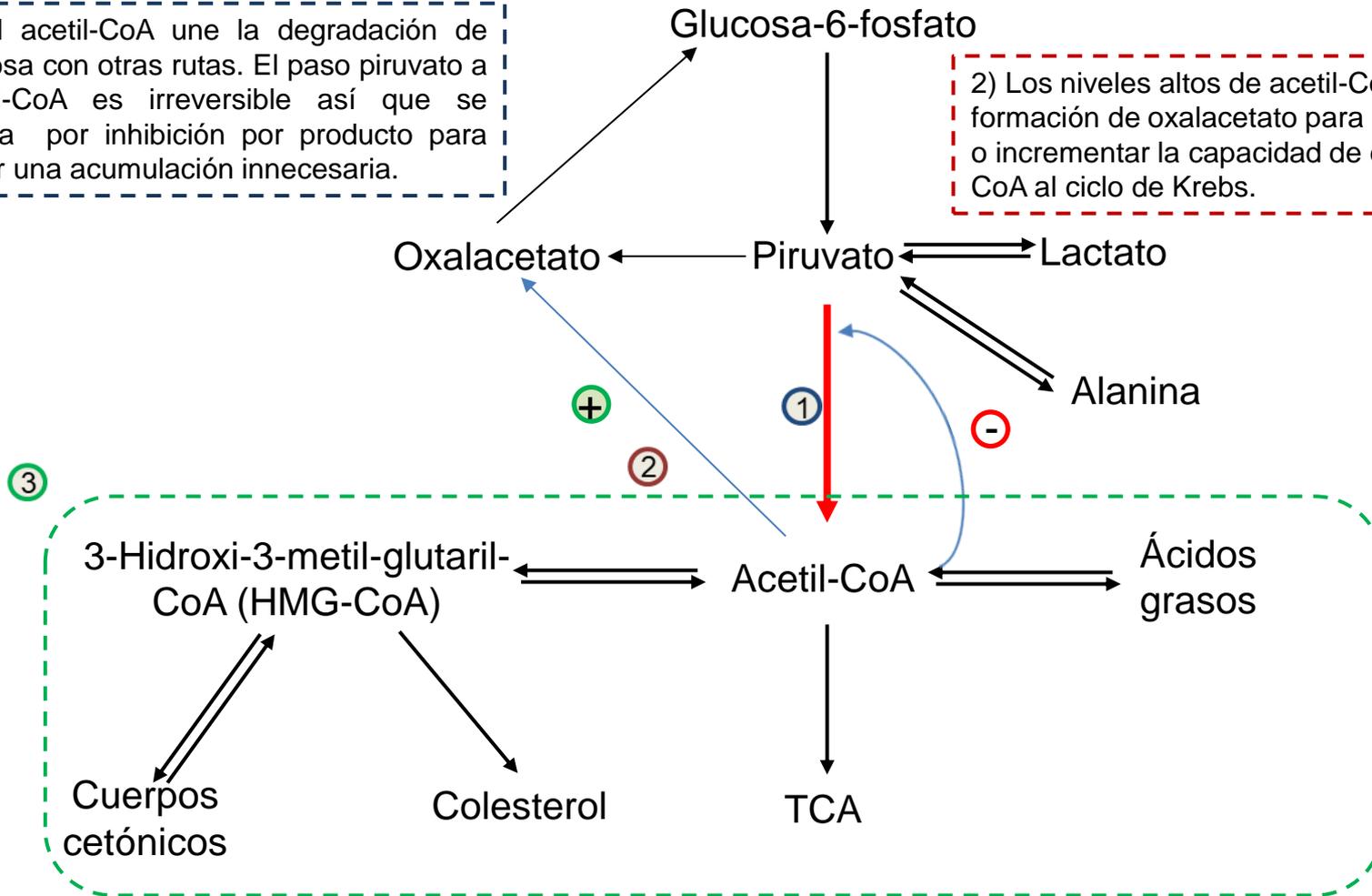
Las señales de alta capacidad energética en la célula, como el ATP o la presencia de citrato en el citoplasma, inhiben el flujo de glucosa por la glucólisis. Esto indirectamente favorece la redirección de glucosa a otros destinos como glucagón o ribosa-5-P.

aa.  
 cetoácido

# Principales puntos de regulación de las vías metabólicas: Piruvato y acetil-CoA

1) El acetil-CoA une la degradación de glucosa con otras rutas. El paso piruvato a acetil-CoA es irreversible así que se regula por inhibición por producto para evitar una acumulación innecesaria.

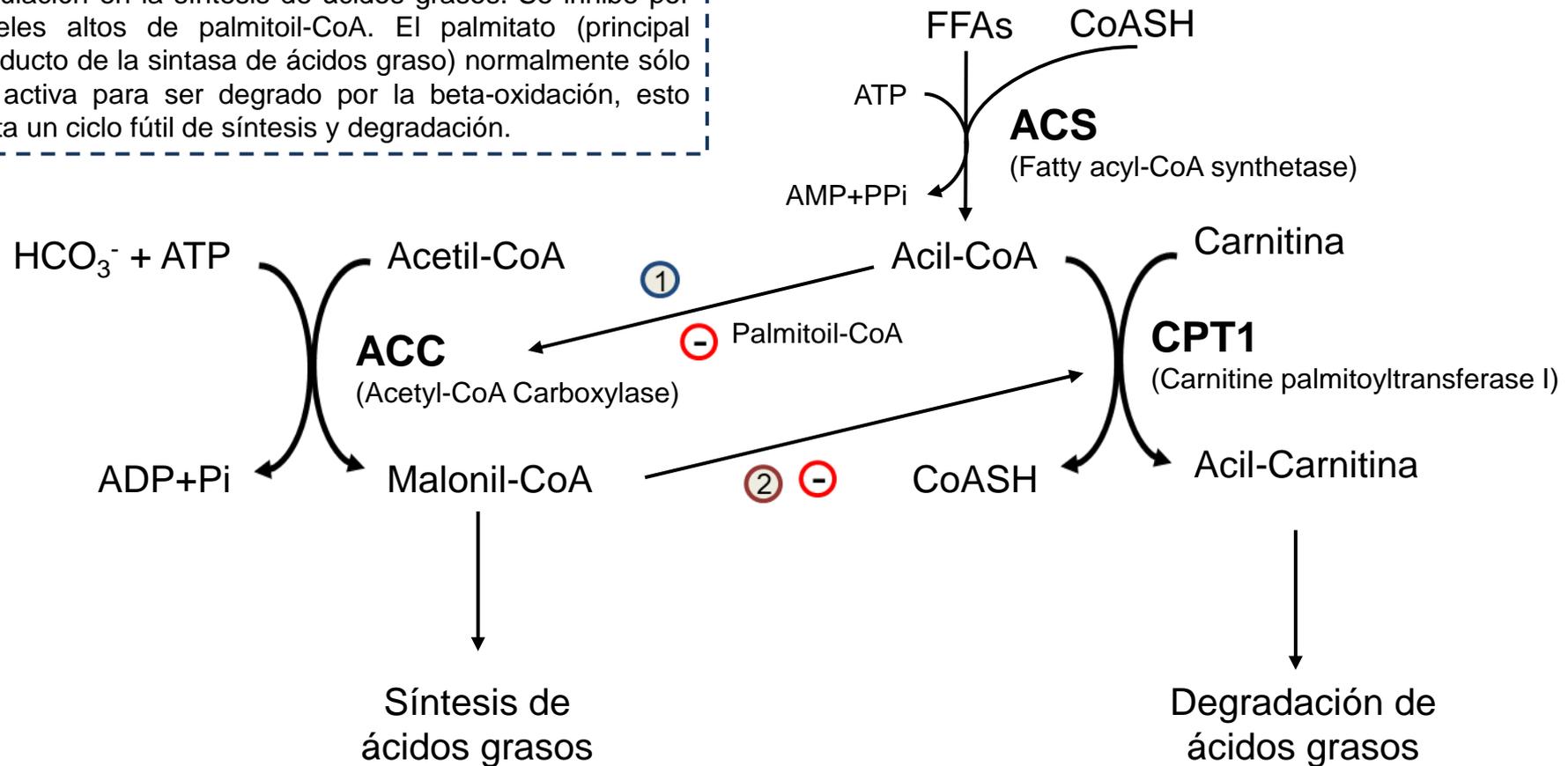
2) Los niveles altos de acetil-CoA inducen la formación de oxalacetato para gluconeogénesis o incrementar la capacidad de entrada del acetil-CoA al ciclo de Krebs.



3) El acetil-CoA se puede emplear para la síntesis de diferentes compuestos. colesterol y ácidos grasos son sintetizados cuando niveles altos de glucosa en sangre y cuerpos cetónicos cuando hay niveles bajos. El colesterol y los ácidos grasos se sintetizan a partir de diferentes precursores, lo que evita competición por sustratos. En general las rutas de síntesis son favorecidas por la insulina (vía PKB/AKT) y el alto ATP (reduce AMPc), mientras que las rutas que se emplean para la obtención de energía se regulan positivamente por glucagón/adrenalina y ADP (niveles de AMPc).

# Principales puntos de regulación de las vías metabólicas: Inhibición mutua entre síntesis y degradación de ácidos grasos

1) La Acetil-Coa Carboxilasa, o ACC, es el punto de regulación en la síntesis de ácidos grasos. Se inhibe por niveles altos de palmitoil-CoA. El palmitato (principal producto de la sintasa de ácidos grasos) normalmente sólo se activa para ser degradado por la beta-oxidación, esto evita un ciclo fútil de síntesis y degradación.



La Carnitina Palmitoil Transferasa 1, o CPT1, es el punto de regulación en la degradación de ácidos grasos. Se inhibe por niveles altos de malonil-CoA, el producto de la ACC. Esto evita un ciclo fútil de síntesis y degradación. Así mismo tejidos como el músculo, sintetizan malonil-CoA en respuesta a alto citrato en el citoplasma, no para sintetizar ácidos grasos, si no para inhibir la degradación de ácidos grasos cuando la célula no tiene necesidades energéticas.

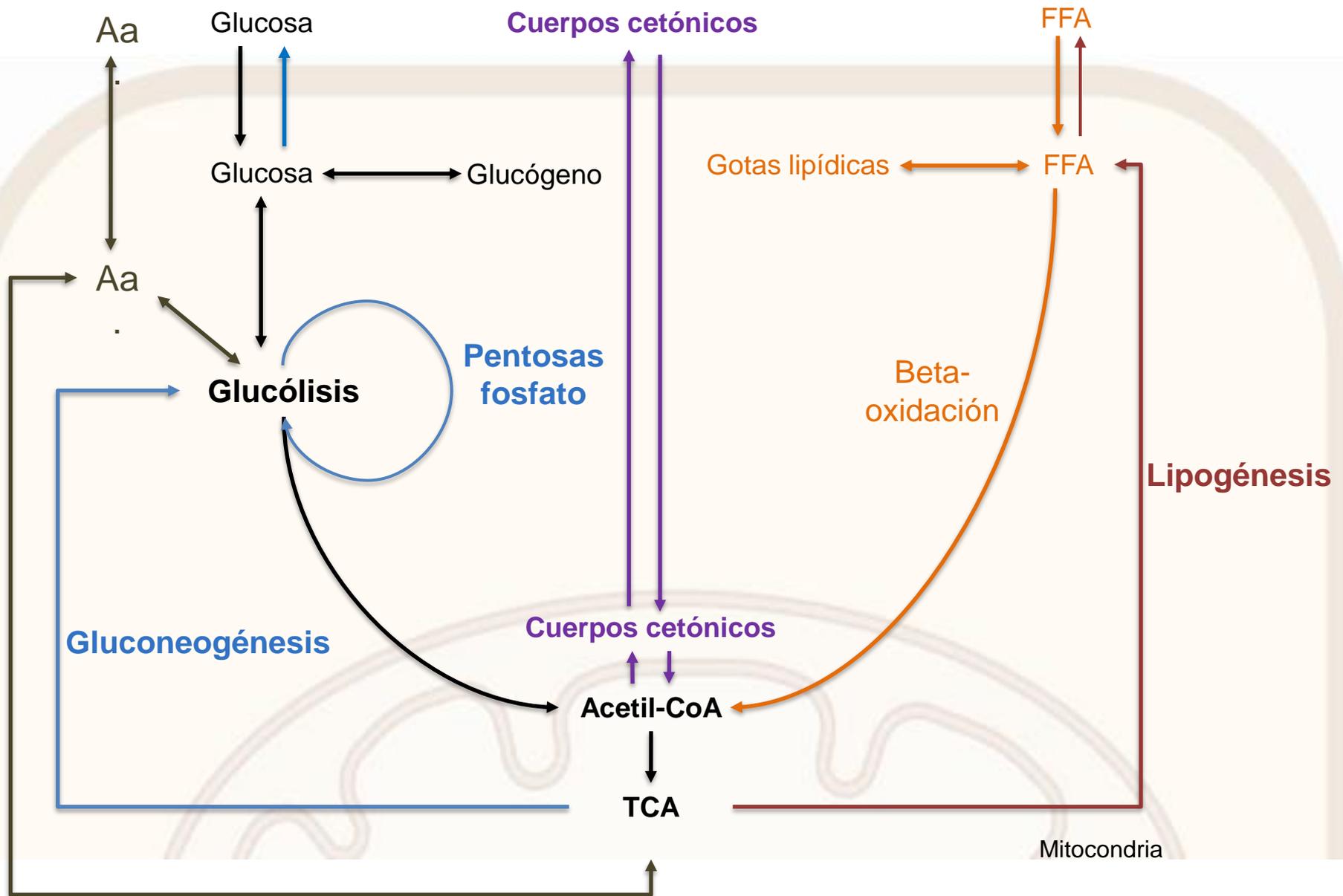
# Las diferentes necesidades energéticas de cada tejido

No todos los tejidos tienen las mismas necesidades energéticas, ni utilizan los mismos sustratos. El organismo se regula para intentar que todos los tejidos funcionen de forma eficiente y evitar ciclos fútiles :

- a) **Cerebro:** Salvo en ayuno prolongado, usa casi exclusivamente glucosa para obtener energía. Carece de glucógeno salvo en ciertas enfermedades neurodegenerativas. Supone un gasto de cerca del 60% de la glucosa que consume el organismo, para ello emplea transportadores de glucosa, independientes de insulina, además de GLUT4. Los ácidos grasos unidos a albumina no pasan la barrera hematoencefálica, prefiriendo el uso de cuerpos cetónicos durante el ayuno prolongado. Alta tasa de síntesis de compuestos nitrogenados.
- b) **Riñón:** El riñón tiene una gran demanda energética basal debido a su función. Consume el 10% del oxígeno utilizado en la respiración celular. Junto con el hígado puede sintetizar y liberar glucosa, los riñones realizan esta función en el ayuno (sustratos: lactato, glutamina, glicerol y alanina).
- c) **Hígado:** Principal centro de síntesis de glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos para otros tejidos (no puede degradar cuerpos cetónicos). Síntesis de lípidos como el colesterol y derivados. Principal centro de almacenamiento de glucosa para otros tejidos. Se encarga de la síntesis de urea, con uso preferencial de cetoácidos obtenidos de la degradación de aminoácidos como fuente de energía.
- d) **Tejido adiposo (blanco):** Centro primario de almacenamiento y liberación de ácidos grasos con cierta capacidad para sintetizarlos. Altamente sensible a los cambios de concentración de glucosa intracelular. Responde a glucagón e insulina, no sólo alterando su metabolismo, sino sintetizando diversas citoquinas y señales paracrinas.
- e) **Músculo:** En reposo, su principal fuente de energía son, mayoritariamente, los ácidos grasos, cambiando a glucosa durante el ejercicio. Principal almacén de glucógeno del organismo, pero carece de glucosa 6 fosfatasa. Altas tasas de degradación de aminoácidos de cadena ramificada y de generación de lactato.

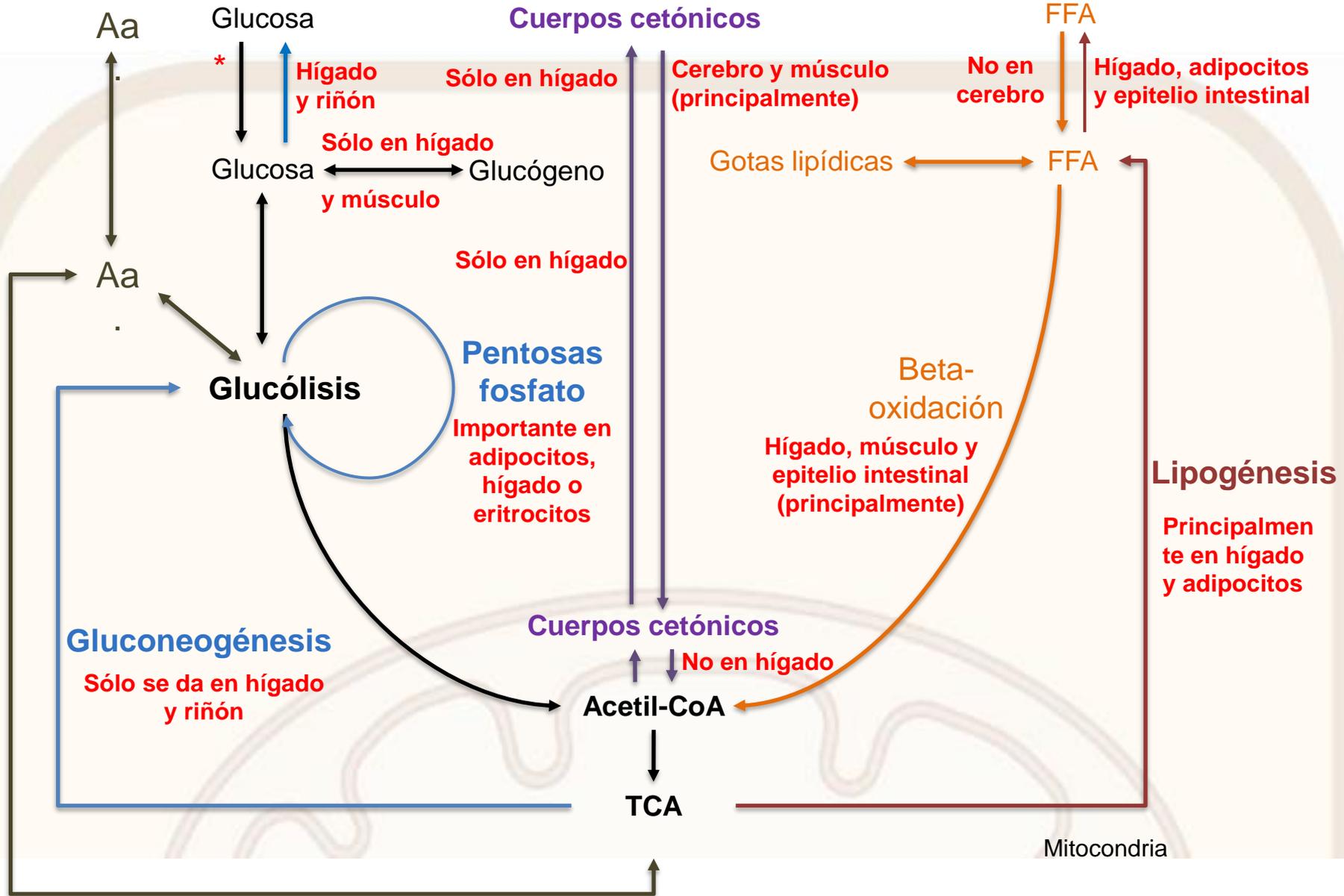
Perfiles metabólicos de los diferentes órganos. Regulación hormonal de las enzimas del metabolismo glucídico, de ácidos grasos y de aminoácidos.

# Resumen de las principales rutas metabólicas vistas anteriormente

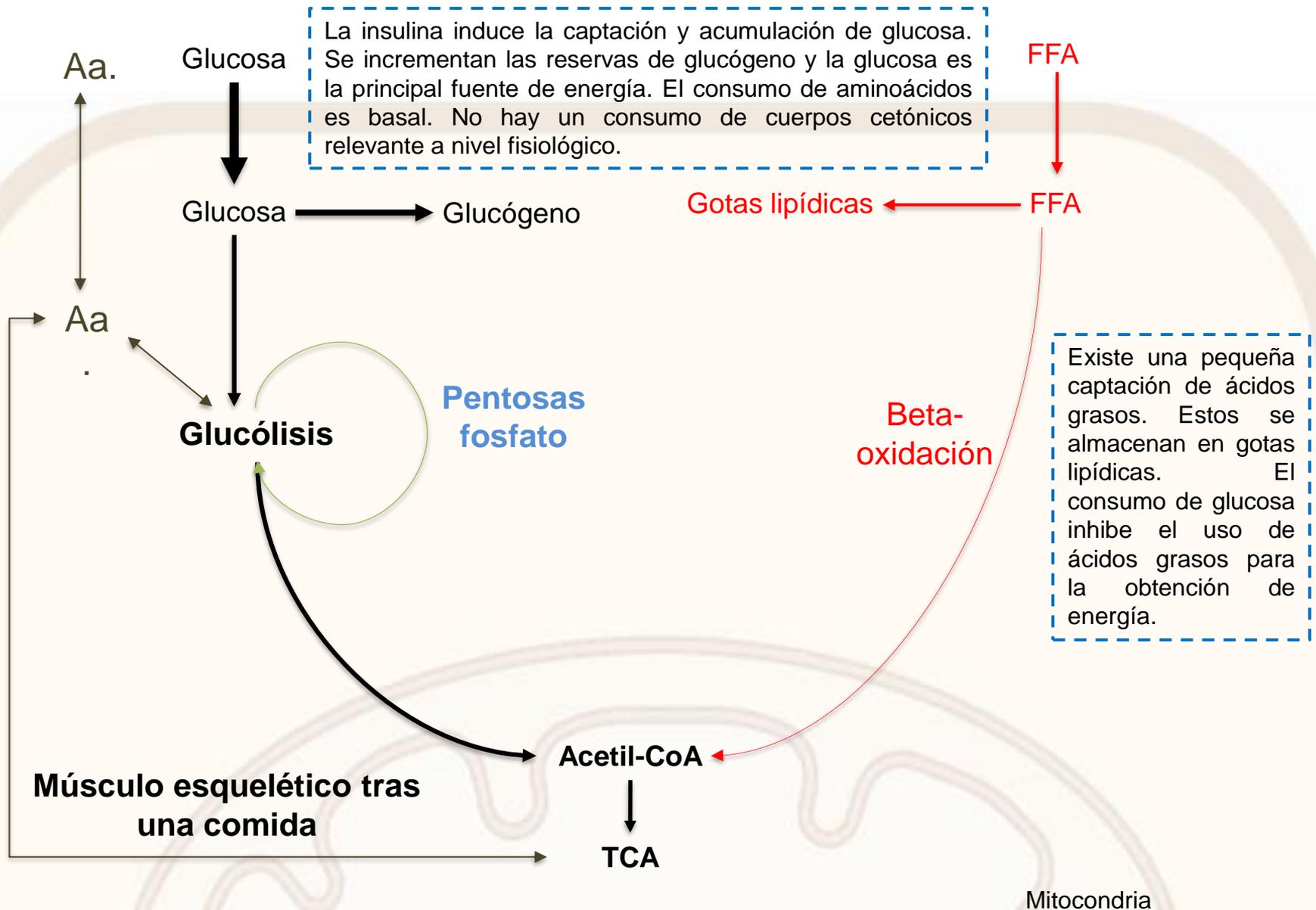


# Resumen de las principales rutas metabólicas vistas y su relevancia en distintos tejidos

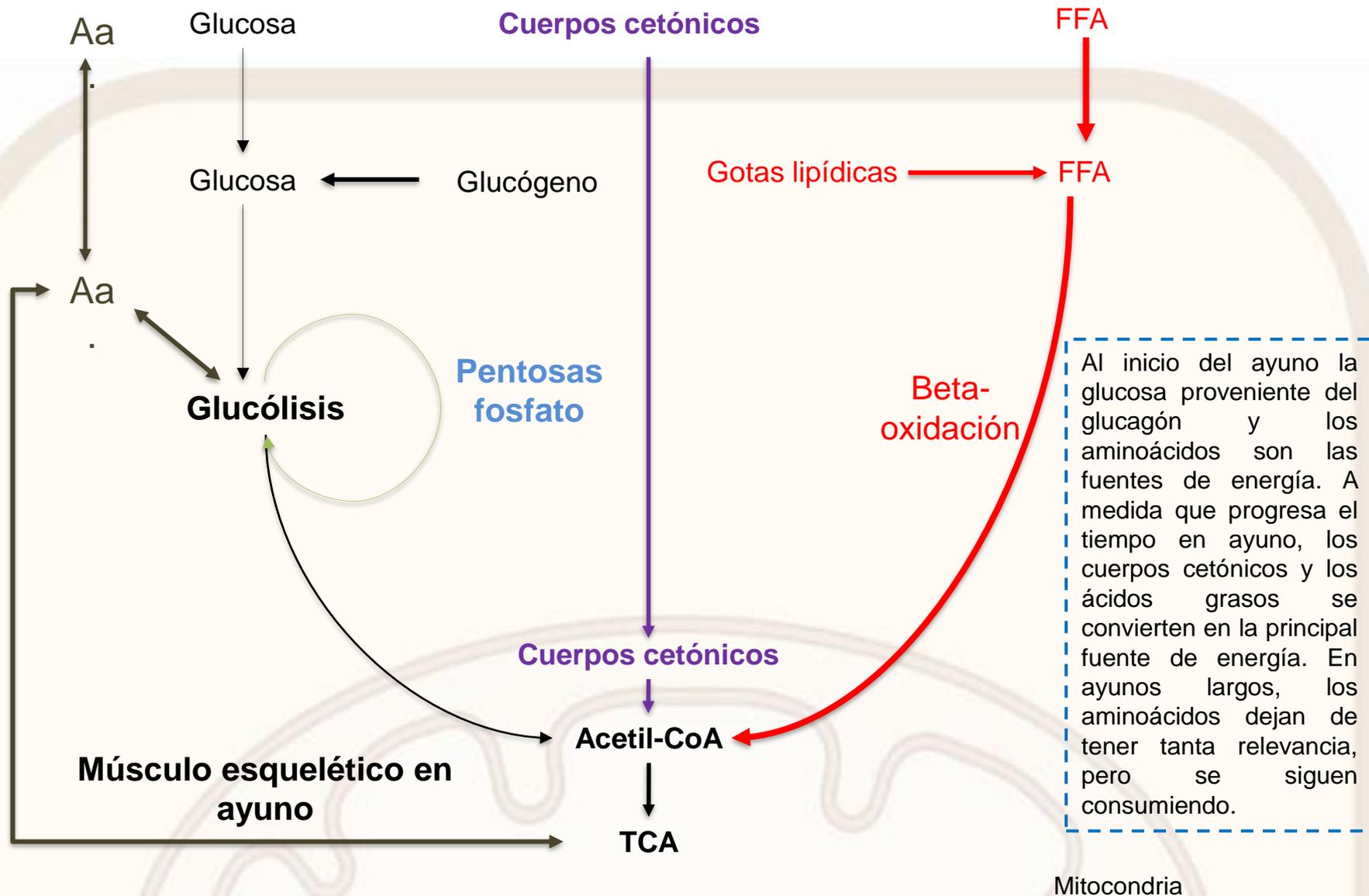
\*= Salvo para cerebro y eritrocitos, dependiente de la concentración en sangre.



# El uso de fuentes de energía es dinámico y se orchestra a nivel celular y corporal



# El uso de fuentes de energía es dinámico y se orchestra a nivel celular y corporal





# El tejido adiposo

El hígado responde a insulina, glucagón y adrenalina entre otras hormonas:

**Insulina:** El transporte de glucosa en hígado es independiente de insulina, emplea transportadores de baja afinidad, que sólo realizan una captación de glucosa importante tras las comidas. Incrementa la actividad de la hexoquinasa, lo que evita la difusión de la glucosa absorbida. La insulina induce la acumulación de glucógeno, a partir de la glucosa exógena, al activar la glucógeno sintasa (GYS). Induce el consumo de glucosa y la formación de acetil-CoA: Activa la fosfofructoquinasa 2 (PFK2), que sintetiza el activador alostérico de la fosfofructoquinasa (PFK1), isoforma hepática. También favorece la actividad de los enzimas de la ruta, piruvato quinasa y piruvato deshidrogenasa.

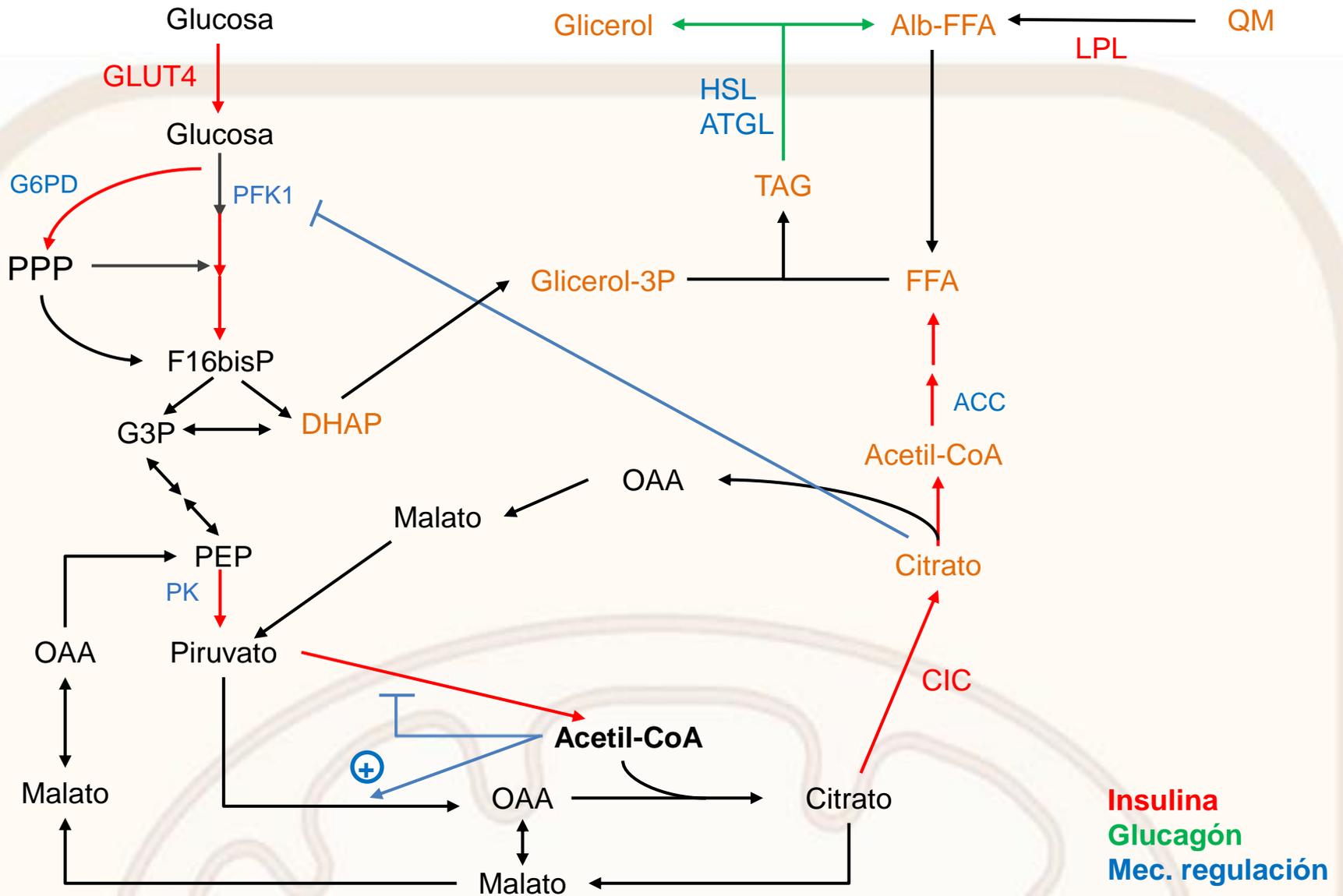
La insulina favorece la exportación al citoplasma del acetil-CoA, en forma de citrato (vía el CIC), para la síntesis de ácidos grasos y colesterol, que se almacenan en gotículas y VLDL (liberación inhibida por la insulina). La insulina activa a los enzimas reguladores de ambas rutas, la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la HMG-CoA reductasa, respectivamente. Favorece el flujo de glucosa a la ruta de las pentosas fosfato, para generar NADPH necesario para biosíntesis. Esto lo realiza a través de la activación de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH).

**Glucagón:** Se opone a la insulina. Favorece la degradación de glucógeno al activar a la Glucógeno fosforilasa (PYGL) y su liberación en forma de glucosa al activar la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa). Para evitar el flujo de glucosa-6-fosfato a la glucólisis, inhibe la PFK2. El glucagón se libera cuando la concentración de glucosa en sangre es baja, por lo que activa la gluconeogénesis en hígado, principalmente vía PEPCK1 (principal enzima limitante de la ruta) y favorece la actividad fosfatasa de la PFK1. Favorece la cetogénesis al activar la HMG-CoA sintasa (enzima clave de la ruta) incrementa la expresión de CPT-1, lo que incrementa la capacidad del hígado de degradar ácidos grasos, esto incrementa la disponibilidad de sustrato para la cetogénesis. Inhibe la síntesis de colesterol y lipogénesis vía HMG-CoA reductasa y ACC.

**Adrenalina:** Como el glucagón estimula glucogenólisis y la gluconeogénesis. También promueve la lipólisis y la liberación de ácidos grasos del hígado, lo que indirectamente favorece la cetogénesis. Inhibe la PFK1 hepática, reduciendo la glucólisis.

El flujo de piruvato se ve regulado por los niveles de acetil-CoA, si se forma más acetil-CoA del que el ciclo de Krebs puede integrar, se produce la redirección del piruvato a oxalacetato vía piruvato carboxilasa (PC). Esto incrementa la capacidad del ciclo de Krebs de utilizar acetil-CoA

# Tejido adiposo blanco



# Tejido adiposo blanco

El tejido adiposo responde a insulina glucagón y adrenalina, entre otras hormonas:

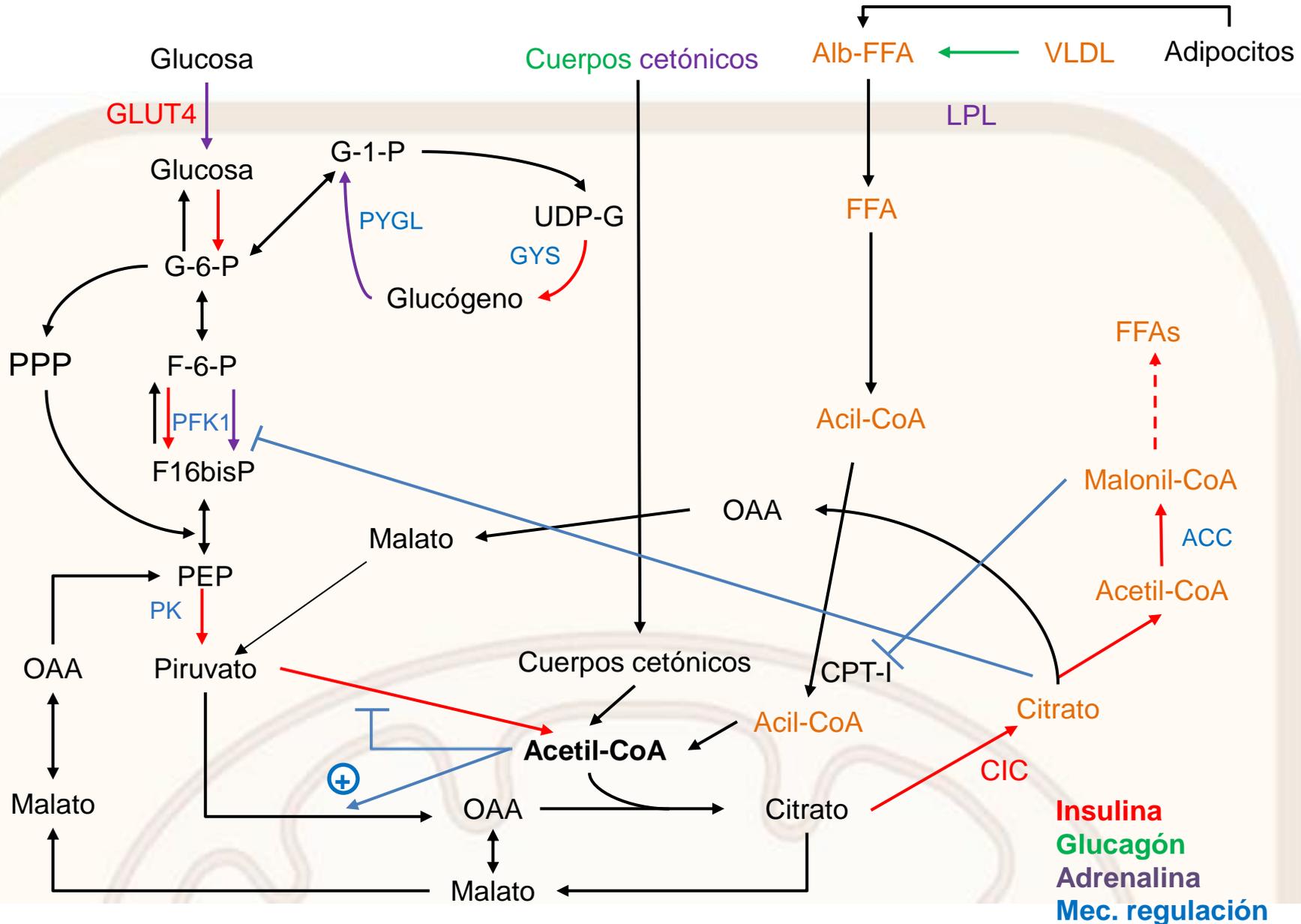
Insulina: La insulina promueve la translocación a membrana del transportador de glucosa GLUT4, y de la lipoprotein lipasa (LPL). Esto favorece la absorción de glucosa circulante y de ácidos grasos (normalmente provenientes de los quilomicrones).

Como en hígado, favorece la degradación de glucosa para generar acetil-coa y su posterior uso en la lipogénesis. Así mismo favorece el uso de parte de la glucosa para sintetizar glicerol, necesario para la esterificación de ácidos grasos sintetizados en TAGs. Los TAGs sintetizados se almacenan en gotículas. La insulina reduce la lípólisis al inhibir la lipasas de TAGs.

Glucagón: El principal papel del glucagón es activar la lipasa sensible a hormonas (HSL), promoviendo la movilización y liberación de ácidos grasos. Estos ácidos grasos al liberarse al torrente sanguíneo se unen a albúmina.

Adrenalina: Como el glucagón estimula la movilización y liberación de ácidos grasos. También presenta una cierta capacidad de incrementar el transporte de glucosa, aunque parece ser muy dependiente de la concentración de insulina, donde concentraciones altas inhiben este transporte en vez de activarlo.

# El músculo



# El músculo

El músculo responde a insulina y adrenalina, entre otras hormonas. Carece de receptores de glucagón:

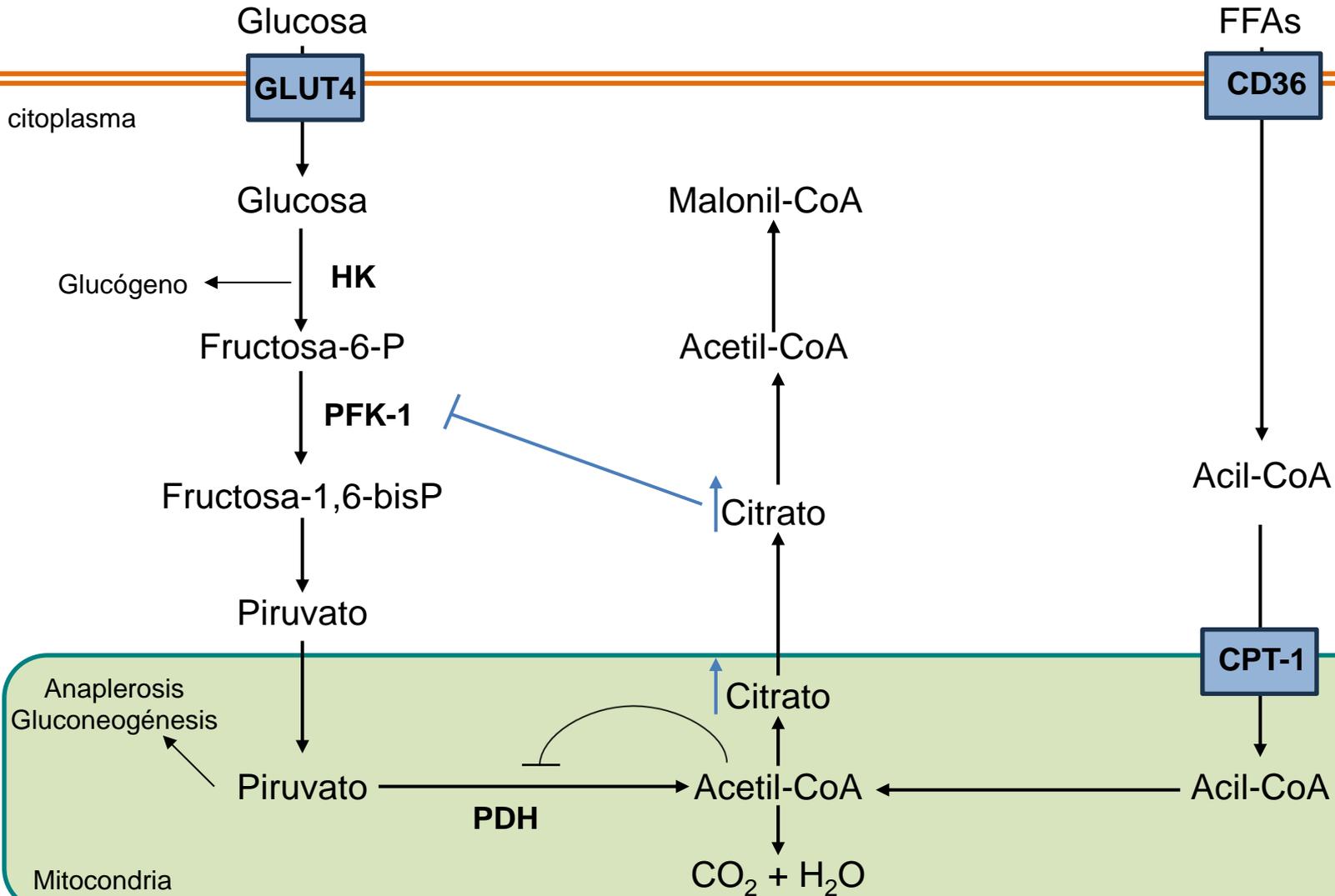
Insulina: La insulina promueve la translocación a membrana del transportador de glucosa GLUT4. Esto favorece la absorción de glucosa circulante. También promueve la síntesis de glucagón, y la glucólisis, de forma similar al hígado.

En músculo, la síntesis de ácidos grasos es un proceso sin relevancia fisiológica, no obstante la ACC2 tiene relevancia por la síntesis de malonil-CoA. El músculo sintetiza malonil-CoA para inhibir el consumo de ácidos grasos cuando tiene suficiente flujo de glucosa. ACC2 está activada por insulina.

Glucagón: Por regla general el músculo carece de receptores de glucagón, su relevancia en este tejido se debe al incremento a la capacidad de alterar la disponibilidad de sustratos energéticos por su efecto en hígado y tejido adiposo. Promueve indirectamente la translocación de LPL a la membrana, vía incremento de los niveles de FFAs en sangre.

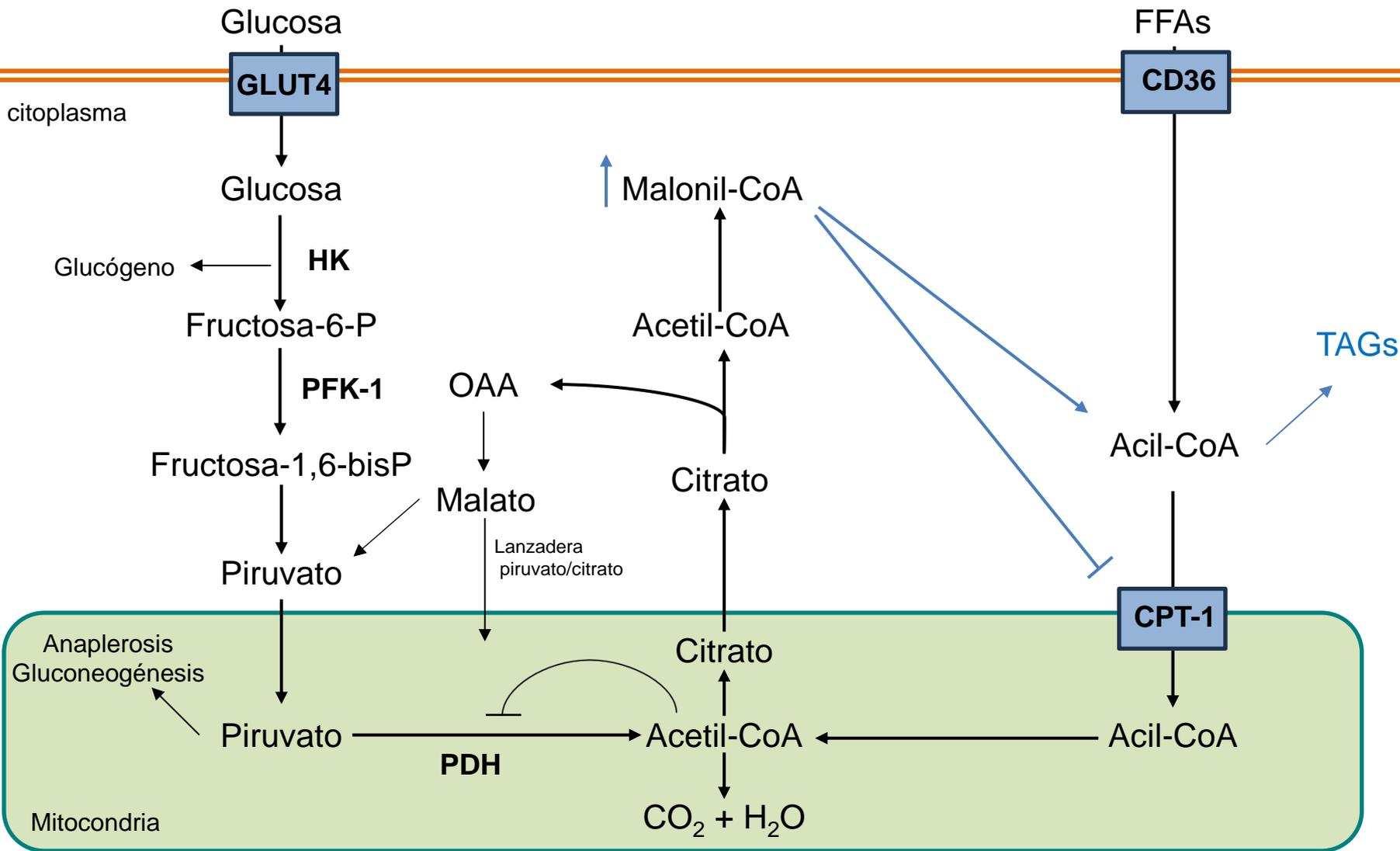
Adrenalina: Como la insulina promueve la translocación de GLUT4 a membrana y la glucólisis. Promueve la translocación a membrana de la LPL y el incremento de FFAs circulantes. Induce, indirectamente, el consumo de cuerpos cetónicos al favorecer su síntesis.

# El consumo de glucosa y ácidos grasos está mutuamente inhibido



La acumulación de citrato en la célula se produce cuando se satura el ciclo de Krebs. Esta saturación induce el transporte de citrato al citoplasma. El incremento de los niveles de citrato en el citoplasma regula negativamente, de forma alostérica, a la PFK1. Esta inhibición evita emplear glucosa para obtener un acetil-CoA que no podrá utilizarse.

# El consumo de glucosa y ácidos grasos está mutuamente inhibido



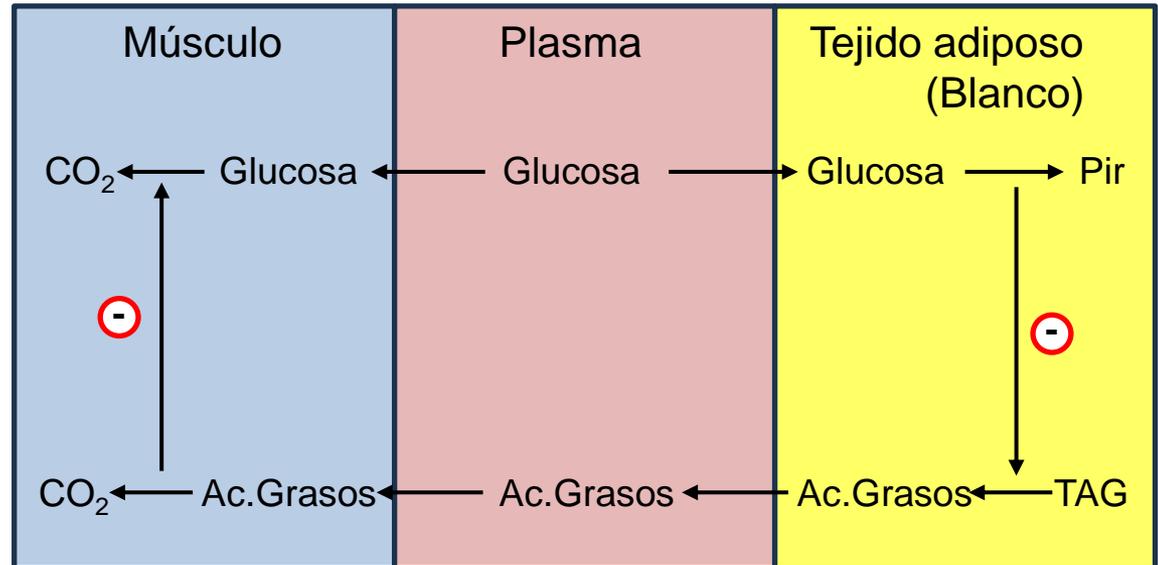
La degradación de glucosa incrementa los niveles de citrato citoplasmático, que pueden ser utilizados para la síntesis de malonil-CoA, precursor de la síntesis de ácidos grasos. El malonil-CoA inhibe la entrada, a la mitocondria de ácidos grasos para su degradación, vía Carnitina Acil Transferasa I. Esto protege contra la generación de un ciclo fútil de síntesis y degradación de ácidos grasos.

# El ciclo de la glucosa-ácidos grasos

-Control homeostático de la concentraciones de glucosa y ácidos grasos.

-Existe un **control recíproco** del metabolismo de **glucosa** y de **ácidos grasos**, así como de su captación. Esto evita que una célula capte y utilice glucosa y ácidos grasos a la vez. Cuando el tejido adiposo puede emplear glucosa, se inhibe la liberación de ácidos grasos.

-**Control hormonal** de los niveles de liberación de ácidos grasos. Esto produce un control sobre el sustrato energético del músculo, evitando que emplee glucosa cuando esta a niveles bajos.

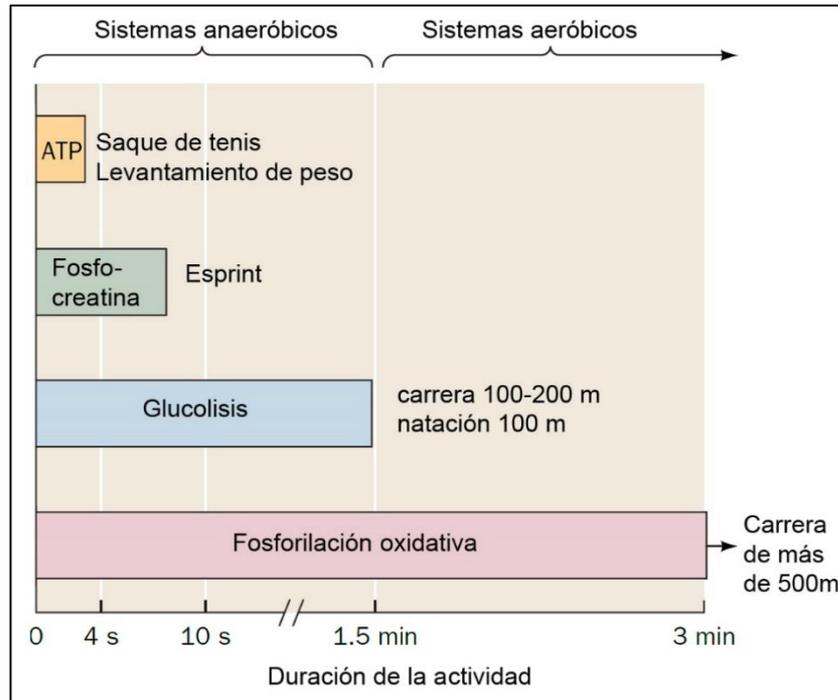


Adaptado Hue L. et al (2009) Am J Physiol Endocrinol Metab  
DOI: [10.1152/ajpendo.00093.2009](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2009)

# El metabolismo en el músculo esquelético

- 30% del oxígeno consumido en reposo
- El glucógeno (1-2% del peso del músculo) no sirve para tamponar los niveles de glucosa (falta de glucosa 6 fosfatasa).
- Funciona como reserva de energía liberando aminoácidos durante el ayuno (Ciclo- Alanina- Glucosa).
- No tiene receptores de glucagón. La PFK-1 de la glucólisis tiene una regulación inversa a la hepática. Se estimula por adrenalina.
- En la contracción muscular se utiliza en este orden: ATP, Creatina-P, Glucosa (ciclo de Cori: deuda de oxígeno en el hígado) y ácidos grasos, c. cetónicos. La bajada de pH (glucólisis anaerobia) produce fatiga de forma rápida (mecanismo de protección).

## Fuentes de energía para la contracción muscular



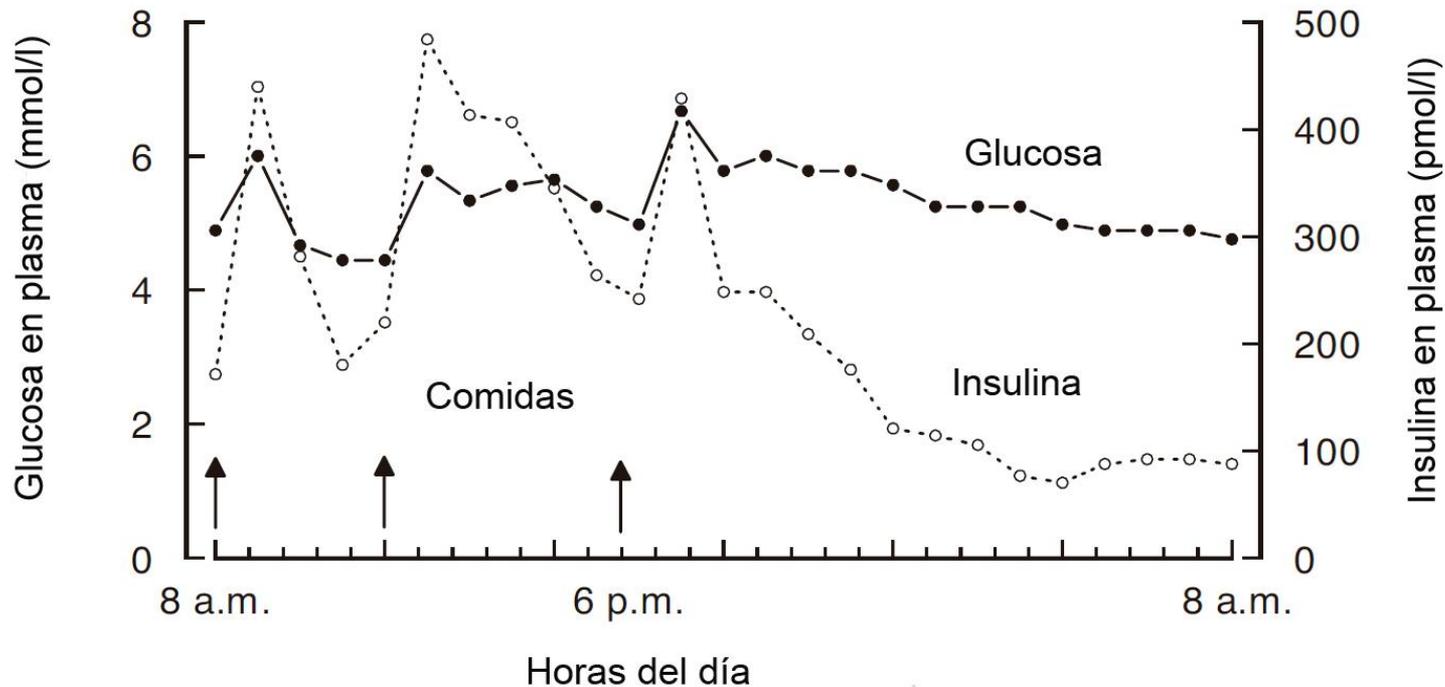
Modificado de Voet. Biochemistry, 4<sup>o</sup> Edición

## Fases de la homeostasis de la glucosa.

# OBJETIVOS DE LA REGULACION METABÓLICA

- 1) Mantener la glucemia  $> 3\text{mM}$  (54 mg/dL).
- 2) Evitar la degradación masiva de proteína muscular.

# Variación de los niveles de glucosa e insulina a lo largo del día

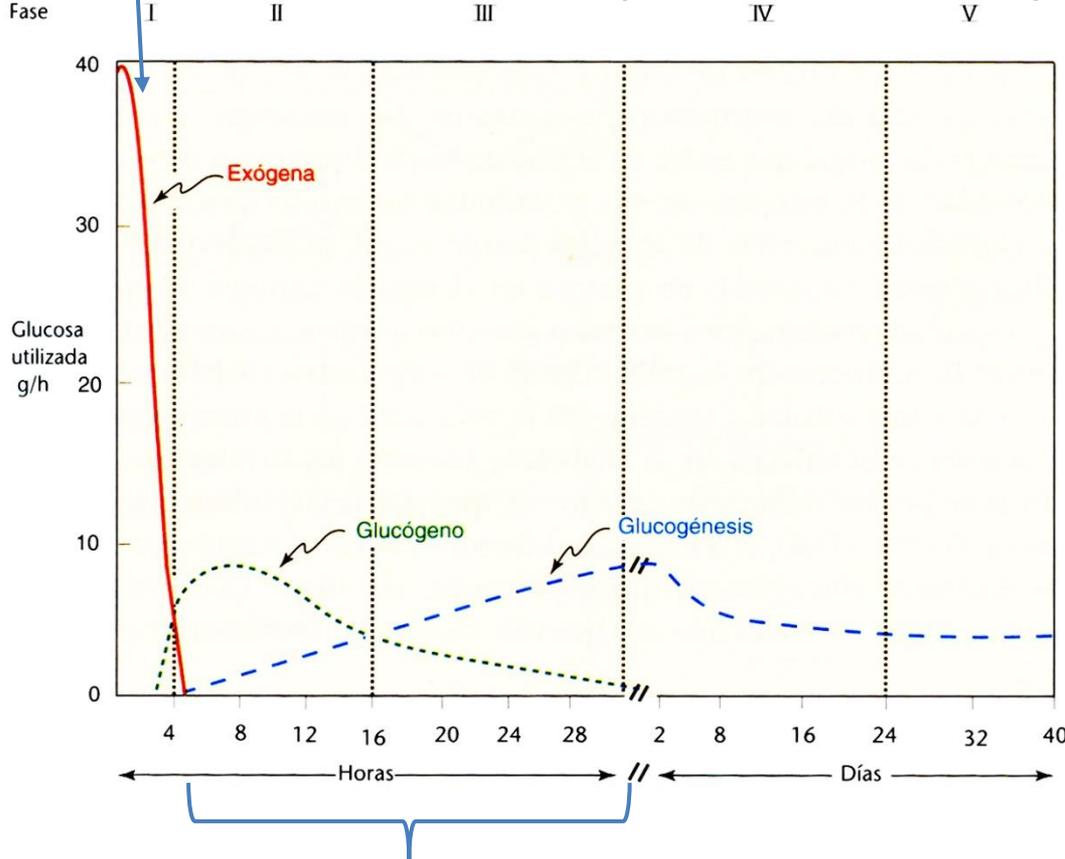


En la gráfica se observa como las comidas inducen la liberación de insulina para aprovechar los picos de glucosa exógena y regular sus niveles en sangre. Una vez se han bajado los niveles de glucosa en sangre (principalmente por captación vía GLUT4), desaparece el estímulo que induce la liberación de insulina, disminuyendo sus niveles de forma progresiva. Este sistema permite un control de los niveles de glucosa de forma eficiente, asegurándose que los tejidos periféricos sólo pueden captarla cuando los niveles son lo suficientemente altos como para no comprometer tejidos glucodependientes, como es el cerebro.

# Fases de la homeostasis de la glucosa (Cahill)

Posprandio

Ayuno prolongado



Estado basal

I o postprandial: Tras una comida se libera insulina, lo que induce la captación de glucosa exógena por tejidos con GLUT4. Además los niveles altos de glucosa son lo suficientemente elevados para que los receptores de baja afinidad no insulino dependientes, transporten glucosa de forma eficiente.

II o glucogenolítica: Los niveles de glucosa han bajado y ahora el hígado degrada glucógeno para mantener los niveles de glucosa. Empieza la gluconeogénesis. En esta fase el hígado ya no emplea glucosa de la sangre y se reduce drásticamente su uso por el tejido adiposo y muscular.

III o gluconeogénica: Se agotan las reservas de glucógeno y se incrementa la dependencia de la gluconeogénesis. En esta fase se incrementa el uso de proteínas y aminoácidos libres para la síntesis de glucosa.

IV: En esta fase comienza a reducirse la gluconeogénesis para proteger contra una excesiva degradación de proteínas. Gana peso la gluconeogénesis renal. Para compensar se empiezan a sintetizar cuerpos cetónicos como fuente de energía de reemplazo para el cerebro y el músculo durante el ejercicio. En condiciones basales sólo los eritrocitos, la médula y el cerebro consumen cantidades significativas de glucosa.

V o de ayuno prolongado: Los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos constituyen la principal fuente de energía, se mantiene la concentración de glucosa en sangre mediante aminoácidos de las proteínas.

# Fases de la homeostasis de la glucosa (Cahill)

Fase de la Homeostasis	Origen de la glucosa en sangre	Tejidos que captan la glucosa en sangre	Fuente de energía del cerebro
I	Exógena	Todos	Glucosa exógena
II	Glucógeno Gluconeogénesis hepática	Todos salvo el hígado. Se reduce la captación por parte de los tejidos periféricos	Glucógeno Gluconeogénesis hepática
III	Gluconeogénesis hepática Glucógeno	Todos salvo el hígado. A medida que progresa esta fase los tejidos periféricos reducen su captación	Gluconeogénesis hepática Glucógeno
IV	Gluconeogénesis hepática Gluconeogénesis renal	Eritrocitos, cerebro y médula renal	Gluconeogénesis Cuerpos cetónicos
V	Gluconeogénesis hepática Gluconeogénesis renal	Eritrocitos y algo cerebro y médula renal	Cuerpos cetónicos Gluconeogénesis

I o postprandial: Tras una comida se libera insulina, lo que induce la captación de glucosa exógena por tejidos con GLUT4. Además los niveles altos de glucosa son lo suficientemente elevados para que los receptores de baja afinidad no insulino dependientes, transporten glucosa de forma eficiente.

II o glucogenolítica: Los niveles de glucosa han bajado y ahora el hígado degrada glucógeno para mantener los niveles de glucosa. Empieza la gluconeogénesis. En esta fase el hígado ya no emplea glucosa de la sangre y se reduce drásticamente su uso por el tejido adiposo y muscular.

III o gluconeogénica: Se agotan las reservas de glucógeno y se incrementa la dependencia de la gluconeogénesis. En esta fase se incrementa el uso de proteínas y aminoácidos libres para la síntesis de glucosa.

IV: En esta fase comienza a reducirse la gluconeogénesis para proteger contra una excesiva degradación de proteínas. Gana peso la gluconeogénesis renal. Para compensar se empiezan a sintetizar cuerpos cetónicos como fuente de energía de reemplazo para el cerebro y el músculo durante el ejercicio. En condiciones basales sólo los eritrocitos, la médula y el cerebro consumen cantidades significativas de glucosa.

V o de ayuno prolongado: Los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos constituyen la principal fuente de energía, se mantiene la concentración de glucosa en sangre mediante aminoácidos de las proteínas.

# Metabolismo energético en el período posprandial

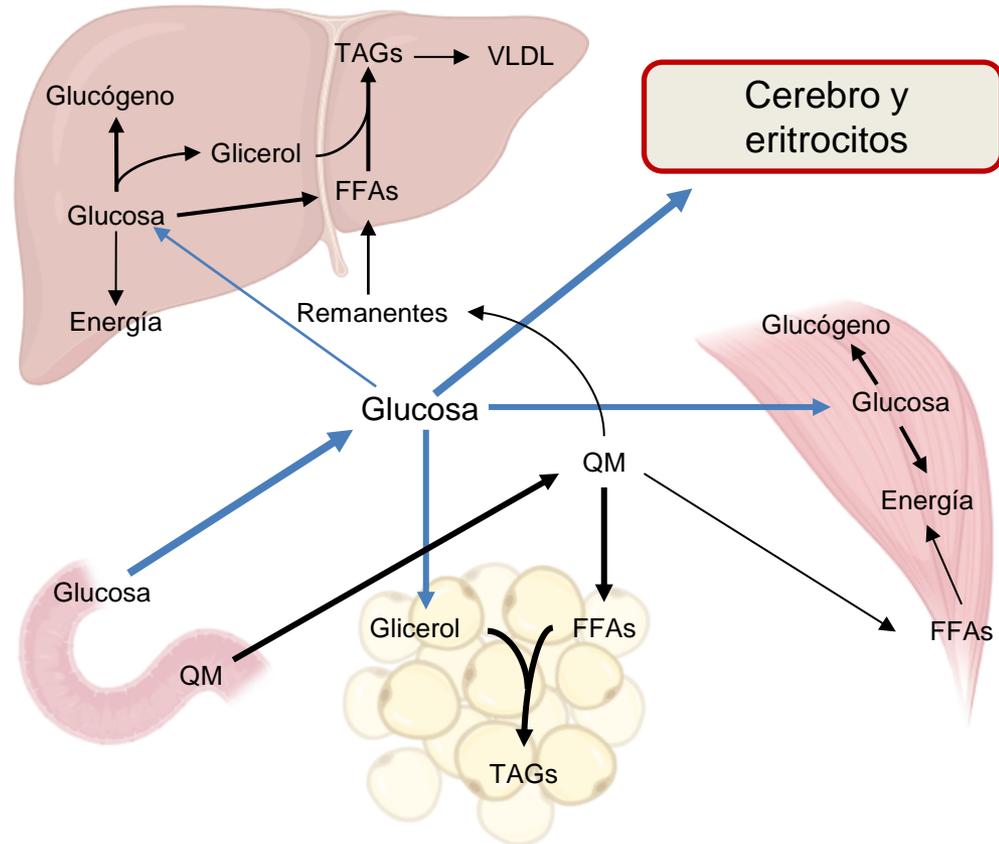
-En esta fase se produce la liberación y respuesta a la insulina. La insulina favorece todas las rutas biosintéticas asociadas a esta fase y el consumo de glucosa por la glucólisis.

-Se liberan a la sangre lípidos (en forma de quilomicrones o QM), glucosa y aminoácidos exógenos. Los aminoácidos son empleados para la síntesis de proteínas por todos los tejidos, y un poco para obtención de energía.

-El hígado obtiene glucosa que emplea para obtención de energía, síntesis de glucógeno y glicerol. El glicerol lo emplea para la obtención de TAGs junto con FFAs adquiridos de los remanentes o sintetizados a partir de glucosa.

-El tejido adiposo absorbe la mayoría de ácidos grasos (FFAs) de los quilomicrones, que emplea para sintetizar triacilgliceroles (TAGs), junto con glicerol sintetizado a partir de glucosa.

-El músculo, como el tejido adiposo absorbe glucosa vía GLUT4, transportador insulino dependiente. Emplea la glucosa para obtener energía y sintetizar glucógeno. También absorbe pequeñas cantidades de FFAs que empleará para obtención de energía.



El hígado sintetiza VLDL, sin embargo, la insulina inhibe su liberación. Los VLDL se quedan almacenados en los hepatocitos..

En esta fase, el cerebro y los eritrocitos, tejidos insulino independientes (no son los únicos), utilizan la glucosa exógena para obtener energía.

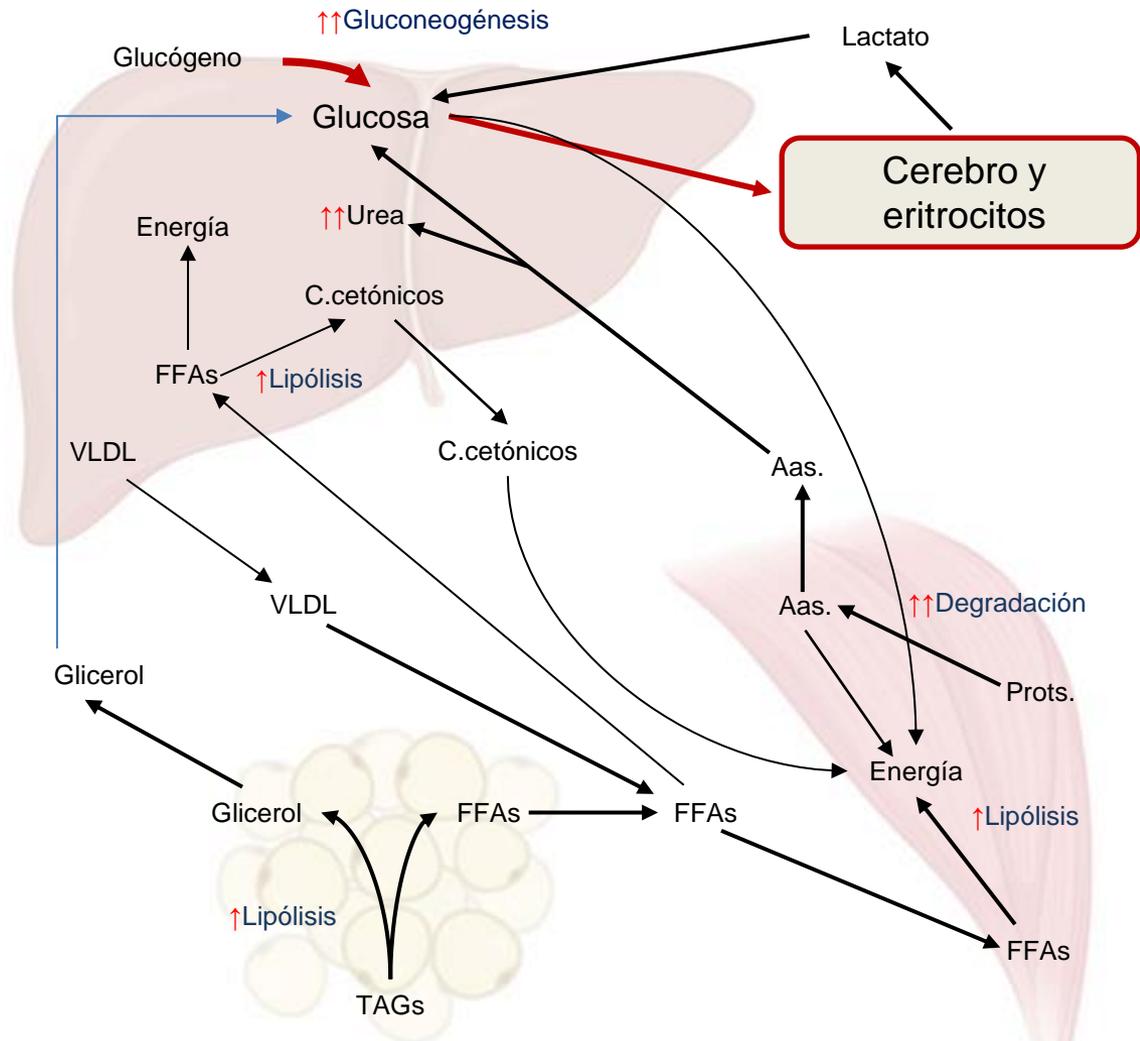
# El metabolismo energético en el estado “basal” (ayuno corto): Fase del glucagón

-En esta fase se produce la liberación y respuesta al glucagón.

-El hígado degrada sus reservas de glucógeno para mantener la glucemia al activarse la PGYS. Con el mismo objetivo, empieza a utilizar aminoácidos, glicerol y lactato para sintetizar glucosa, el glucagón activa la gluconeogénesis. Se empiezan a producir cuerpos cetónicos, al activarse la HMG-CoA sintasa. Su objetivo es suministrar energía al músculo (y algo al cerebro).

-El tejido adiposo comenzará a degradar TAGs al activarse la HSL. El glicerol se usará para la síntesis de glucosa. Los FFAs liberados son fuentes de energía para el hígado y el músculo. Además, el hígado los empleará para sintetizar cuerpos cetónicos.

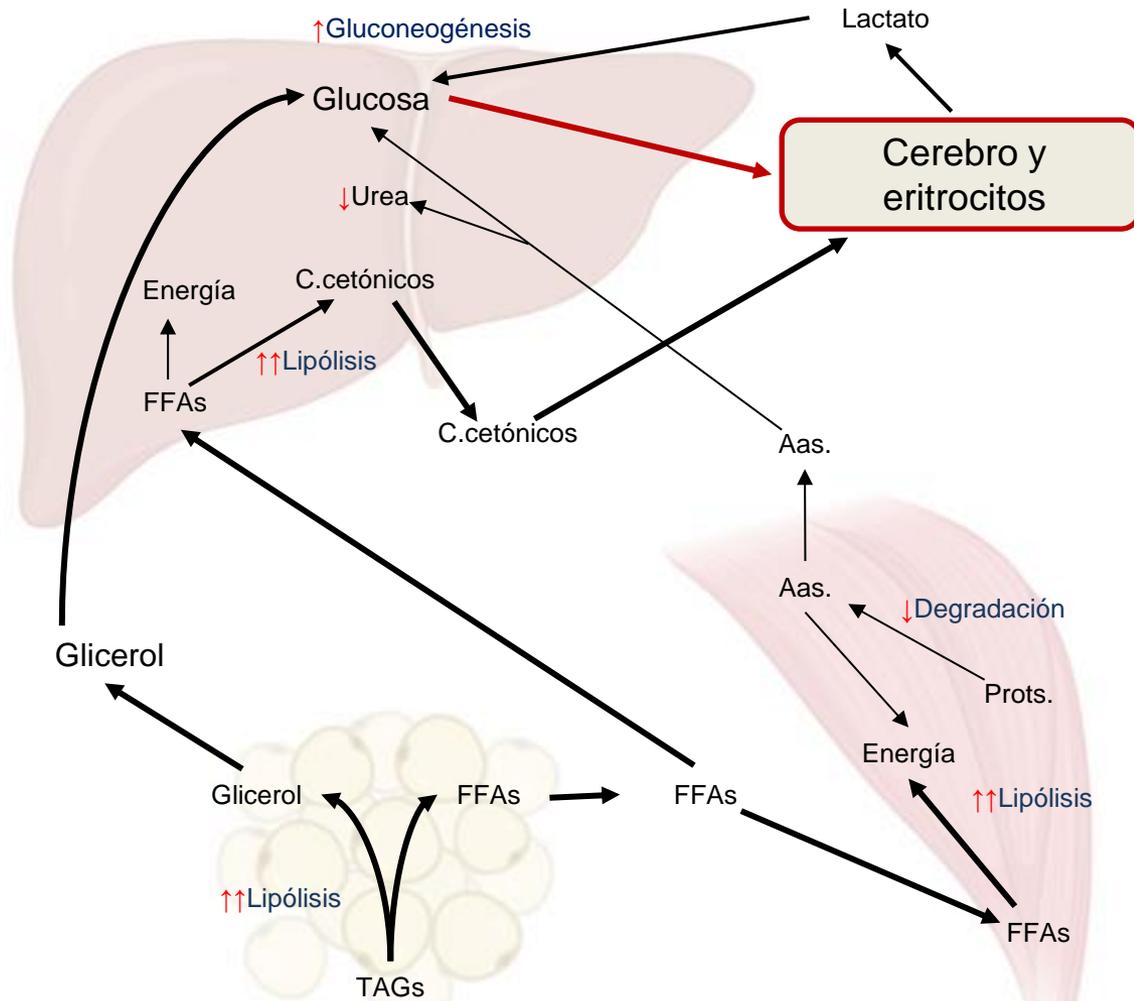
-De forma progresiva, la falta de insulina inducirá la degradación de proteínas musculares para suministrar esqueletos carbonados para la gluconeogénesis. Esto inducirá un gran incremento la producción de urea. La degradación de proteína se ve incrementada por el cortisol.



La falta de insulina induce la liberación de VLDL, que proveerán de FFAs al músculo. Los eritrocitos y el cerebro no pueden emplearlos, siendo estos tejidos los principales responsables del consumo de glucosa en esta fase.

# Metabolismo energético durante el ayuno prolongado (fases IV y V de Cahill)

- En esta fase se busca reducir el consumo de aminoácidos.
- Para ello el hígado, a parte de seguir realizando la gluconeogénesis, incrementa sustancialmente la síntesis de cuerpos cetónicos.
- Obtiene el acetil-CoA, principalmente, de los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo. También este será su principal fuente de energía.
- El músculo utilizará ácidos grasos para sustentarse. Aunque el consumo de aminoácidos se reduce, sigue existiendo una degradación de proteína y aminoácidos, de los cuales el músculo también emplea como fuente de energía. La reducción del uso de aminoácidos induce un descenso de la generación de urea.
- Para sustentar estos cambios se incrementa sustancialmente la lipólisis en el tejido adiposo.
- Los niveles de glucosa se siguen manteniendo empleando el glicerol liberado de los TAGs, la degradación de aas. (menos relevante que en la fase anterior) y el lactato producido por los eritrocitos.



En estas fases la glucosa es empleada en exclusiva por cerebro, eritrocitos y médula renal. El cerebro se sustenta principalmente de cuerpos cetónicos y algo de glucosa. Los eritrocitos siguen empleando solo glucosa ya que es la única fuente de energía que pueden utilizar.

Modificación de las principales rutas en diferentes condiciones metabólicas: ayuno, ejercicio, resistencia a insulina y cáncer.

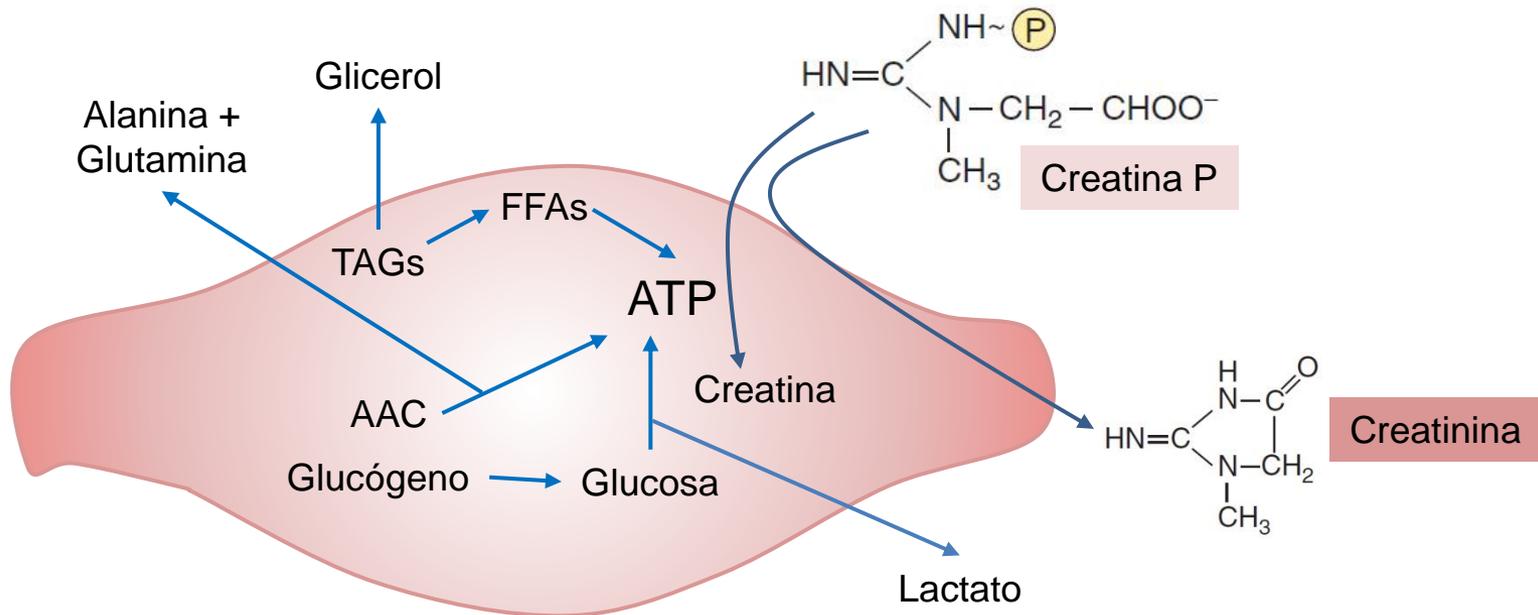
# El metabolismo del ejercicio: El músculo

Durante el ejercicio el músculo trata de satisfacer su propia demanda energética:

- 1) Primero se consume la fosfocreatina. En el proceso, parte de la creatina se convierte en creatinina, un producto de deshecho.
- 2) Se consume el ATP. A medida que se va gastando, se necesita proporcionar de sustratos energéticos al músculo para reponerlo.
- 3) Se emplea glucosa proveniente del glucógeno y aminoácidos para generar energía. El uso de aminoácidos produce la liberación de alanina y glutamina. En caso de que existan, se terminarán movilizando las reservas de ácidos grasos (en forma de gotas de grasa).

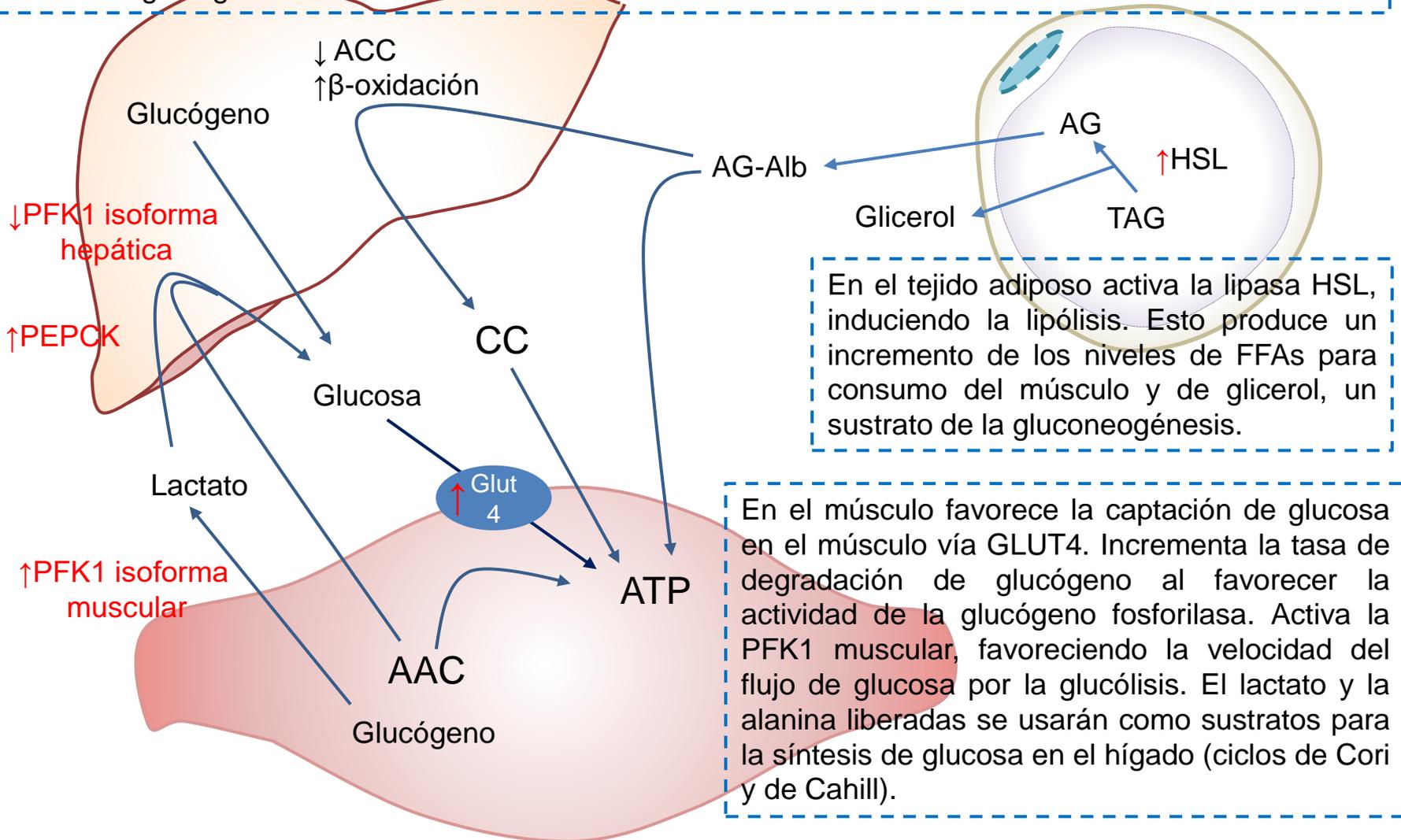
Estos procesos se encuentran activados por AMPK, que actúa como un sensor del descenso de los niveles de ATP, permitiendo a la célula empezar a movilizar sus reservas energéticas sin necesidad de señalización hormonal.

Esta actividad del músculo se coordina con los efectos sistémicos de la adrenalina.



# El metabolismo del ejercicio: La adrenalina

En el hígado favorece la síntesis de glucosa al activar el enzima clave de la gluconeogénesis PEPCK1. Incrementa la degradación de glucógeno al activar PGYS e inhibe el consumo de glucosa al inhibir la PFK1 hepática. Incrementa la síntesis de cuerpos cetónicos de forma similar al glucagón. La adrenalina potencia los efectos del glucagón e inhibe la liberación de insulina.



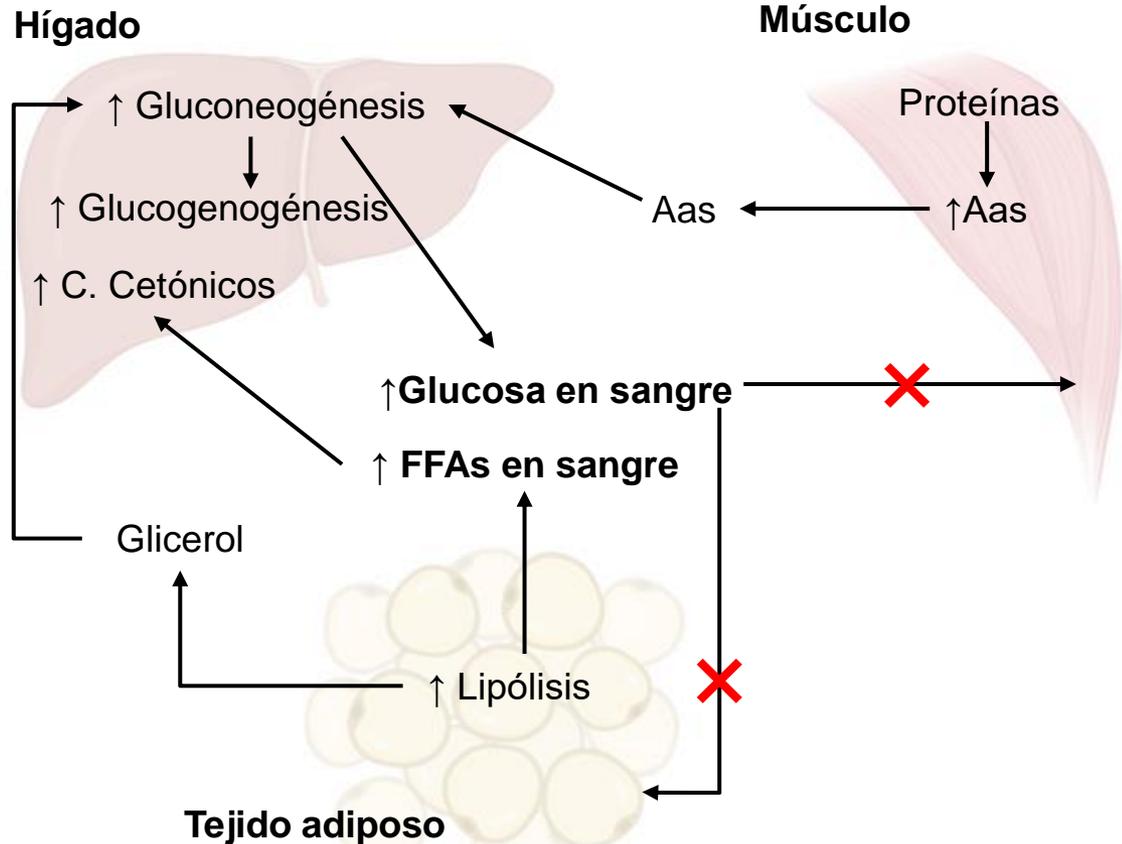
# El cortisol

-El ejercicio de alta intensidad también libera **cortisol**, la hormona del estrés. Su función metabólica es aumentar la disponibilidad de **glucosa para el cerebro**.

-Favorece la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis. Induce la **ruptura de proteína muscular**, aumentando los niveles de aminoácidos circulantes. También **favorece la gluconeogénesis** hepática y potencia la actividad del glucagón y la adrenalina.

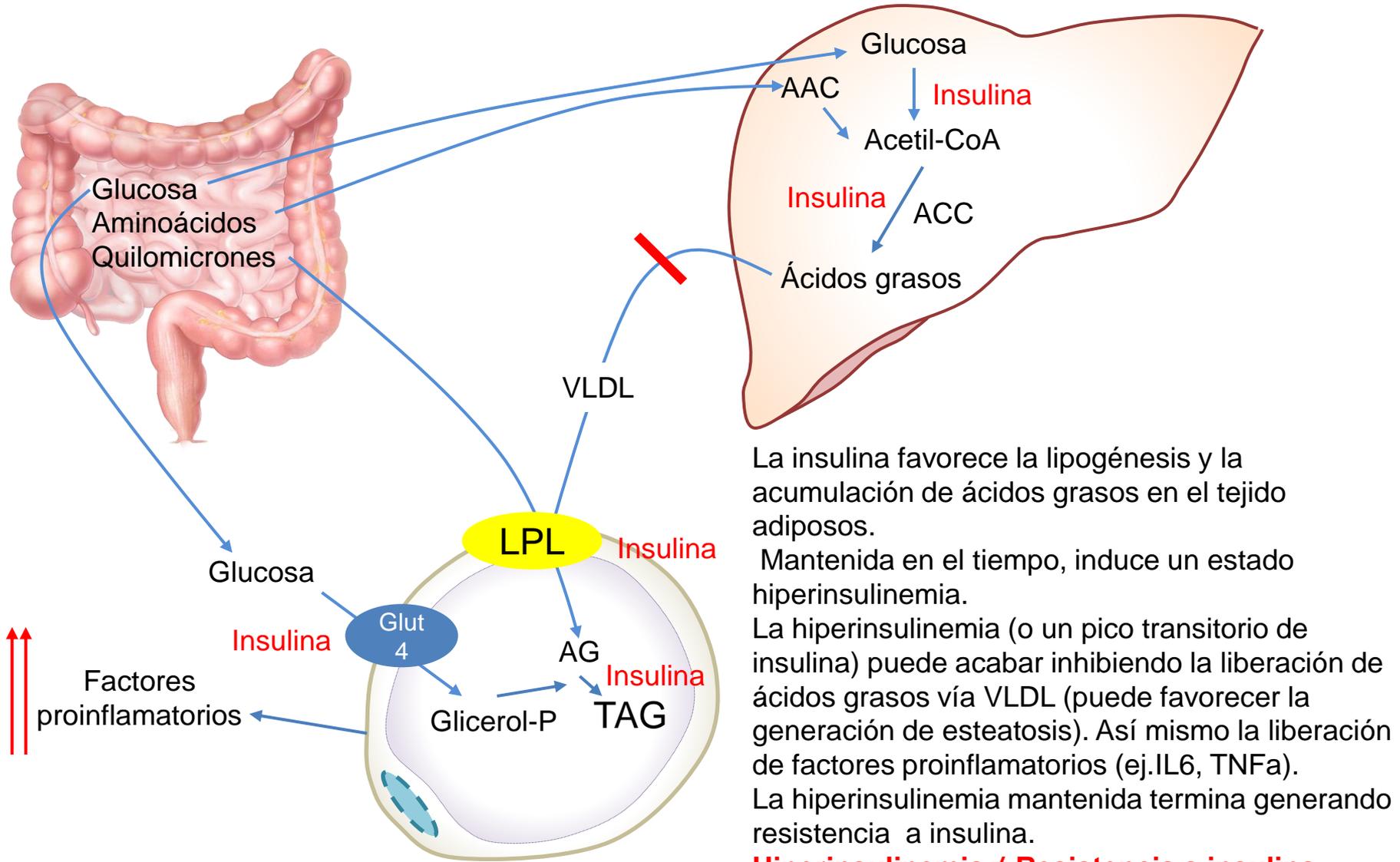
-Induce la **lipólisis** en el tejido adiposo, lo que libera glicerol para la gluconeogénesis. Así mismo incrementa los niveles de FFAs para que sean utilizados por los tejidos periféricos en vez de glucosa y para sintetizar cuerpos cetónicos.

-**Reduce la sensibilidad a insulina** al inhibir la captación de glucosa mediada por GLUT4, lo que preserva la glucosa circulante para tejidos insulino independientes, como el cerebro.



El cortisol incrementa los niveles de glucógeno hepático pero no del muscular. Esto se debe a que el glucógeno hepático sirve de reservorio de glucosa que se liberará a la sangre cuando sea necesario, mientras que el muscular es para consumo exclusivo del músculo.

# Cambios metabólicos en la Obesidad



La insulina favorece la lipogénesis y la acumulación de ácidos grasos en el tejido adiposo.

Mantenida en el tiempo, induce un estado hiperinsulinemia.

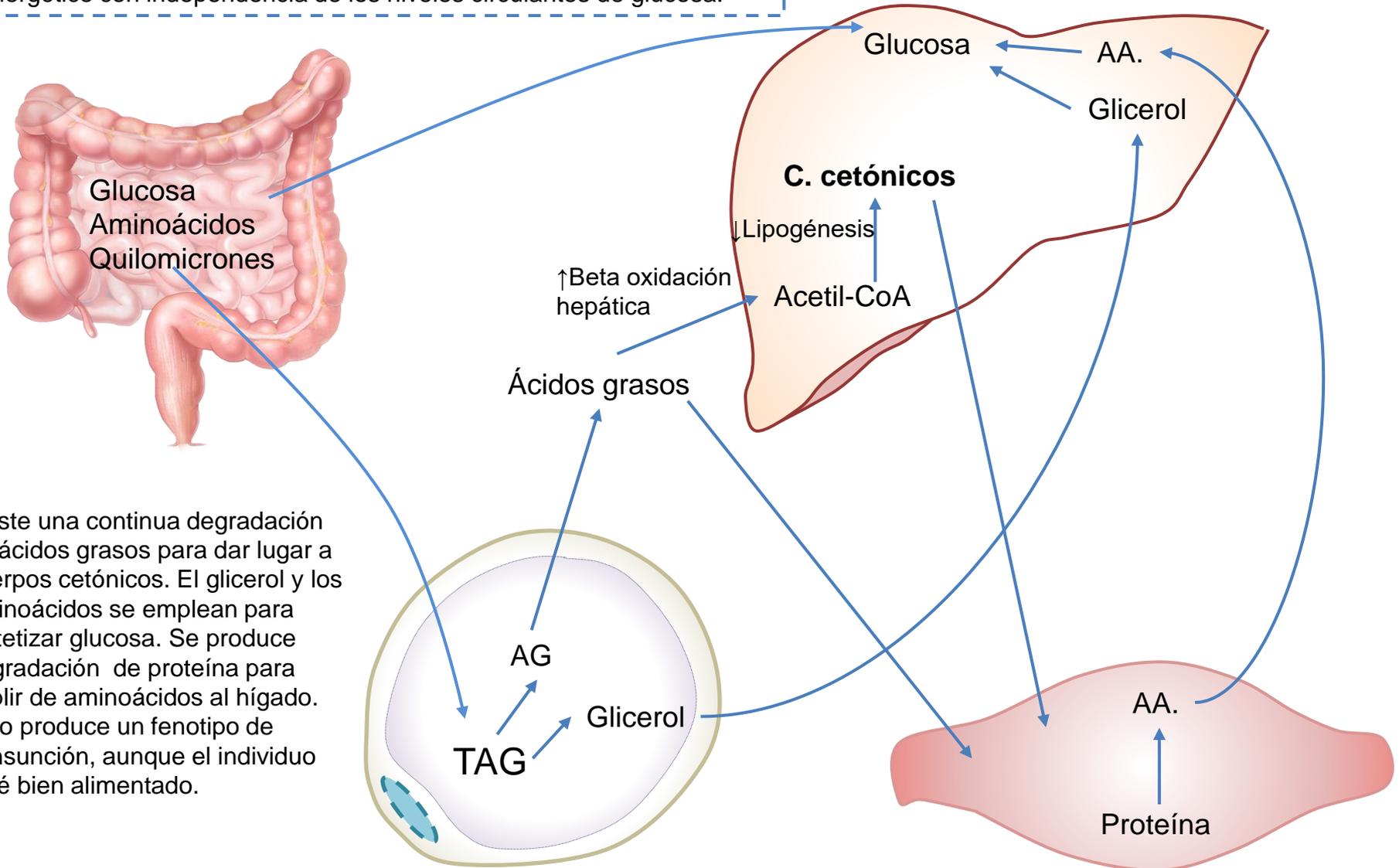
La hiperinsulinemia (o un pico transitorio de insulina) puede acabar inhibiendo la liberación de ácidos grasos vía VLDL (puede favorecer la generación de esteatosis). Así mismo la liberación de factores proinflamatorios (ej. IL6, TNF $\alpha$ ).

La hiperinsulinemia mantenida termina generando resistencia a insulina.

**Hiperinsulinemia  $\neq$  Resistencia a insulina (pero están asociados)**

# Cambios metabólicos en la Diabetes tipo I

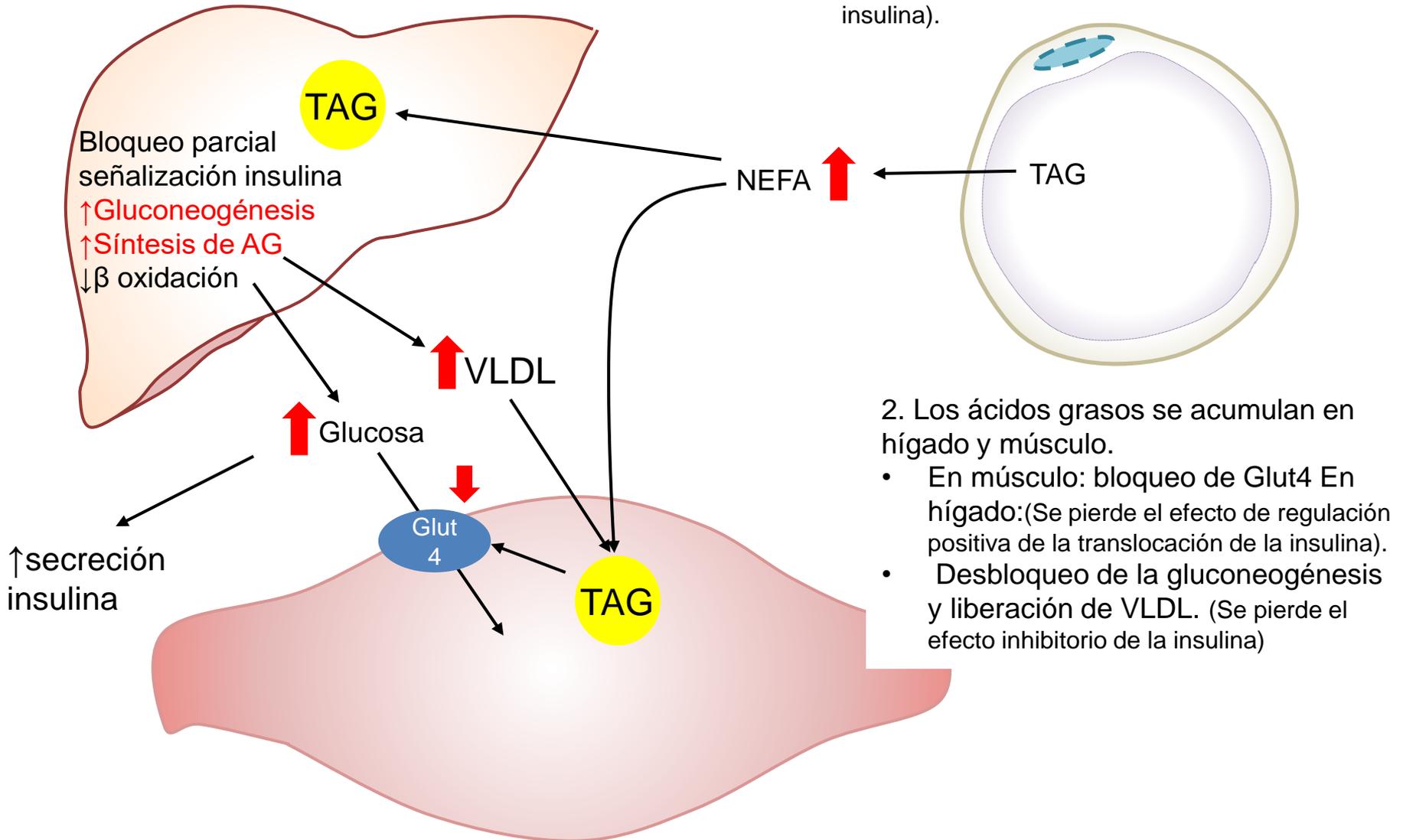
En la diabetes tipo I, el organismo se comporta en situación de estrés energético con independencia de los niveles circulantes de glucosa.



Existe una continua degradación de ácidos grasos para dar lugar a cuerpos cetónicos. El glicerol y los aminoácidos se emplean para sintetizar glucosa. Se produce degradación de proteína para suplir de aminoácidos al hígado. Esto produce un fenotipo de consunción, aunque el individuo esté bien alimentado.

# El círculo vicioso de la resistencia a insulina

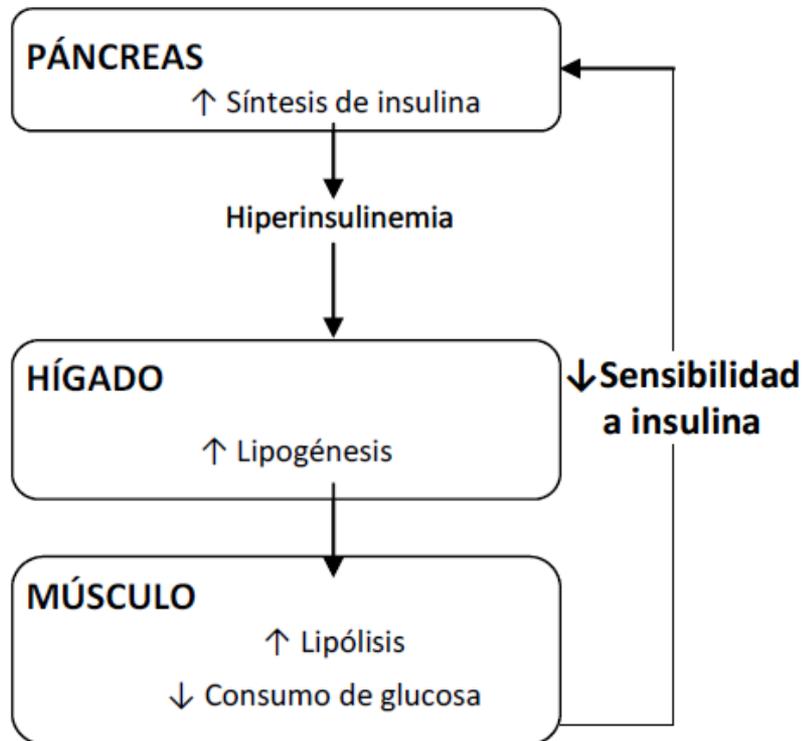
1. El tejido adiposo se vuelve resistente a la acción de la insulina. Libera AG sin esterificar (Se pierde el efecto inhibitorio de la insulina).



2. Los ácidos grasos se acumulan en hígado y músculo.

- En músculo: bloqueo de Glut4
- En hígado: (Se pierde el efecto de regulación positiva de la translocación de la insulina).
- Desbloqueo de la gluconeogénesis y liberación de VLDL. (Se pierde el efecto inhibitorio de la insulina)

# El círculo vicioso de la resistencia a insulina



1) Durante una hiperinsulinemia mantenida el músculo puede empezar a utilizar más ácidos grasos.

2) Incremento de consumo de ácidos grasos por el músculo produce una menor retirada de glucosa por parte del músculo.

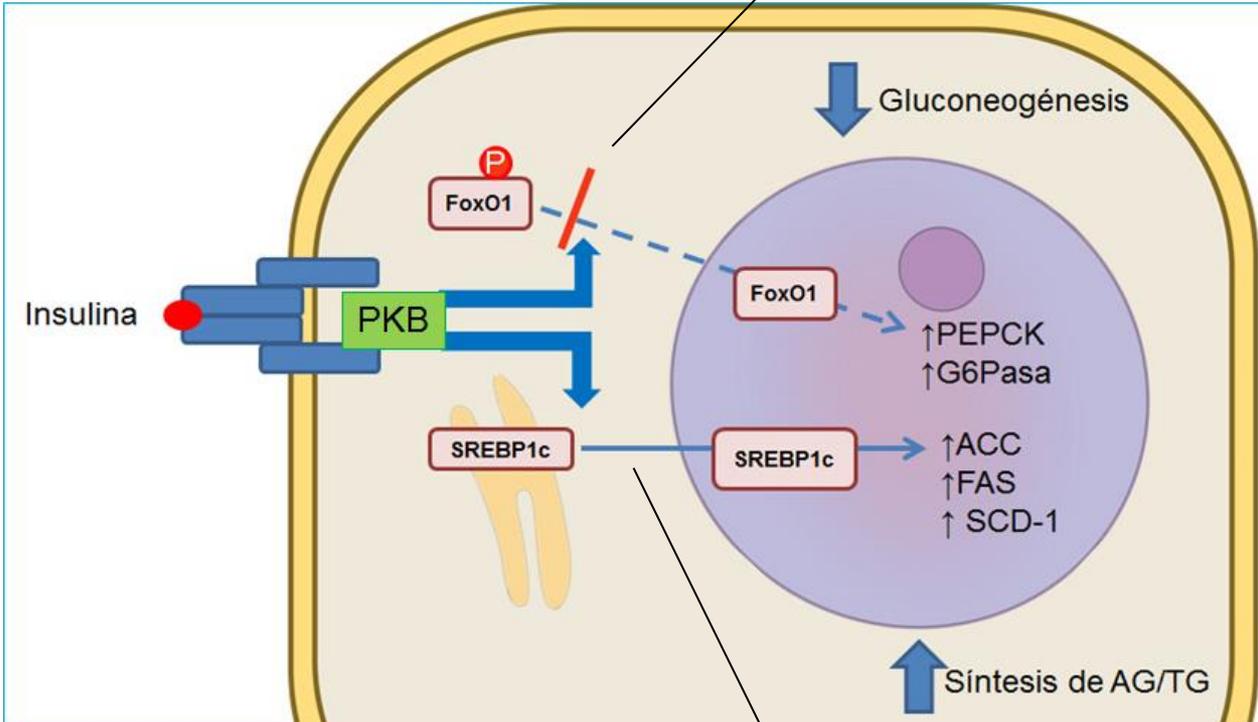
3) Más glucosa en sangre, conlleva un mayor tiempo de estadio en hiperinsulinemia.

4) Más insulina liberada por el páncreas, induce una mayor lipogénesis. Mayor liberación de ácidos grasos.

**La pérdida de sensibilidad a insulina se retroalimenta al mantener el estadio de hiperinsulinemia.**

# Inducción enzimática por insulina

La fosforilación de FoxO1 inhibe su translocación al núcleo, lo que inhibe su función.  
Esto produce la inhibición de la gluconeogénesis por insulina



Expresión aumentada (SREBP1c)

Citrato liasa  
Enzima málico  
ACC  
FAS  
SCD-1  
Elovl6

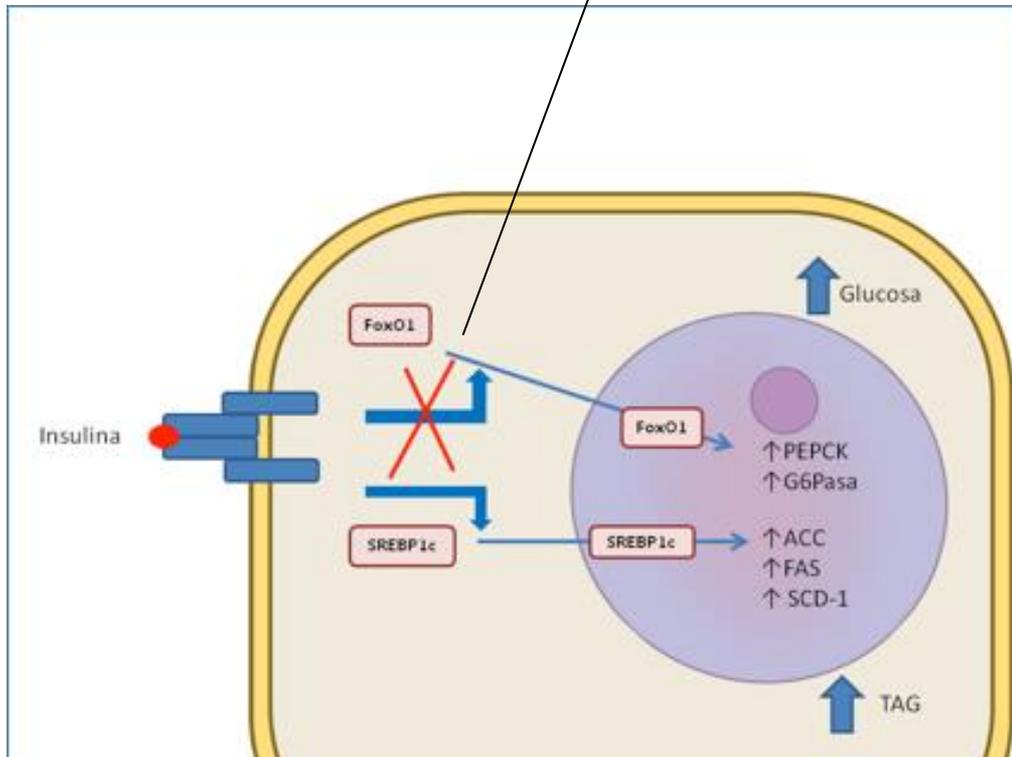
Expresión disminuída (FoxO1)

PEPCK  
G6Pasa

La insulina promueve la translocación al núcleo del dominio de unión a DNA de SREBP1c, induciendo la expresión de genes asociados a la síntesis de ácidos grasos.

## Inducción enzimática por insulina en diabetes tipo 2

Se pierde la capacidad de bloquear FoxO1 y por el bloqueo sobre la gluconeogénesis



Expresión aumentada (SREBP1c)

Citrato liasa

Enzima málico

ACC

FAS

SCD-1

Elovl6

Expresión aumentada (FoxO1)

~~PEPCK~~

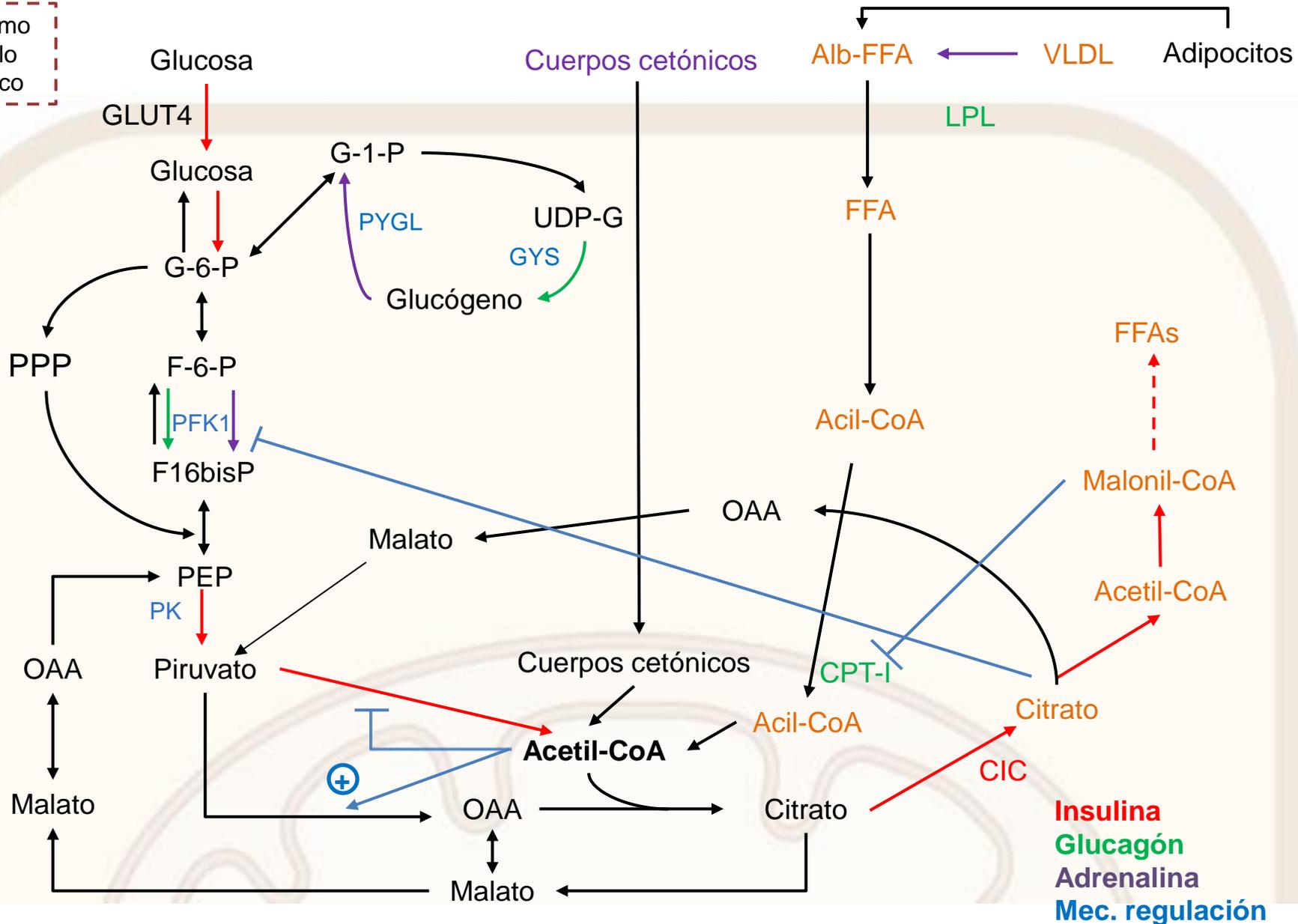
~~G6Pasa~~

En el hígado diabético se produce la pérdida del control de la gluconeogénesis por insulina que no afecta a la inducción de la síntesis de ácidos grasos y TAGs.

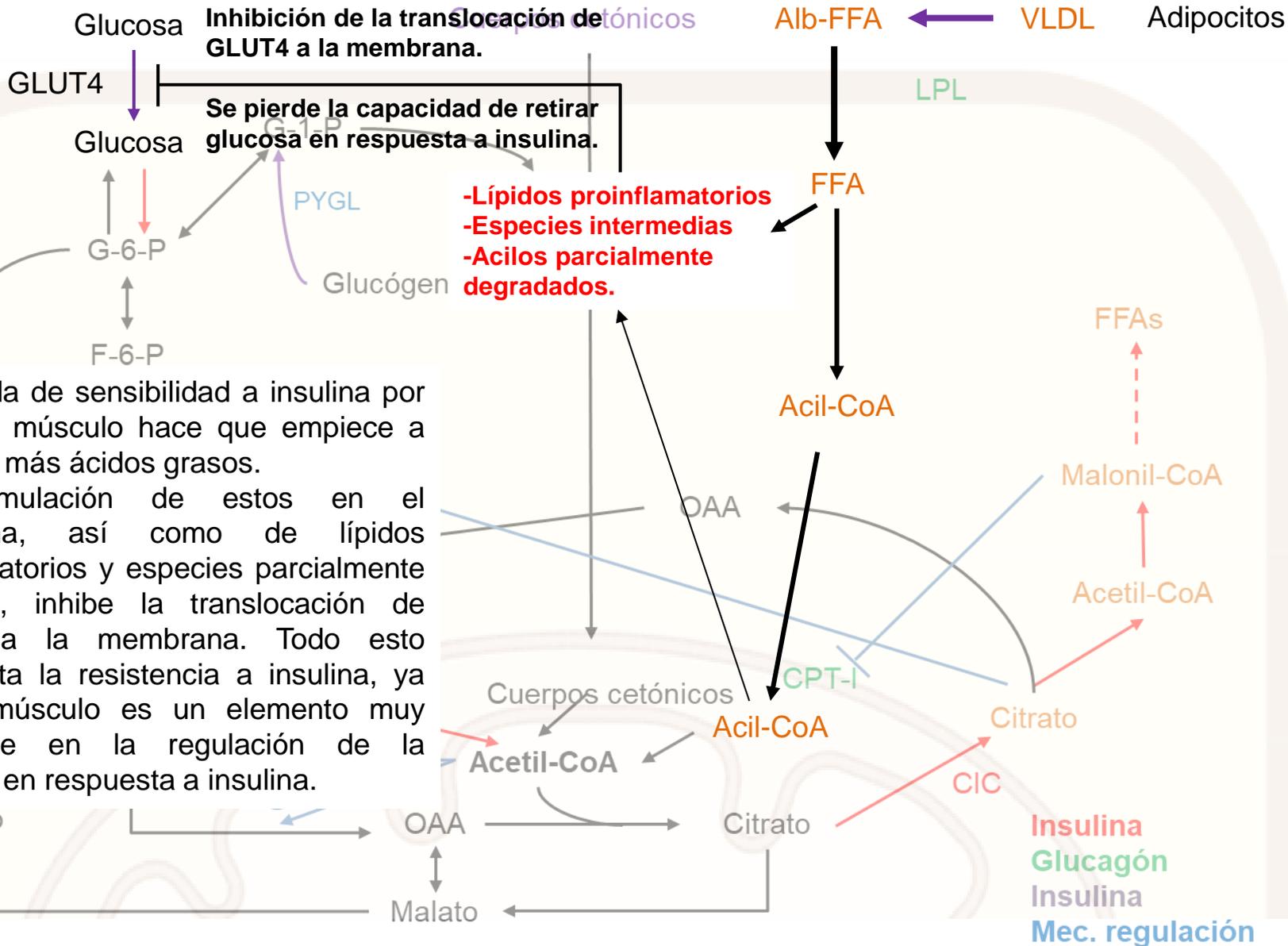
**Se produce una paradójica síntesis simultánea de glucosa y lípidos.**

# Resistencia a insulina en el músculo: Efecto sobre GLUT4 en músculo

Metabolismo en músculo no diabético



# Resistencia a insulina en el músculo: Efecto sobre GLUT4



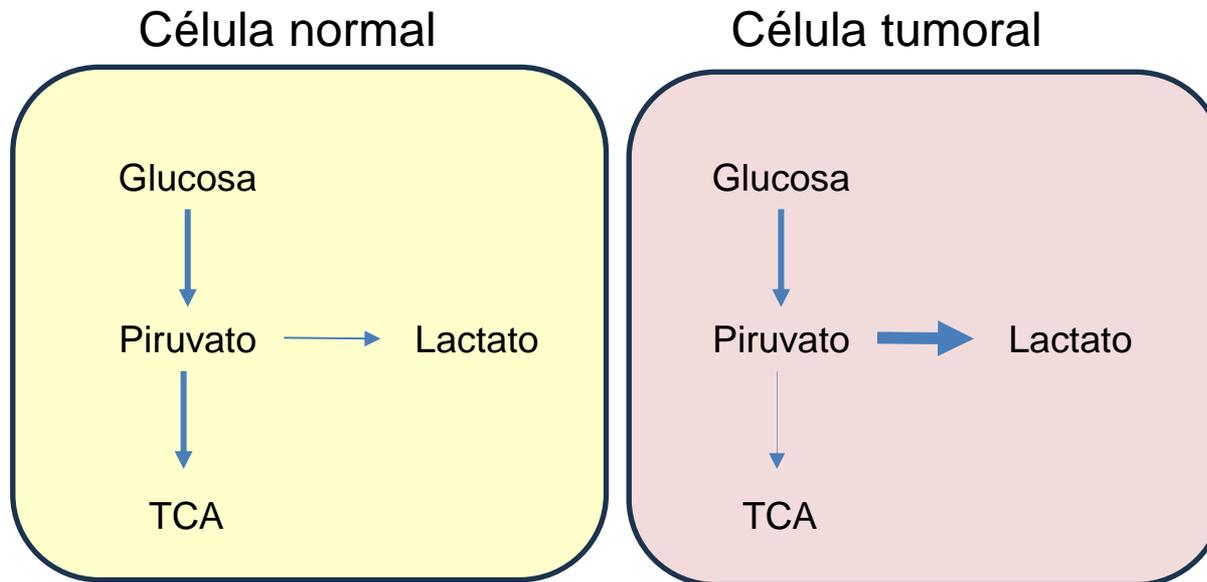
- La pérdida de sensibilidad a insulina por parte del músculo hace que empiece a consumir más ácidos grasos.
- La acumulación de estos en el citoplasma, así como de lípidos proinflamatorios y especies parcialmente degradadas, inhibe la translocación de GLUT4 a la membrana. Todo esto incrementa la resistencia a insulina, ya que el músculo es un elemento muy importante en la regulación de la glucemia en respuesta a insulina.

**-Lípidos proinflamatorios  
-Especies intermedias  
-Acilos parcialmente degradados.**

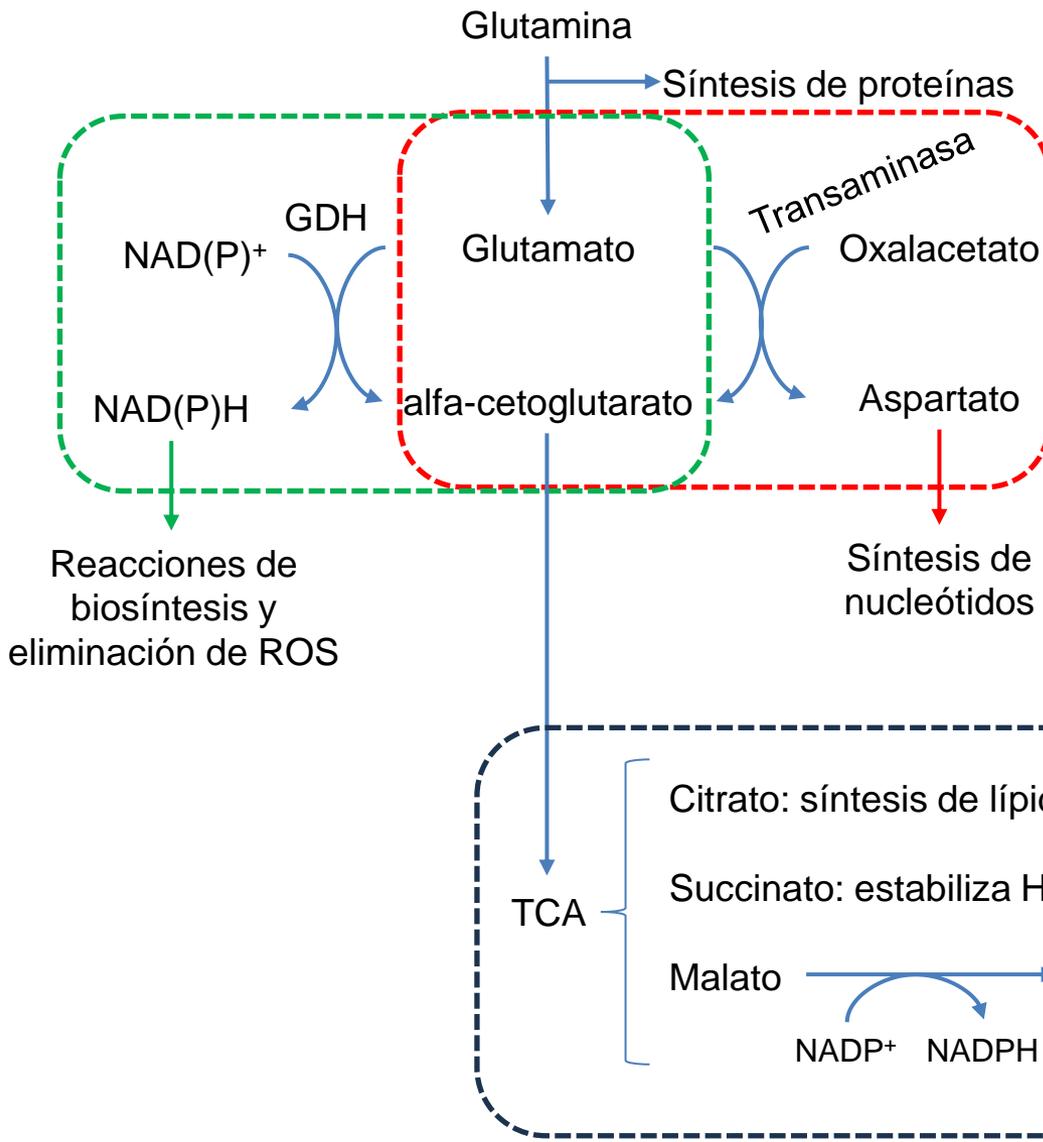
**Insulina  
Glucagón  
Insulina  
Mec. regulación**

## Cambios metabólicos en el cáncer: Efecto Warburg

- Efecto Warburg: células cancerosas producen energía principalmente por proceso de glicólisis anaeróbica (producto final lactato).
- Aunque aparentemente es menos eficiente, las células tumorales suelen encontrarse en situaciones de hipoxia, lo que reduce la eficiencia de la cadena transportadora de electrones, por lo que las resulta beneficioso redirigir la glucosa a la síntesis de lactato.
- El ciclo de Krebs se emplea para biosíntesis, principalmente.



# Cambios metabólicos en el cáncer: Glutaminólisis



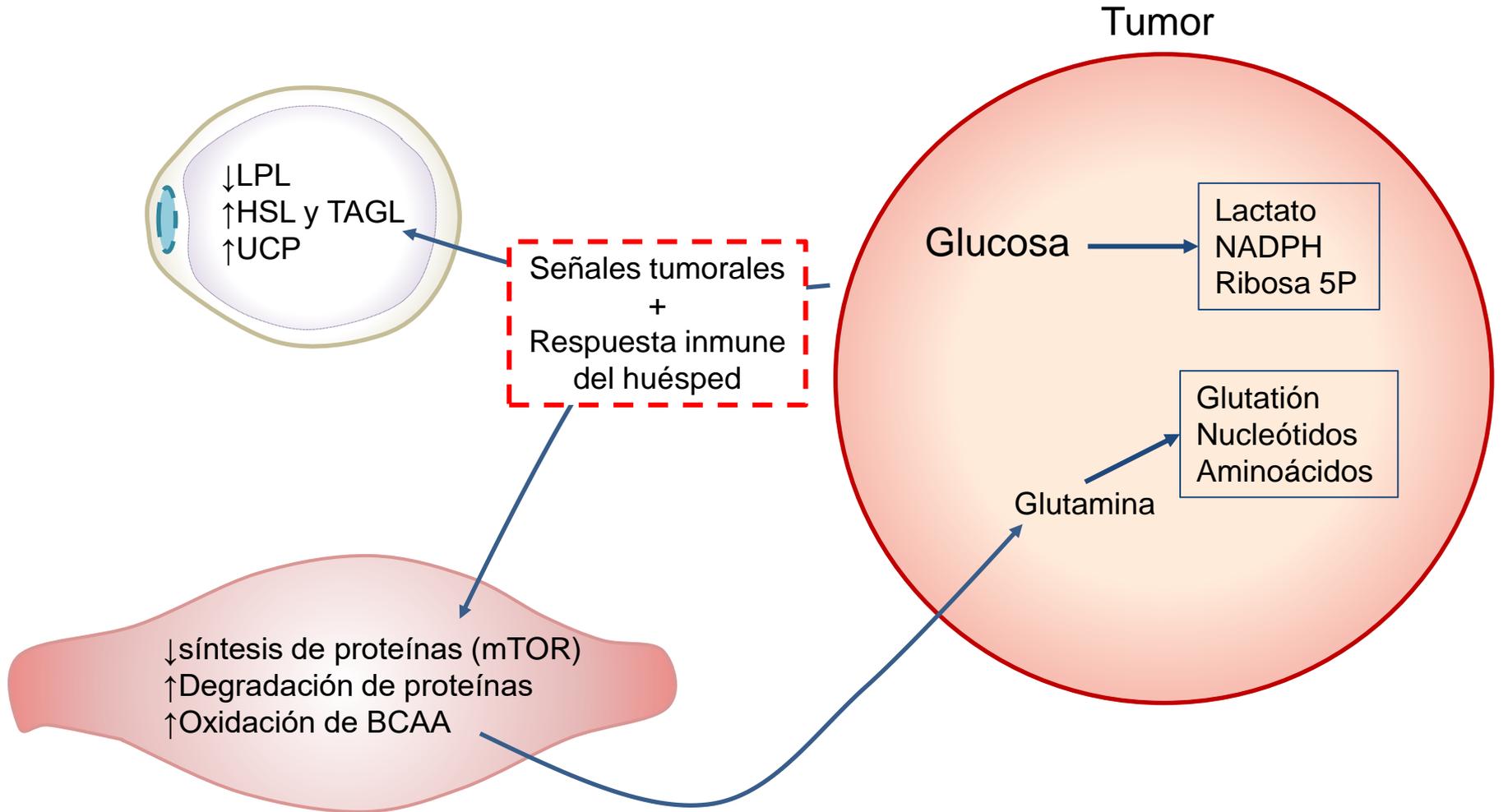
Las células tumorales tienen una gran demanda energética y de biomoléculas. La glutamina es empleada por las células tumorales para procesos biosintéticos:

-Se utiliza para obtener aminoácidos a partir de diferentes cetoácidos.

-Se obtiene NADPH. El NADPH se emplea en diferentes rutas biosintéticas como la síntesis de ácidos grasos o nucleótidos. También es esencial para la eliminación de especies reactivas de oxígeno.

-El alfa-cetoglutarato se emplea para reponer intermediarios del ciclo de Krebs, los cuales pueden ser redirigidos a rutas biosintéticas. Además el succinato estabiliza HIF-1a, parte esencial de la respuesta adaptativa a hipoxia.

# Cambios metabólicos en el cáncer: Efectos sistémicos



Las señales producidas por el propio tumor y la respuesta inflamatoria del huésped dan lugar a la degradación de proteínas en el músculo esquelético y a la degradación de TAG del tejido adiposo, dando lugar a caquexia (estado de extrema desnutrición, atrofia muscular, fatiga y debilidad.).