

METABOLISMO ENERGÉTICO EN EL HUMANO
Un enfoque cuantitativo

Radu Racotta

METABOLISMO ENERGÉTICO EN EL HUMANO
Un enfoque cuantitativo

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
– MÉXICO –

PRIMERA EDICIÓN 2001

D.R. © 2001, INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
Tresguerras 27, 06040, México, D. F.

ISBN:

Impreso en México / *Printed in Mexico*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

- 1.1 Flujos de materia y energía
- 1.2 Reservas energéticas
- 1.3 Combustibles circulantes
- 1.4 Gasto energético
- 1.5 Mecanismos de control
- 1.6 Regulación del peso corporal

2. BASES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

- 2.1 Balance energético
- 2.2 Tasa metabólica
- 2.3 Métodos de medición del metabolismo energético
- 2.4 Combustibles exógenos, reservas endógenas y su utilización
- 2.5 El ATP, la moneda energética de cambio
- 2.6 Calorimetría indirecta
- 2.7 Oxígeno y producción de ATP
- 2.8 Conclusiones

3. FLUJOS POSABSORTIVOS

- 3.1 Consumo de oxígeno
- 3.2 Medición de la tasa de recambio
- 3.3 Producción de glucosa
- 3.4 Utilización de la glucosa
- 3.5 Aminoácidos
- 3.6 Producción de urea
- 3.7 Lípidos
- 3.8 Algunos efectos hormonales
- 3.9 Conclusiones

4. FLUJOS EN AYUNO

- 4.1 Aspectos generales
- 4.2 Flujos de combustibles en ayuno de 3 a 4 días
- 4.3 Flujos de combustibles en ayuno prolongado
- 4.4 Control de flujos en ayuno
- 4.5 Algunos efectos hormonales
- 4.6 Conclusiones

5. APORTE EXÓGENO DE COMBUSTIBLES

- 5.1 Vaciamiento gástrico
- 5.2 Termogénesis prandial o Costo energético de la ingestión (CEI)
- 5.3 Entrada exógena de carbohidratos
- 5.4 Entrada exógena de lípidos
- 5.5 Entrada exógena de aminoácidos
- 5.6 Algunos efectos hormonales
- 5.7 Conclusiones

6. EFECTOS DE LA SUBALIMENTACIÓN Y SOBREALIMENTACIÓN EN SUJETOS DE PESO NORMAL

- 6.1 Generalidades
- 6.2 Subalimentación calórica balanceada
- 6.3 Sobrealimentación calórica balanceada
- 6.4 Alimentación desbalanceada en cuanto a los macronutrientes
- 6.5 Conclusiones

7. OBESIDAD

- 7.1 Peso corporal y masa adiposa
- 7.2 Posibles causas del desarrollo de la obesidad
- 7.3 Características metabólicas de la obesidad
- 7.4 Problemática metabólica de la bajada de peso
- 7.5 Adiposidad regional
- 7.6 Algunos efectos hormonales
- 7.7 Conclusiones

8. RESISTENCIA A LA INSULINA

- 8.1 ¿Qué se entiende por “Resistencia a la Insulina”
- 8.2 Características metabólicas de la resistencia a la insulina
- 8.3 Obesidad y resistencia a la insulina
- 8.4 Diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID)
- 8.5 DMNID y obesidad
- 8.6 Conclusiones

9. EJERCICIO

9.1 Generalidades

9.2 Flujos metabólicos en ejercicio en sujetos no entrenados

9.3 Efectos del entrenamiento físico

9.4 Efecto de las fuentes exógenas de calorías

9.5 Conclusiones

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

SIGLAS

INTRODUCCION

Lo que me indujo a escribir este libro es la existencia de una gran cantidad de información cuantitativa acerca de la dinámica de las diferentes variables metabólicas involucradas en el metabolismo energético. Esto se debe a la implementación a lo largo del siglo de varias metodologías que permitieron medir, directa o indirectamente, el valor de dichas variables en la circulación sanguínea local o general, en tejidos, células o aun en organelos celulares. Al principio, las técnicas han permitido a los bioquímicos determinar *in vitro* las vías metabólicas con sus componentes y la actividad de las enzimas que en ellas participan, como la glucólisis, el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, el ciclo de la urea, etc. Con el desarrollo posterior de los compuestos marcados con isótopos, y la existencia de aparatos de medición cada vez más sofisticados para permitir una mayor sensibilidad, se pudieron perfeccionar las mediciones de los flujos de compuestos energéticos en todo el organismo. La calorimetría directa o indirecta permitió estimar las necesidades energéticas cuantitativas de los organismos.

Todos estos datos se han obtenido, en su gran mayoría, en animales de laboratorio (ratas, perros, puercos, estos últimos por ser omnívoros como nosotros y mucho más grandes que las ratas), en animales herbívoros de interés económico (ovejas, cabras, vacas) y, también en humanos. Aunque no hay similitud absoluta entre la dinámica cuantitativa de los diferentes metabolitos entre las especies, ciertas variables pueden ser extrapoladas de una especie a otra en la cual la medición directa es difícil. Un ejemplo típico en este sentido lo presenta el flujo de metabolitos a través del hígado, para lo cual se necesita tomar muestras de sangre de la vena porta hepática. Esto sólo se puede hacer en el humano en pacientes expuestos a laparotomía por razones médicas. La extrapolación de datos de una especie a otra debe tomar en cuenta, desde el punto de vista cuantitativo, el tamaño relativo de las dos especies consideradas, dado que el metabolismo energético por unidad de peso corporal es inversamente proporcional a la masa corporal.

Aquí se presentarán los datos encontrados en humanos, bastante numerosos por cierto. La bibliografía no pretende para nada ser exhaustiva sino que indicar donde se pueden encontrar mayores detalles en relación con el tema de interés para el lector. Se tiene que aclarar desde el principio que éste no es un libro de difusión.

Los datos cuantitativos que se presentan, y que podrían interesar a cierto tipo de especialistas (bioquímicos, fisiólogos y, quizás, nutriólogos), son la única justificación de esta compilación de datos de la literatura especializada que, a mi conocimiento, no se encuentran reunidos en alguna publicación. Por esta razón, se asume a lo largo del texto que el lector conoce las bases de la organización del cuerpo humano y del metabolismo intermediario, sin la necesidad de presentar un glosario completo de todos los términos empleados. Tampoco se describirán más de lo necesario las técnicas utilizadas para la estimación de las variables metabólicas, pero sí las fuentes bibliográficas donde éstas pueden ser encontradas.

Se da por entendido en todos los casos que la concentración sanguínea de cualquier metabolito circulante es la resultante del balance entre su entrada a la sangre y su salida de este compartimento. Los niveles de ciertos metabolitos se mencionarán cuando se consideren de importancia para el tema específico como, por ejemplo, en la diabetes, en efectos hormonales, etc. Se presentan 2 anexos con los flujos y los niveles circulantes de metabolitos y de hormonas en las condiciones examinadas en los diferentes capítulos.

Modalidad de la presentación de los datos cuantitativos. En muchos casos, los datos cuantitativos de los flujos se presentarán como $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal. min. La justificación de la presentación en unidades micromolares y no en unidades de masa es que así se pueden apreciar mejor las reacciones químicas cuantitativas. Se presentan por kg de peso corporal para poder comparar los datos obtenidos en personas de diferente peso. Sin embargo, a veces será necesario reportar los datos al peso sin grasa o a la masa adiposa o, aun, al peso de un miembro (pierna, antebrazo) cuando las determinaciones se hicieron a través de dicha parte del cuerpo. En cuanto al tiempo (minutos), esto se justifica por el hecho de que algunas mediciones son puntuales y comparan, por ejemplo, la evolución temporal, a intervalos dados, de alguna(s) variable(s) después de administrar una hormona, un metabolito, durante el ejercicio físico, etc.

Tal manera de presentar los datos necesitó transformar algunas de las estimaciones de la literatura que a veces se expresan en gramos, y/o por hora y/o por sujeto. La transformación de unidades de masa a unidades molares se hace tomando en cuenta los pesos moleculares de los diferentes metabolitos, los cuales se encuentran en el Anexo 1, por lo que fácilmente se pueden transformar los datos en unidades de masa. No hay mayor dificultad en la transformación de unidades temporales. En cuanto a la presentación por kg de masa corporal, en muchos trabajos se especifican los pesos de los sujetos de experimentación; si esto no ocurre, se consideró siempre un peso de 70 kg.

Se recomienda hoy utilizar en los trabajos científicos las unidades de medición del sistema MKS (metro-kilogramo-segundo). Sin embargo, se consideró más apropiado expresar la energía en calorías y no en joules, por ser de uso más común

en todo lo relacionado a la nutrición. La relación entre las dos unidades es: 1 kcal (Cal) = 4.184 kJ.

A veces existen diferencias muy grandes entre los promedios reportados por distintos autores en cuanto al flujo del mismo metabolito en condiciones experimentales parecidas. En muchos casos ello se puede explicar por haberse utilizado diferentes metodologías. Sin embargo, en algunos trabajos se presentan los datos individuales o los límites mínimos y máximos, mostrando que la variabilidad entre los sujetos en cuanto al flujo de un mismo metabolito puede ser mucho muy grande. Esto hace que, de hecho, todos o la mayoría de los datos cuantitativos reportados en el presente trabajo representan promedios y, por lo tanto, aproximaciones. El presentar los valores con sus desviaciones o errores estándar haría la lectura más difícil. Si esto queda entendido (y aceptado) ya no es necesario utilizar en cada caso expresiones como “aproximadamente”, “del orden de”, etc.

Uno puede preguntarse entonces cuál es el valor real de estos datos. Considero que los promedios adquieren valor cuando se comparan las diferentes situaciones normales, anormales o patológicas que hacen el objeto de los diferentes capítulos. Estas comparaciones muestran de forma global como se lleva a cabo la homeostasis energética, la utilización diferencial de los combustibles en dichas situaciones y los efectos de los controles nerviosos, hormonales, etc. Al fin y al cabo, para esto se hizo necesaria la estadística.

Gran parte de este trabajo fue emprendido en mi año sabático (1999-2000), por el cual doy las gracias a las comisiones de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas y del Instituto Politécnico Nacional por habérmelo acordado. Agradezco al Dr. Ilie S. Racotta D. por haber leído el manuscrito y hecho varias observaciones pertinentes. Los errores e inexactitudes que pueden haber quedado en el trabajo son, sin duda, de mi responsabilidad. El material que aquí se presenta representa la base del curso de Metabolismo Energético que imparto en la Sección de Graduados e Investigación de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto.

1. GENERALIDADES

1.1 Flujos de materia y energía

Cualquier ser vivo representa un sistema en estado estable, a través del cual fluye materia. Si se considera al organismo como una “caja negra”, este flujo se verá globalmente como la relación entre las entradas y las salidas de materia, donde los respectivos componentes que salen podrán o no ser iguales a los que entraron.

En un organismo que ya no crece, habrá algunos componentes que, más o menos a corto plazo, van a ser los mismos cuali y cuantitativamente en la entrada y la salida, como, por ejemplo, el agua y las sales minerales. En efecto, en 24 horas se ingiere y se elimina prácticamente la misma cantidad de agua y esta igualdad será determinada ya sea por el valor de la entrada o bien por el de la salida. Si se toma más líquido se va a orinar más; si se pierde más agua por transpiración se producirá sed y se tomarán más líquidos. Lo mismo pasa en condiciones fisiológicas con la gran mayoría de los iones.

Habrán, en cambio, algunos compuestos que al ingresar al cuerpo son relativamente complejos y que van a sufrir cambios químicos importantes en la “caja negra”, de manera que en la salida se van a encontrar otros compuestos mucho más sencillos. Dichos compuestos complejos de entrada representan materiales ricos en energía química; los cambios químicos por medio de los cuales se llegará a compuestos sencillos liberan paulatinamente la energía contenida en los primeros, energía que es utilizada por el organismo en los diversos procesos que aseguran su vida. Entonces, como corolario, con el flujo de material energético (en el cual hay que considerar también al oxígeno) habrá también un flujo de energía, cuya entrada representa la energía contenida en los compuestos ingeridos y su salida será la energía gastada en los diferentes procesos y actividades del organismo.

En este trabajo se analizarán los flujos de estos compuestos macroérgicos y, por lo tanto, también el flujo de energía. Se empezará por analizar, en ambos casos, en que consisten las entradas y las salidas (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Entradas y salidas de materia y energía

Entradas		Salidas
Carbohidratos (CHO)	MATERIA	Bióxido de Carbono
Lípidos (LIP)		Agua
Proteínas (PRO)		Productos nitrogenados
Oxígeno (O ₂)		
Energía química en CHO, LIP y PRO	ENERGÍA	Síntesis orgánicas
		Contracción muscular
		Transporte activo
		Ciclos de sustrato
		Producción de calor

Las entradas representan el contenido cuanti y cualitativo de los alimentos ingeridos más el O₂ que entra por vía pulmonar. Las salidas de materia, son compuestos simples (principalmente urea y amonio como productos nitrogenados) que provienen de la oxidación (catabolismo) de los compuestos complejos ingeridos. La tasa (valor por unidad de tiempo) del flujo catabólico estará, en principio, determinada por la tasa de las salidas (gasto energético), algunas de las cuales pueden aumentar de manera muy notable como, por ejemplo, la contracción muscular en caso de ejercicio o la producción de calor en caso de frío ambiental. Por lo tanto, visto de modo muy general, la ingesta calórica (calorías contenidas en el alimento y absorbidas en el intestino) estará determinada cuantitativamente por el gasto energético previo. Un adulto normal relativamente sedentario ingiere (y gasta) del orden de 2,000 a 2,500 kcal al día.

1.2. Reservas energéticas

Existe una diferencia fundamental entre algunos de los componentes de la entrada: el O₂ entra por la vía respiratoria mientras que los compuestos químicos son ingeridos. No se puede dejar de respirar por más de unos 3 a 5 minutos sin producir daños cerebrales irreversibles, mientras que es posible ayunar durante días, semanas o aun meses sin peligro (tratamiento para obesidad extrema), a condición de ingerir agua, sales y vitaminas. Esto se debe al hecho de que el organismo cuenta con reservas energéticas mas no de O₂.

Compuesto	Ingestión g	Reservas		Oxidación	
		Cal	Cal	g	Cal
Carbohidratos	250	1,000	2,000	1,000	50
Lípidos	110	1,000	125,000	1,000	0.8
Proteínas	125	500	40,000	500	1.25

La tabla 1.2 está adaptada de una figura del trabajo de Ravussin y Swinburn (1992), y considera una dieta diaria con 40% de la energía de carbohidratos, 40% de lípidos y 20% de proteínas. En este ejemplo, la entrada exógena y la utilización calórica de los tres componentes están perfectamente balanceadas. Lo que resalta es la enorme diferencia entre la reserva de lípidos y la de carbohidratos. Nótese que en personas obesas la grasa corporal puede llegar a representar un 40% (o más) del peso; en tal caso, la misma persona de la tabla 1.2 al haber engordado, llegará a pesar 95 kg con 38 kg de grasa. La masa adiposa (MA) representará ahora unas 340,000 Kcal. La repercusión sobre las demás variables de la tabla 1.2 se analizará en el capítulo 7.

Véase en que consisten estas reservas internas:

a) Carbohidratos. El material de reserva es el glucógeno, un polímero de la glucosa, que se almacena, en las células, con un gran contenido de agua (3 a 4 g por g de glucógeno). Prácticamente todas las células contienen algo de glucógeno. Sin embargo, la mayor cantidad se encuentra en los músculos, los cuales al representar un 30 al 40% del peso corporal con 1 a 1.5% de glucógeno, contendrán unos 350 g. En el hígado, cuyo glucógeno representa de 5 a 7% de su peso, se encontrarán otros 150 g. Todas las células son capaces de utilizar su propio glucógeno por glucogenólisis y luego glucólisis. Sin embargo, los únicos órganos que pueden vertir glucosa a la sangre son el hígado y la corteza renal.

b) Lípidos. La gran reserva de lípidos está distribuida en diversos sitios del cuerpo humano: grasa subcutánea, perirrenal, gonadal, intraperitoneal, etc. El peso de la grasa en relación con el peso corporal es mayor en las mujeres y, por lo general, aumenta con la edad. Las grandes ventajas de los lípidos consisten en que, al oxidarse, proveen más calorías (9 Cal/g) que los carbohidratos (4 Cal/g) y que, por otra parte, se acumulan con muy poca agua, lo que reduce mucho el volumen y el peso de este almacén. Se puede fácilmente calcular que las 125,000 Cal contenidas en la MA (tabla 1.2) estarían contenidas en 31 kg de glucógeno; si a éstos se le suman los 90 a 120 kg de agua que los acompañan (véase arriba) se entiende la ventaja de la reserva lipídica.

c) Proteínas. Las 40,000 Kcal contenidas en las proteínas de una persona normal de 70 Kg (tabla 1.2) representan aproximadamente 10 kg, principalmente en la masa muscular (30 a 40% del peso corporal). Es obvio que dicha "reserva proteica" no es disponible en su totalidad, porque su utilización sería incompatible con la vida.

Sin embargo, en la misma tabla 1.2 se reporta la oxidación de unas 500 Cal/día, es decir aproximadamente 125 g. En un ayuno muy prolongado de 40 días se gastan un poco más de 1.5 kg de proteínas, es decir 6,500 Cal (Neewsholme y Leech, 1987). Esto implica que sí existe una reserva proteica utilizable en casos de emergencia, la cual podría representar un máximo de 15% de todas las proteínas corporales, y estaría localizada principalmente en los músculos esqueléticos.

1.3 Combustibles circulantes

Se entiende por “combustible biológico” una sustancia cuyos enlaces contienen cierta cantidad de energía que puede ser liberada, principalmente por procesos oxidativos. Para llegar a ser oxidada, la sustancia pasará por diferentes reacciones químicas controladas por enzimas. Algunos compuestos (metabolitos) intermediarios pueden no ser oxidados sino ser utilizados para la síntesis de otros compuestos, o sea, en vías anabólicas. Una parte de la energía liberada en la oxidación servirá principalmente para sintetizar al trifosfato de adenosina (ATP), a partir de difosfato de adenosina (ADP) y fosfato; el resto se liberará en forma de calor. El ATP es una permanente moneda de cambio, ya que se sintetiza en la medida en que se hidroliza a ADP, es decir que no se almacena. Los principales compuestos que se pueden considerar como combustibles “circulantes”, que son producidos por ciertos tejidos y que al ser transportados por la sangre, podrán entrar y ser oxidados en otros tejidos son:

- a) Glucídicos: glucosa, lactato, piruvato;
- b) Lipídicos: ácidos grasos libres, glicerol, cuerpos cetónicos;
- c) Protídicos: aminoácidos.

a) Manejo de los combustibles glucídicos. Si se mide la concentración sanguínea de todos los combustibles, se demuestra que el único cuyos niveles varían poco en condiciones fisiológicas es la glucosa. Es por esto que la glucemia (concentración de glucosa en sangre) es considerada como una variable regulada, es decir, que el organismo tiene sistemas de control para ajustar su producción endógena a su utilización o viceversa. La glucosa no se pierde por la orina a menos que su concentración sanguínea rebase unos 200 mg/dl, por lo cual su excreción no representa una salida en condiciones normales.

La entrada exógena de glucosa es por vía intestinal, proveniente de los carbohidratos digeribles ingeridos. Las otras principales hexosas, la fructosa del azúcar y la galactosa de la leche, tienen una vida circulante breve y se oxidan o se almacenan como residuos de glucosa en el glucógeno. La hiperglucemia (elevación de los niveles sanguíneos de la glucosa) leve que puede ocurrir después de la ingestión se resuelve rápidamente, principalmente rellenando los depósitos de glucógeno en todas las células. Al finalizar la absorción intestinal de glucosa, su entrada a la

sangre quedará únicamente a cargo del hígado, sobre todo a partir de su reserva de glucógeno, por el proceso de glucogenólisis. En el ser humano en condiciones de ayuno, el glucógeno hepático se agota después de unas 24 a 36 horas; la producción de glucosa a la sangre se llevará a cabo por otra vía, la gluconeogénesis, es decir, por su síntesis a partir de moléculas más pequeñas. La gluconeogénesis, proceso hepático continuo, que también se puede activar en la corteza renal en condiciones de ayuno o de acidosis, se intensifica a medida que disminuye la reserva de glucógeno en el hígado.

Los precursores gluconeogénicos son: el lactato, el piruvato, gran parte de los aminoácidos y el glicerol. La aportación relativa de estos compuestos a la producción de glucosa difiere según la situación fisiológica o patológica. El hecho es que, excepto en el síndrome de diabetes mellitus, la glucogenólisis y la gluconeogénesis aseguran en cada momento un flujo de glucosa a la sangre equivalente a la utilización del compuesto por los demás tejidos.

¿Por qué es tan importante la regulación de la glucemia? La respuesta es sencilla: porque hay tejidos que dependen en forma absoluta o relativa de este combustible, principalmente el sistema nervioso. En el ser humano, el cerebro consume un 50% de toda la glucosa. Y, aunque haya pérdida de conciencia cuando la glucemia desciende a unos 30 mg/dl, todo el sistema de regulación de los combustibles circulantes funciona de tal modo que logra mantener el valor de la glucemia a un nivel de seguridad no menor de 50 a 60 mg/dl (2.8 a 3.3 mmol/l).

En cuanto a la utilización de la glucosa, ella depende, en primer término, de su captación por las células, o sea de su paso por la membrana celular. Este transporte se hace con gasto de energía sólo a través de las membranas apicales de ciertos epitelios: el intestinal y el de los túbulos renales. En las demás células el transporte es pasivo en algunas y facilitado por la insulina en otras. Los principales tejidos dependientes de insulina son el muscular y el adiposo.

En el ser humano en reposo, el cerebro (2% del peso corporal) utiliza unos 120 g de glucosa al día y los músculos (30 a 40% del peso) unos 30 a 120 g/día (1 a 4 g/hora). Sin embargo, el consumo cerebral es constante mientras que el muscular depende de la actividad motora. Se ha calculado que un corredor de maratón de élite debería utilizar durante la carrera unos 5 g de glucosa por minuto, o sea unos 300 g/hora, lo que equivale a un aumento de 80 veces en el gasto energético total. Es evidente que tal producción endógena de glucosa no la puede asegurar ni el glucógeno muscular ni la glucogenólisis más la gluconeogénesis hepáticas. La única solución consiste en oxidar otros combustibles, los lipídicos, como se verá más adelante.

Al entrar la glucosa a una célula y luego de fosforilarse en la posición 6, tomará principalmente 2 caminos: síntesis de glucógeno y glucólisis. Esta última vía metabólica lleva a producir en el citoplasma 2 moléculas de piruvato por cada molécula de glucosa, con la síntesis de 2 ATP. La producción de ATP por la vía glucolítica anaer-

róbica es en gran medida la fuente de energía de varios tejidos: células sanguíneas, piel, médula renal, testículo, córnea, cristalino, retina, fibras musculares blancas del tipo IIB. El producto final de la glucólisis es el lactato.

En los tejidos en los cuales predomina el metabolismo aeróbico, ricos en mitocondrias, el piruvato puede pasar a estos organelos, descarboxilarse y formar acetil coenzima A (AcCoA), que entra al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT). En el caso del metabolismo oxidativo completo, parte de la energía contenida en una molécula de glucosa servirá para la síntesis de un máximo de 36 moléculas de ATP (véase el inciso 2.7). En función del alimento consumido, la AcCoA sirve también de precursor en la síntesis de ácidos grasos, la lipogénesis, por lo cual los carbohidratos pueden ser fuentes de lípidos.

La glucólisis con producción de lactato se lleva a cabo, en mayor o menor grado, en todos los tejidos. El lactato puede entrar a otras células, oxidarse a piruvato y servir de combustible en las mitocondrias. En el hígado, el lactato y el piruvato provenientes de la circulación son comúnmente dirigidos hacia la síntesis de glucosa (gluconeogénesis).

b) Manejo de los combustibles lipídicos. La mayor parte de los lípidos de la dieta pasa a la sangre bajo forma de quilomicrones (gotitas de lípidos envueltos por proteínas específicas) sintetizados en el epitelio intestinal. Gran parte de los lípidos en los quilomicrones son triglicéridos (TG = ésteres de tres ácidos grasos con glicerol), los cuales, después de ser hidrolizados en los capilares de los tejidos adiposos por la lipoproteinlipasa a ácidos grasos y glicerol, vuelven a sintetizarse en las células adiposas. Cabe mencionar que se encuentra grasa también dentro y entre las células musculares, una reserva que podrá ser utilizada directamente para obtenerse la energía necesaria en la contracción.

Aunque se menciona que los TG circulantes pueden servir de combustibles después de su hidrólisis a ácidos grasos en los capilares de los tejidos, con mucho la mayor cantidad de ácidos grasos libres (AGL) proviene de los mismos depósitos adiposos, después de la lipólisis de los TG allí contenidos. Al ser hidrolizada completamente, una molécula de TG liberará una de glicerol y tres de AGL. Estos últimos pasan a la sangre unidos a albúmina para que puedan ser transportados en el medio acuoso, y serán utilizados en diferentes tejidos, principalmente como fuente de energía.

Como se mencionó, los músculos activos necesitan de otro combustible además de la glucosa. La oxidación de los ácidos grasos se lleva a cabo en las mitocondrias, generando primero a la misma AcCoA (beta oxidación). Esto implica que su catabolismo es exclusivamente aeróbico. La oxidación completa de una molécula de ácido palmítico provee la energía necesaria para la síntesis de un máximo de 129 moléculas de ATP. Con excepción de los tejidos exclusiva o predominantemente anaeróbicos mencionados anteriormente, dependientes de la glucólisis, y con excepción también

del sistema nervioso al cual le faltan las enzimas de la beta oxidación, todos los demás tejidos pueden utilizar ácidos grasos como fuente de energía. La lipólisis en el tejido adiposo se puede activar lo suficiente para que la concentración sanguínea de AGL aumente de 3 a 5 veces.

El hígado también capta AGL de la sangre y, en función de su estado metabólico, el cual refleja de manera importante el estado metabólico del organismo, los puede canalizar en diferentes proporciones en dos sentidos: síntesis de TG y beta oxidación mitocondrial. En el primer caso, en los hepatocitos habrá una cierta cantidad de grasa, pero gran parte de los TG, fosfolípidos y colesterol aquí sintetizados se van a secretar a la sangre, unidos a ciertas proteínas, bajo forma de lipoproteínas de muy baja densidad, conocidas por sus siglas en inglés como VLDL. Estas serán manejadas por los demás tejidos de manera semejante a los quilomicrones.

En el segundo caso, se producirá AcCoA, la cual se oxidará en el CAT para asegurar las necesidades energéticas del órgano (el hígado utiliza normalmente poca glucosa). Sin embargo, a partir de dos moléculas de AcCoA el hígado puede sintetizar cuerpos cetónicos, los cuales se exportan a los demás tejidos por vía sanguínea y allá vuelven a dar AcCoA. El hígado obtiene, sin embargo, un 20% de la energía contenida en los ácidos grasos en su ruta hasta la AcCoA. La gran importancia de los cuerpos cetónicos reside en la capacidad del cerebro de utilizarlos, ahorrando de tal manera el consumo de glucosa en un ayuno prolongado.

c) Manejo de los combustibles proteicos. Las proteínas alimenticias sufren una digestión prácticamente total y los aminoácidos (AA) así obtenidos son absorbidos por transporte activo secundario. Una cierta cantidad de proteína endógena (enzimas digestivas, otras proteínas de secreción, células epiteliales descamadas) también se digiere, representando una reabsorción de 50 a 70 g de aminoácidos al día.

Las proteínas celulares son continuamente degradadas a AA; parte de ellos van a resintetizar proteínas en la misma célula y parte saldrá a la sangre. Los AA absorbidos entran al pozo sanguíneo y favorecerán la síntesis proteica durante la absorción. Se calcula que entre el 15 y el 30% del gasto energético en reposo se debe al recambio proteico (la adición de cada AA a una cadena peptídica implica el gasto de unas 5 a 6 moléculas de ATP). El valor de este recambio en sujetos sanos y bien alimentados es del orden de 300 g de proteínas al día (Neewsholme y Leech, 1987), es decir 2.4 veces superior a la ingestión de proteínas reportada en la tabla 1.2. Según los autores, este gran gasto energético (que disminuye en el ayuno) pudiera tener las siguientes ventajas: impedir la acumulación de proteínas y péptidos potencialmente peligrosos por errores de síntesis y permitir que la concentración de las enzimas reguladoras de flujo en diversas vías metabólicas pueda cambiar rápidamente. Varias hormonas, como insulina, hormona del crecimiento, glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, afectan en uno u otro sentido la tasa de síntesis o de degradación de las proteínas musculares.

El balance nitrogenado del organismo representa la relación entre la ingestión de nitrógeno (mayoritariamente el de las proteínas) y su eliminación, principalmente bajo forma de urea, compuesto que se sintetiza en el hígado. Los compuestos desnitrogenados derivados del catabolismo de los diferentes AA son, el piruvato y algunos intermediarios del CAT. Únicamente dos AA, la leucina y la lisina, que dan AcCoA, no participan en la gluconeogénesis, por la misma razón que hace que los ácidos grasos tampoco puedan ser fuente de glucosa: en el CAT se pierden dos átomos de carbono bajo forma de bióxido de carbono, o sea, un número igual a los que contiene la AcCoA.

Los músculos mandan a la circulación principalmente dos AA: alanina y glutamina, los cuales representan la más importante contribución proteica a la gluconeogénesis hepática.

1.4 Gasto energético

De todo lo descrito brevemente hasta aquí, resulta que glúcidos, lípidos y proteínas son fuentes de combustibles y que la principal moneda energética en todas las células es el ATP. Éste se sintetiza, sea en el citoplasma por algunas reacciones de sustrato o bien, y en mucha mayor proporción, por el acoplamiento entre la oxidación y la fosforilación del ADP en las mitocondrias. Ya se mencionó que la oxidación completa de 1 g de glúcido o de proteína suministra del orden de 4 Cal y la de 1 g de grasa unas 9 Cal. El gasto energético por unidad de peso corporal es inversamente proporcional al peso total y, para el mismo peso depende de varios factores como crecimiento, actividad, temperatura ambiente, alimentación, factores genéticos, etc.

Al oxidarse, las tres fuentes de energía consumen oxígeno (O_2) y producen bióxido de carbono (CO_2) y agua. La relación molar CO_2 eliminado/ O_2 inspirado por los pulmones se conoce como cociente respiratorio y su valor es diferente para las tres fuentes: 1.0 para glúcidos, 0.71 para lípidos y aproximadamente 0.83 para proteínas. Con la medición de los dos gases por calorimetría indirecta se puede apreciar, aunque de manera bastante relativa, qué compuestos han sido utilizados en un lapso de tiempo. Como ejemplo, después de la ingestión de una comida balanceada aumenta el cociente respiratorio por mayor utilización de glucosa y luego de glucógeno, mientras que en ayuno disminuye, por mayor oxidación de los AGL provenientes de la reserva de grasa corporal.

Dado que la utilización de 1 l de O_2 en la oxidación de cualquiera de las tres fuentes produce en promedio 4.8 Cal, un gasto energético diario de 2,000 Cal requiere del consumo de unos 420 l de O_2 .

El gasto energético está determinado por los siguientes componentes en condiciones de vida sedentaria, considerando el metabolismo total igual al 100%:

- Metabolismo de reposo = metabolismo basal más el costo de la termorregulación (un 70%);
- Metabolismo de actividad (un 20%);
- Termogénesis inducida por la dieta o costo energético de la ingestión, antes llamada acción dinámica específica del alimento (un 10%).

Las mediciones del metabolismo basal se hacen comúnmente por calorimetría indirecta en reposo total y a una temperatura ambiente que no ponga en juego los mecanismos de termorregulación. En cuanto a la acción dinámica específica, ella depende de la composición del alimento: proteínas > glúcidos > lípidos, y se debe principalmente a los procesos de digestión, absorción y síntesis de reservas.

1.5 Mecanismos de control

Es evidente la complejidad de los procesos que aseguran la estabilidad del metabolismo energético: además de requerirse cierta cantidad y cualidad del alimento ingerido para compensar el gasto total, es necesario un control preciso de los ajustes metabólicos que involucran los flujos óptimos de combustibles hacia y desde las reservas, en diferentes condiciones fisiológicas o patológicas. Los mecanismos de control son tan complejos que sólo se pueden esbozar en este capítulo los aspectos más relevantes.

a) Control del gasto energético. Se puede dar el caso de dos personas que ingieren la misma dieta a lo largo de un periodo relativamente largo y que una engorde y la otra no. La diferencia se debe, en la gran mayoría de los casos, a factores metabólicos, muchas veces determinados genéticamente. Se sabe que el ejercicio físico aumenta el gasto, sobre todo por utilización de la reserva lipídica. Sin embargo, existe también un control neuroendocrino del gasto energético. Por ejemplo, el sistema simpatoadrenal (adrenalina y noradrenalina) y las hormonas tiroideas hacen más ineficiente la producción de energía útil produciéndose más calor (termogénesis). La noradrenalina secretada por las terminales nerviosas simpáticas es el principal agente lipolítico y, además aumenta un ciclo de sustrato, el ciclo triglicéridos-ácidos grasos libres: lipólisis en el tejido adiposo y reesterificación en el hígado (Kurpad y col. 1994b). En cuanto a las hormonas tiroideas, se sabe que la concentración de triyodotironina plasmática baja significativamente en ayuno prolongado (Danforth, 1986) y aumenta después de ingerir alimento (Dauncey y col. 1983).

Por otra parte, la hipersecreción de glucocorticoides (cortisol) está asociada a largo plazo con el incremento de ciertos depósitos de grasa. Según Strack y col. (1995), la ingesta y el gasto calórico dependen importantemente del balance insulina/cortisol: la insulina inhibe la ingesta a nivel del cerebro al estimular el almacenamiento de la energía, mientras que el cortisol tendría el efecto exactamente contrario.

b) Controles en los flujos de combustibles. La insulina es la hormona anabólica por excelencia. Su secreción está controlada por el sistema nervioso autónomo, por hormonas y por combustibles circulantes. El principal estímulo para su secreción es, sin duda, el aumento de la glucemia; los demás estímulos activadores o inhibidores actúan, por lo general, sobre la sensibilidad de su respuesta a la glucosa. El papel anabólico de la insulina no se refleja únicamente en la puesta en reserva de la glucosa, de los ácidos grasos y de los AA, sino que, también, en impedir la utilización de todas las reservas, principalmente la de grasas, por inhibición de la lipólisis.

La hipoglucemia potencial (después del ayuno nocturno), patológica o experimental se resuelve normalmente por medio de hormonas así llamadas “contrarreguladoras”: adrenalina, glucagon, cortisol, hormona del crecimiento, y por el sistema simpático (Cohen y col. 1995; Cryer, 1993).

Sin entrar en detalles, los procesos que se echan a andar por medio de estas acciones hormonales son: aumento de la producción hepática y, eventualmente, renal de glucosa, proteólisis para abastecer el hígado con AA para la gluconeogénesis y suministros alternos para el cerebro (cuerpos cetónicos) y los músculos (AGL y cuerpos cetónicos). De esta manera, en condiciones normales la glucemia no llega a niveles inferiores a 60-70 mg/dl en el ser humano, ni durante un ejercicio, ni en ayuno.

1.6 Regulación del peso corporal

El emplear el término de regulación implica hablar de una variable cuyo valor se mantiene dentro de límites relativamente estrechos. Siendo así ¿se puede realmente hablar de regulación del peso cuando el problema de la obesidad se ha vuelto una obsesión en algunas sociedades humanas?

Experimentalmente se puede demostrar la existencia de la regulación del peso en las ratas: después de imponerles un ayuno por varios días, pierden peso; al devolverles el alimento, las hembras adultas regresan al peso inicial mientras que los machos adultos, cuyo peso aumenta paulatinamente con la edad, alcanzan un peso comparable con aquél de los testigos. Lo contrario ocurre si, en lugar de ofrecerles su dieta normal se les ofrece la llamada “dieta de cafetería”, compuesta por dulces, queso, tocino, etc. En este caso comen más, engordan y, al regresarlas a su dieta previa, vuelven al valor de regulación del peso.

Lo que ocurre en las sociedades afluentes es parecido a este último ejemplo: la gente está expuesta a “dieta de cafetería”. Las tentaciones son grandes, se come más de lo que se gasta (vida sedentaria) y, como consecuencia, el exceso de calorías se deposita en forma de grasa. El índice empleado comúnmente para apreciar la relación entre peso y el índice metabólico corporal (IMC), es: peso (en kg) / estatura²

(en metros), considerándose el valor normal entre 20 y 27.

Se repetirá una pregunta en cuanto a la aseveración hecha en el inciso 1.5: ¿por qué, aun comiendo lo mismo, es posible que una persona engorde y otra no? A esta pregunta se le puede añadir otra: ¿por qué, al ser expuestos a las mismas tentaciones alimentarias, unos ceden y otros no? Algunos estudios hechos con gemelos, idénticos o no, muestran que hasta un 70% de la variación del IMC se debe a influencias genéticas (Ravussin y Swinburn, 1992). ¿Cómo pueden los factores genéticos influir en la capacidad de tener o no más tejido adiposo de lo considerado compatible con la buena salud? El descubrimiento de la leptina, proteína producida por la grasa en proporción al tamaño de ésta, la cual inhibe la ingesta y estimula el metabolismo, ha hecho avanzar un poco los conocimientos. Los modelos genéticos o transgénicos de obesidad en roedores han mostrado que algunas cepas obesas no producen suficiente leptina y que otras no tienen suficientes receptores para la proteína.

Varias anomalías hormonales se asocian con la obesidad, sin que se pueda afirmar tajantemente, por el momento, que alguna de ellas sea causa o efecto de la misma. Muchos autores atribuyen un papel importante a largo plazo a las actividades termogénica y lipolítica del sistema simpático: su baja actividad podría estar favoreciendo la tendencia a la obesidad (Levin, 1995).

Desde el punto de vista dietético, se plantea también el problema de la cualidad del alimento. ¿Qué es lo que engorda, los carbohidratos, los lípidos o ambos? Se había mencionado la posibilidad de síntesis de ácidos grasos a partir de glucosa o aun de aminoácidos. Este proceso llamado lipogénesis parece ser muy limitado en el humano, por lo que sólo la ingestión excesiva de lípidos podría ser responsable de la puesta en reserva de estos compuestos. La cantidad de grasa corporal depende, en primer lugar, del balance entre su formación y su utilización (lipólisis). Como se muestra en la tabla 1.2, los depósitos de glucógeno son muy limitados. Sin embargo, por ser la glucosa el combustible preferido por todos los tejidos, si hay suficiente glucógeno el organismo empleará glucosa y no ácidos grasos, manteniendo así sus depósitos adiposos. (Flatt, 1993, 1996). En las condiciones de las sociedades de consumo, con alimento disponible a cualquier hora del día, con la ayuda de las costumbres (y de los refrescos), los depósitos de glucógeno se mantendrán permanentemente altos y se ahorrarán lípidos.

Otro problema muy estudiado es la distribución del tejido adiposo. Está demostrado que la obesidad abdominal (andrógena), y más específicamente la grasa que cubre las vísceras, constituyen factores de riesgo importantes para las enfermedades cardiovasculares y la diabetes (Björntorp, 1990; Hsiah y Yoshinaga, 1995). Dado que la grasa visceral se asocia con hígado graso, se considera que los cambios metabólicos que este depósito induce son primordialmente a nivel hepático, con repercusiones en todo el organismo. Todos estos aspectos se analizarán en detalle en el capítulo 7.

2. BASES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

2.1 Balance energético

El balance energético representa la relación entre la cantidad de energía obtenida mediante la digestión y absorción de carbohidratos (CHO), lípidos (LIP) y proteínas (PRO) en cierto tiempo (días, semanas) y la energía gastada en el mismo intervalo. Para el ser humano la proporción relativa de energía suministrada por las tres fuentes varía importantemente. Según los datos de Westterterp (1994e), la ingestión de CHO estimada en 6 regiones del mundo varía entre límites extremos de 3 a 82% de toda la energía ingerida, la de grasas de 6 a 54% y la de proteínas de 11 a 43%.

El balance energético se puede calcular con base en la cantidad total de energía obtenida consumida (entrada) y el cambio de peso (almacenamiento). Un balance positivo (aumento de peso) indicará mayor entrada que gasto y viceversa para un balance negativo. Los trabajos experimentales han empleado varios modelos para estudiar el efecto de la cantidad total de energía consumida y/o de la participación de los tres grupos de compuestos energéticos en la ganancia o pérdida de peso. Estos aspectos se analizarán en los capítulos 6 y 7.

2.2 Tasa metabólica

Con la "caja negra" abierta o cerrada, lo esencial del metabolismo energético está representado por los dos polos del sistema abierto considerado: la entrada de energía, exógena o endógena (esta última contenida en las reservas corporales) y la salida, es decir el gasto de energía.

Para mantener al organismo en un estado energético estable estos dos componentes deben quedar balanceados a más o menos corto plazo. Esto quiere decir, con un ejemplo sencillo, que si se le impone al organismo un mayor gasto (gran actividad muscular) será necesario aumentar las entradas (mayor ingestión). Este ejemplo muestra que el metabolismo energético medido como tasa metabólica (gasto por unidad de tiempo) puede variar. Examínese cuales son los principales componentes de la tasa metabólica (TM).

Como en cualquier clasificación, los criterios y los nombres dados por diferentes autores pueden variar. Una de estas clasificaciones está dada por Westerterp (1994b), que distingue las siguientes categorías: TM de sueño, TM del despertar, un 5 a 10% mayor que durante el sueño / costo energético de la ingestión (CEI) y costo energético de la actividad (CEA). Por lo general las dos primeras categorías se promedian a lo que suele llamarse tasa metabólica basal (TMB).

Goran y col. (1993) determinaron, a lo largo de tres meses, la TM y la TMB dos o tres veces en los mismos sujetos y encontraron que la variación intraindividual fue de un 10%, debido principalmente a las fluctuaciones del CEA. La TM estuvo significativamente correlacionada con el PSG, la MA y el peso corporal total. La relación TM/TMB fue en promedio de 1.73 con límites entre 1.38 y 2.32.

Un factor que puede hacer variar la TM es la temperatura ambiente. En efecto, si el sujeto humano o animal homeotermo está expuesto a una temperatura más baja su metabolismo aumentará a manera de producir más calor para poder mantener su temperatura interna. Para mediciones en el humano algunos autores llaman tasa metabólica estándar a aquella que se mide bajo las siguientes condiciones: temperatura ambiente de 23 a 24°C, acostado en reposo muscular completo pero despierto y en condiciones postabsortivas (en la mañana, unas 12 a 14 horas después de la última toma de alimento). Estas condiciones fueron recomendadas por Benedict en 1938 (citado por Blaxter, 1989).

Según los datos del artículo de revisión de Rolfe y Brown (1997), la participación de los diferentes procesos en la TMB es porcentualmente como sigue:

- Síntesis de proteínas	25 a 30%
- ATPasa Na ⁺ /K ⁺	19 a 28%
- ATPasa Ca ²⁺	4 a 8%
- ATPasa de la actomiosina	2 a 8%
-Gluconeogénesis	3%
- Otras (síntesis de RNA y DNA; ciclos de sustrato; escape de protones).	No definido

En una primera aproximación, al tomar como el 100% la TM de un adulto moderadamente activo, la TMB representa un 70%, el CEI un 10% y el CEA un 20% (Westerterp, 1994b).

En los estudios de fisiología comparada se ha podido establecer desde hace muchos años que la masa de los diferentes animales influye de manera muy importante en su TM. Como ya se mencionó, entre más pequeño es el animal mayor su TMB por unidad de peso. El primer análisis sistemático fue publicado por Rubner en 1883; en 1901 Voit mostró que el metabolismo de diferentes especies en condiciones de ayuno es proporcional no al peso sino con la superficie corporal (aproximadamente unas 1000 Cal/m² en 24 horas). Si los animales fueran esféricos, la relación entre la superficie corporal y el peso sería de 2/3, es decir que la superficie se relacionaría con el peso^{0.67}. Determinaciones posteriores de la TMB en muchas especies llevó a las fórmulas empíricas propuestas por Kleiber y por Brody y Proctor, en 1932, según

las cuales el metabolismo es proporcional al peso a la potencia 0.73 a 0.75. El hecho de que el exponente no es 0.67 se puede deber, en parte, a que el metabolismo de ciertos órganos metabólicamente muy activos, como el hígado y los riñones, tiene un exponente más alto que 0.75 (Schmidt-Nielsen, 1997).

Otro factor importante en el estudio de la TMB es el porcentaje de grasa, el cual varía claramente según el sexo (las mujeres tienen más que los varones), entre los individuos y, en el mismo individuo con la edad. Dado que el metabolismo de las células adiposas es menor que el de otras células por el reducido contenido de citoplasma, los cálculos de la TMB se suelen referir a veces, al peso sin grasa (PSG) para comparar la tasa metabólica en personas con varios grados de obesidad. En este sentido y para una interpretación más novedosa acerca de la relación TM/PSG, en mamíferos en general y en humanos en particular, véase el artículo reciente de Wang Z y col. (2000).

2.3 Métodos de medición del metabolismo energético.

Los métodos más comunes son los de calorimetría directa o indirecta (véase Blaxter 1989). Por calorimetría directa se determina la pérdida de calor total (por radiación, convección y conducción) de un sujeto en un espacio aislado. La pérdida medida tiene que reflejar el calor producido por el organismo en un tiempo dado, por lo que se necesita también determinar la cantidad de calor almacenada en el cuerpo. El método se presta difícilmente a mediciones a corto plazo.

La calorimetría indirecta, que es el método más empleado en la actualidad, se basa en la medición del intercambio de gases en el proceso respiratorio. La combustión de los carbohidratos (CHO) y de los lípidos (LIP) utiliza oxígeno y libera dióxido de carbono. La combustión de las proteínas (PRO), además, libera nitrógeno que sale principalmente por la orina. Es por esto que se suele medir también el nitrógeno urinario. En el inciso 2.6 se analizarán con más detalle los alcances de esta metodología.

2.4 Combustibles exógenos, reservas endógenas y su utilización

Como se mencionó en el capítulo 1, los materiales energéticos que se obtienen por medio de la ingestión son CHO, LIP y PRO. No todo este material puede ser digerido y absorbido en el tubo digestivo del ser humano; prácticamente no digerimos celulosa, lignina, pectinas y ceras que son entonces eliminadas en las heces. Del material digerible se absorben en condiciones normales un 93 a 96%. (Westertrep 1994a).

El término de energía metabolizable no representa todo lo que se absorbe; a esto se le tiene que restar la energía perdida por la orina, principalmente bajo forma de

urea [$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$]. El calor de combustión de un gramo de proteína es de unos 5.4 Cal pero 1.3 Cal se pierden en la urea. En total, la pérdida urinaria representa un 3 a 4% de la ingestión calórica diaria, de sumarse a la pérdida fecal de la energía ingerida. De mencionarse que tal eficiencia se encuentra sobre todo en los carnívoros y, también, en el ser humano al ingerir por lo general alimentos previamente procesados. Los rumiantes, al comer hierba u hojas, absorben sólo un 60 a 70% de la energía contenida en el alimento.

Una estimación bastante válida de la energía metabolizable a partir de la energía contenida en una dieta mixta ha sido hecha por Atwater a principio del siglo. Los factores de este autor que se usan todavía en los cálculos dietéticos aproximados son 4, 9 y 4 Cal por gramo de CHO, LIP y PRO digeribles, respectivamente.

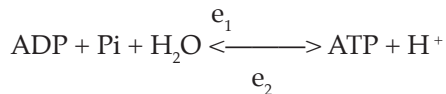
Los CHO digeribles son absorbidos principalmente bajo forma de glucosa, fructosa y galactosa, los LIP bajo forma de ácidos grasos (AG), monoglicéridos y glicerol (GOL) y las proteínas como aminoácidos (AA).

Parte de los compuestos absorbidos se oxida y parte se usa en diferentes síntesis, entre las cuales, la de material de reserva. El proceso de síntesis, siendo endergónico, esta energía se suma a la energía gastada en los procesos de digestión y absorción para dar un CEI de aproximadamente un 10% de la tasa metabólica diaria.

En la tabla 1.2 se presentaron las diferencias entre la ingestión distribuida en las tres reservas energéticas y la cantidad de calorías contenida en las mismas. Según estos datos, se ingieren y se oxidan diariamente un 50, 0.8 y 1.25% de la energía contenida en las reservas de CHO, LIP y PRO, respectivamente. Esto demuestra a primera vista lo crítico de la reserva de CHO.

2.5 El ATP, la moneda de intercambio energético

El modelo más simple de utilización de los combustibles se puede resumir como sigue: en diferentes reacciones enzimáticas se libera paulatinamente la energía contenida en sus moléculas con desprendimiento de calor y de energía útil para la síntesis de ATP, a partir principalmente de ADP y fosfato (Pi). Mientras que la síntesis de ATP es un proceso endergónico su hidrólisis es exergónica y parte de la energía liberada se usa para llevar a cabo otras reacciones endergónicas.



La termodinámica nos enseña que ninguna transferencia de energía tiene una eficiencia del 100%, por lo que hay pérdida de energía útil en las dos reacciones. Más adelante se mencionarán más datos acerca de la producción y la utilización del ATP.

Según Blaxter (1994), cuando se oxida un mol de glucosa (180 g) en la célula, se calcula que se sintetizan a lo máximo 35.5 moles de ATP. Siendo la energía libre

estándar de un mol de glucosa igual a 688 Cal y la de la formación de un mol de ATP igual a 7.4 Cal, se puede calcular que la eficiencia de la reacción global sería de 38.2%. Si se parte de otros combustibles se llega a eficiencias parecidas. La relación entre el oxígeno consumido y el ATP formado en la fosforilación oxidativa mitocondrial (relación P/O) se considera ser 3. Sin embargo es de mencionarse que algunos de estos cálculos están sujetos a revisión como se verá en el inciso 2.7. Por otro lado, el almacenamiento de la glucosa bajo forma de glucógeno consume en promedio 2.1 ATP por cada residuo de glucosa agregado al polímero. La lipogénesis, es decir la síntesis de triglicéridos a partir de carbohidratos o de algunos aminoácidos consume en promedio 11 ATP por cada molécula de tripalmitina sintetizada. Se verá en este caso también que estos valores son controvertidos.

La gluconeogénesis a partir de lactato utiliza 6 moles de ATP para cada molécula de glucosa sintetizada. Dado que esta glucosa da lugar en la glucólisis a la síntesis de 2 ATP y 2 moléculas de lactato, el costo neto de la gluconeogénesis a partir de lactato es de 4 ATP por cada molécula de glucosa.

La síntesis de PRO es aún más costosa y poco eficiente: se usan por lo menos 4 a 6 ATP por cada enlace peptídico y, dado que la energía libre estándar del mismo enlace es muy baja, la eficiencia de la síntesis del enlace peptídico es de un 10%. De hecho, la eficiencia es aún menor, porque en muchos casos se sintetizan primero preproteínas de cadena más larga que la proteína activa. La insulina, por ejemplo, tiene 51 AA mientras que el polipéptido original, la proinsulina, tiene 119. Se usa además energía adicional en la síntesis de glucoproteínas, la formación de los puentes disulfúricos, la síntesis de AA no esenciales, las síntesis de ácidos nucleicos, etc.

Las proteínas endógenas se recambian permanentemente, proceso que consume un 20% de la TMB (Rolfe y Brown, 1997; Waterlow, 1980). De hecho, la cantidad de proteínas que se recambian en un día llega al doble o triple de la cantidad de proteínas ingeridas que es del orden de 100 g (Stefee y col., 1976). De los datos de Welle y Nair (1990) resulta que el gasto energético que representa el recambio de proteínas es de aproximadamente 1 Cal/g de proteína. A su vez, este recambio es organoespecífico: por ejemplo, es de dos a tres veces mayor en el área esplácnica que en los músculos esqueléticos (Morais y col. 2000).

Los ciclos de sustrato son otra fuente de gasto de energía bastante difícil de calcular. Éstos representan reacciones en dos sentidos, uno de los cuales utiliza ATP mientras que, en el sentido contrario no se produce ATP, como es el caso entre glucosa y glucosa 6 fosfato o entre lipólisis y reesterificación de los ácidos grasos.

Otro componente importante de la TMB son las «bombas» que se encargan de los transportes activos, en su mayoría de cationes. La bomba de Na^+/K^+ consume un 17% de la energía utilizada por el músculo esquelético en reposo y un 35% en el hígado (Milligan, 1971). Un 80 al 85% del consumo energético renal se debe a la reabsorción del Na^+ (Baldwin y Smith, 1971).

2.6 Calorimetría indirecta

La calorimetría indirecta es el método más comúnmente empleado para estimar: 1) la cantidad total de calorías producidas (y gastadas) por el sujeto de experimentación, animal o humano, en un tiempo dado y 2) la relativa participación de los tres macronutrientes a este gasto. En la tabla 2.1, adaptada de los datos de Simonson y De Fronzo (1990) se presenta el consumo de O_2 y la producción de CO_2 de los tres grupos de combustibles. La tasa de intercambio de los dos gases suele notarse como VO_2 y VCO_2 , respectivamente.

Tabla 2.1. Calorías producidas por litro de oxígeno consumido y litro de dióxido de carbono producido

Combustible	Cal/l O_2	Cal/l CO_2	CR
CHO (glucosa)	5.01	5.01	1.00
CHO (glucógeno y sacarosa)	5.04	5.04	1.00
LIP	4.69	6.63	0.71
PRO	4.48	5.58	0.80

CR = Cociente respiratorio (VCO_2/VO_2)

Los valores reportados por otros autores pueden ser algo diferentes (véase Ferrannini, 1988; Mansell y Macdonald, 1990a).

Si se toman como 100% los valores para CHO se puede calcular que las PRO producen un 12% y los LIP un 6% menos calorías por litro de O_2 consumido. En cuanto a la producción de CO_2 , la diferencia con respecto a CHO es de más 11% y 32%, respectivamente. Resulta que la estimación de las calorías producidas en función de la utilización de una mezcla de los tres grupos de compuestos es menos sujeta a error al tomar en cuenta el consumo de O_2 . Además, si las determinaciones se hacen durante un intervalo de tiempo relativamente corto, los valores de CO_2 espirado pueden verse afectados por la regulación del pH sanguíneo donde el sistema amortiguador CO_2 /bicarbonato juega un papel importante. Como un ejemplo, la acidosis metabólica debida a un exceso de ácido láctico, que puede ocurrir en el ejercicio físico, hará que el sistema la compense eliminando un exceso de CO_2 .

La cantidad de calorías que se obtiene al oxidar ácidos grasos depende de la composición de los lípidos corporales. Según Hirsch (1965), la fórmula empírica de un ácido graso típico derivado del tejido adiposo humano es $C_{17.4}H_{33.1}O_2$. El triglicérido obtenido a partir de este ácido graso teórico tendría la fórmula $C_{55}H_{101}O_6$, correspondiendo a la fórmula empírica del palmitoil (C16:0) estearoil (C18:0) oleoil (C18:1) glicerol.

En el caso de las proteínas, la variación entre el consumo de oxígeno para la oxidación de los diferentes aminoácidos es aún más grande. Se considera que, en condiciones fisiológicas, la composición de las proteínas oxidadas refleja la de las proteínas ingeridas. Como ya se mencionó, la estimación de la tasa de oxidación de las proteínas se hace midiendo el nitrógeno urinario, al considerar cada gramo de nitrógeno excretado como el resultado de la oxidación de 6.25 g de proteína. Una fuente de error puede estar dada por el pozo plasmático de urea. Según Livesey y Elia (1988), la estimación de la oxidación de proteínas mediante la medición del nitrógeno urinario puede dar lugar a un error desde +14 hasta -39%.

Para calcular la tasa de producción de energía (TPE) en función de las tres variables medidas por la calorimetría indirecta se usan formulas como la siguiente (Simonson y De Fronzo, 1990):

$$TPE = 3.91 VO_2 + 1.10 VCO_2 - 1.93 N$$

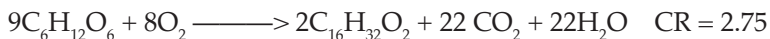
en la cual TPE está dada en Cal/min, VO_2 y VCO_2 en l/min y N en g de nitrógeno excretado/min. Fórmulas semejantes, con ciertas diferencias se presentan en los trabajos de otros autores (Ben-Porat y col. 1983, Ferrannini, 1988, Gasic y col. 1997).

Al considerar que la ingestión normal de 100 g de proteínas al día determinará una excreción de 0.01 g nitrógeno/min y que se consumen del orden de 250 ml oxígeno/min con la producción de 200 ml CO_2 /min, la aplicación de la fórmula a estos datos dará una TPE de 1.178 Cal/min. Si se aplica la misma fórmula sin tomar en cuenta el N urinario el resultado será 1.197 Cal/min, o sea un error de 1.6% (Simonson y DeFronzo, 1990). Resulta que, en condiciones fisiológicas normales, la determinación del nitrógeno urinario no es absolutamente necesaria para determinar el gasto energético total.

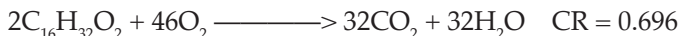
La TPE determinada por calorimetría indirecta tiene, por lo tanto, una probabilidad de error bastante baja al no tomar en cuenta la oxidación de las proteínas, la cual puede dar resultados inexactos si no se mide también la concentración de urea en la sangre. Sin embargo, si lo que se quiere estimar, además de la TPE, es la oxidación de CHO comparada con la de LIP, el error puede ser diez veces mayor (Ferrannini, 1988, Simonson y DeFronzo, 1990). Según Burzstein y col. (1989), citados por Gasic y col. (1997), una diferencia del 10% entre dos mediciones de VCO_2 dará un error de 2 a 3% en la estimación de la TPE pero podrá provocar un error del 50 a 100% en el cálculo de la utilización relativa de CHO y LIP. Al examinar varios

trabajos en los cuales se estiman las oxidaciones de los tres grupos de compuestos, los valores en condiciones postabsortivas se encuentran entre límites muy amplios: CHO, 7.2 a 12.6, LIP, 2.5 a 3.8 y PRO 4.7 a 7.3 mmol/kg.min (Calles-Escandón y col. 1996; Müller y col. 1991; Natali y col. 1998). Sin embargo, por el momento no hay otra técnica mejor para estimar las fuentes de energía, por lo que, como se verá a lo largo del trabajo, los datos que se reportan en cuanto a oxidación de CHO y LIP han sido obtenidos por calorimetría indirecta.

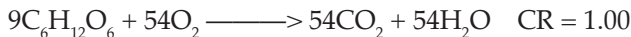
La utilización del cociente respiratorio ($CR = VCO_2/VO_2$) como factor en el cálculo de la proporción relativa de los combustibles en la producción de energía también tiene sus problemas. Los mismos metabolitos participan también en otras vías metabólicas, en cual caso el CR puede ser muy diferente. En la síntesis de palmitato a partir de glucosa (lipogénesis) la ecuación global es:



Al oxidarse el mismo palmitato:



La suma de las dos ecuaciones da:



Esto muestra que el CR será >1.00 si la lipogénesis excede la oxidación de LIP y <1.00 si su oxidación excede la lipogénesis. En la práctica, un $CR >1.00$ se interpreta como lipogénesis acelerada.

La cetogénesis sin la oxidación del betahidroxibutirato resultante tiene la siguiente ecuación química:



Es decir que si parte de los cuerpos cetónicos producidos es eliminada por la orina o se acumula en la sangre el CR disminuirá (Simonson y DeFronzo, 1990).

La gluconeogénesis es otra vía que puede influir en el CR calculado por la calorimetría indirecta. La síntesis de glucosa a partir de alanina, con la producción de urea tiene la siguiente ecuación:

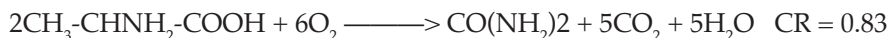


En este caso se utiliza CO_2 y no hay participación de O_2 en la reacción. Sin embargo, tanto la gluconeogénesis como la síntesis de la urea necesitan energía que se obtiene por la oxidación de otros compuestos, CHO y/o LIP. Si la glucosa resultante

de la gluconeogénesis se oxida:



la suma de las últimas dos ecuaciones dará:



Al aparecer urea en la orina el proceso se interpretará como resultado de la oxidación de proteínas no de glucosa. La gluconeogénesis se lleva a cabo con mayor intensidad en el ayuno, por lo que se tienen que aplicar unas correcciones a los datos obtenidos por calorimetría indirecta en estas condiciones en cuanto a VO_2 y VCO_2 (Ferrannini, 1988; Simonson y DeFronzo, 1990).

2.7 Oxígeno y producción de ATP

La moneda de intercambio energético, el ATP (UTP, GTP), se obtiene en pequeñas cantidades en reacciones de sustrato (por ejemplo en la glucólisis) y en mucho mayor cantidad en el proceso de fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

El pozo total de ATP en un adulto es del orden de 84 mmoles (42.4 g) y su tasa de recambio de 1300 $\mu\text{moles/kg}\cdot\text{min}$, es decir unos 66 kg/día (Ferrannini, 1988), casi igual al peso corporal (sin embargo, véase inciso 3.1). Con esta tasa de recambio es imposible tener un almacén de ATP; este papel lo juega la fosfocreatina, abundante en músculos y nervios de vertebrados.

La energía libre estándar (ΔG°) para la hidrólisis del ATP a ADP y Pi medida in vitro es de -7.3 Cal/mol, pero bajo las condiciones de las células de un homeotermo DG podría llegar a -12.5 Cal/mol (Lehninger, p. 413). En la Tabla 2.3, adaptada de Ferrannini (1988) se presenta la relación ATP/ O_2 para los tres grupos de combustibles:

Tabla 2.3. Utilización de oxígeno y producción de energía y de ATP de los tres grupos de combustibles

Combustible oxidado (1 mol)	ΔG° (Cal/mol)	O_2 utilizado (moles)	Producción ATP (moles)	ATP/ O_2 (mol/mol)
Glucosa	-673	6	36	6
Palminato	-2398	23	129	5.6
Amoniácidos*	-475	5.1	23	4.5

* La oxidación completa de 1 mol de aminoácidos lleva a la síntesis de 28.8 moles de

ATP pero se considera clásicamente que se consumen 5.8 en el proceso, en parte para la síntesis de urea.

Si se toma como válida la propuesta de que la ΔG para la hidrólisis del ATP es de -12.5 Cal/mol, resulta que la eficiencia con la cual se conserva la energía de cada grupo de combustible en el ATP producido es del orden de 67% para CHO ($36 \times 12.5/673$) y LIP ($129 \times 12.5/2,398$) y de 61% para PRO ($23 \times 12.5/475$). En el inciso 2.5 se presentaron los valores de Blaxter (1994) que son algo diferentes. Lo importante es que la eficiencia de las combustiones es mucho mayor en el organismo que en el tubo de ensayo (ΔG vs. ΔG°).

El acoplamiento entre el O_2 consumido y el ATP sintetizado en la fosforilación oxidativa se expresa como cociente ATP/ O_2 , más comúnmente bajo forma P/O, que ha sido determinado por varios autores in vitro en mitocondrias aisladas. Su valor depende, en primer lugar, de si la reacción $NADH + H^+ + 1/2O_2 \longrightarrow NAD + H_2O$ se acopla a la síntesis de 3ATP, y de si $FADH_2 + 1/2O_2 \longrightarrow FAD + H_2O$ a la síntesis de 2ATP o de si las relaciones son 2.5 y 1.5, respectivamente (Hinkle 1988), en cual caso la eficiencia será menor. Si se toman como reales estos últimos valores para P/O, la oxidación de un mol de glucosa producirá sólo 29.5 moles de ATP en lugar de 36, que es el valor más comúnmente utilizado.

Dado que la eficiencia de la síntesis mitocondrial del ATP depende del gradiente electroquímico de los protones a través de la membrana interna, éste puede ser disminuido en ciertas células por la apertura de unas vías de conductancia de protones en sitios de la membrana no acoplados al sistema F_0F_1 ATPasa. Las células del tejido adiposo pardo son las más conocidas por tener esta capacidad y producir calor.

En lo que sigue se resumirán unos conceptos y datos tomados del artículo de revisión de Rolfe y Brown (1997) en cuanto a la utilización de la energía en condiciones de una tasa metabólica estándar en el humano (véase el inciso 2.2). Otras condiciones como son las ya mencionadas que los sujetos no estén en situación estresante y que su alimentación previa al día de las determinaciones haya sido cercana al nivel de mantenimiento.

El metabolismo en tales condiciones se puede dividir en reacciones de acoplamiento y de desacoplamiento. Entre las primeras se tienen:

- oxidación de sustratos (CHO, LIP, PRO) \longrightarrow reducción de NAD a NADH
- oxidación de NADH en la cadena de transporte electrónico \longrightarrow producción de gradiente protónico a través de la membrana mitocondrial interna
- paso de protones hacia el interior de la mitocondria por la sintasa del ATP \longrightarrow síntesis de ATP
- síntesis de proteínas, transportes activos, contracción muscular \longrightarrow hidrólisis de ATP

Entre las reacciones de desacoplamiento se tienen:

- degradación de proteínas

- paso pasivo de iones y protones a favor de gradientes electroquímicos
- relajación muscular

Un aspecto interesante es el que no todo el oxígeno consumido está acoplado a la producción de ATP. Se estima que un 10% del consumo total tiene lugar en los peroxisomas, fuera de la mitocondria, y que un 1 a 2% se reduce en las mitocondrias a superóxido y peróxido de hidrógeno.

Las mitocondrias de muchos órganos presentan un transporte pasivo de protones (escape de protones). Se ha estimado que este proceso desacopla la oxidación de la fosforilación en un 26% en el hígado, un 52% en los músculos y un 10 a 13% en el corazón. En el organismo entero se aprecia que el escape de protones representa un 20% de la TMB. Las determinaciones hechas por Porter y Brand (1995a,b) en hepatocitos de varios mamíferos (desde ratones hasta caballos) demuestran que las células de los animales grandes consumen menos oxígeno que las de los animales chicos, por tener menos mitocondrias y una menor tasa de escape de protones y de recambio de ATP por célula. Sin embargo, la proporción relativa de cada participante en el consumo de oxígeno se mantiene prácticamente igual: 13% peroxisomal y 87% mitocondrial, del cual 19% se debe a la compensación del escape de protones y 68% a la fosforilación oxidativa.

Con todo esto se debe volver a estimar el P/O. Se suele hablar de un P/O “mecanístico”, que será el P/O máximo sin considerar el escape de protones, la oxidación peroxisómica y otras reacciones desacopladoras. Como ya se mencionó, los datos más recientes estiman valores de P/O de 2.5 para mitocondrias que respiran con NADH y de 1.5 para mitocondrias que respiran con succinato. Pero se calcula también un P/O “efectivo”, más realista en el organismo entero que el mecanístico, que sería del orden de 1.8, o de 2.0 si se toma en consideración sólo el consumo mitocondrial de O_2 .

La eficiencia de la utilización de la energía contenida en los sustratos oxidados hasta la síntesis de ATP se estima ser de un 62% al considerar el P/O = 2.0. La utilización de la energía contenida en el ATP es relativamente menos eficiente. Se dan como ejemplos que, en el cerebro, la eficiencia para la ATPasa Na^+/K^+ es de 57% y de 42% para la ATPasa Ca^{2+} . En cambio, la eficiencia de la síntesis de proteínas es del orden de 5%, la de la contracción cardiaca del orden de 40 a 80% y la de la contracción de los músculos esqueléticos de 45 a 77%.

Las proporciones de disipación de la energía libre contenida en la molécula de glucosa se estiman como sigue:

- glucólisis 3%
- oxidación de los sustratos (desde el transporte del piruvato a la mitocondria hasta el ciclo de los ácidos tricarboxílicos) 10%
- cadena respiratoria 10%
- escape de protones 15%
- síntesis y transporte de ATP 4%

- ATPasa Na^+/K^+ 11%
- síntesis de proteínas 14%
- resto (ATPasa Ca^{2+} , recambio RNA, ciclos de sustrato, etc.) 33%.

2.8 Conclusiones

En la misma persona, la TM diaria puede variar más que la TMB, por la variación de la actividad física (el CEA). Entre diferentes personas, la variabilidad de la TMB es mayor y está correlacionada con el peso total y con sus dos componentes, PSG y MA (Goran y col., 1993). La determinación de la participación relativa de los diversos procesos que utilizan energía en la TMB no permite todavía tener datos más precisos. Es probable que la mayor parte de la variabilidad se deba a la tasa del recambio proteico y/o a la actividad de las bombas Na^+/K^+ , pero no se pueden excluir las posibles participaciones, insuficientemente estudiadas hasta el momento, del escape de protones y de los ciclos de sustrato.

La calorimetría indirecta es la metodología más utilizada para medir la TM. Sus resultados en cuanto a esta medición son confiables al utilizar únicamente el valor del VO_2 . En cambio, la estimación de los combustibles utilizados durante el periodo de medición puede llevar a errores relativamente grandes. La inserción de la oxidación de PRO en los cálculos, basada en la excreción de nitrógeno, no aumenta la precisión, por el hecho de que la síntesis hepática de urea no se correlaciona necesariamente con la excreción de este compuesto. Por otra parte, la estimación de la tasa relativa de oxidación de CHO y LIP implica tomar en cuenta la eliminación del CO_2 por las vías respiratorias, eliminación que puede estar afectada por la utilización del compuesto en la amortiguación del pH o en vías metabólicas como la gluconeogénesis y la ureagénesis (Ferrannini, 1988; Simoneau y De Fronzo, 1990).

La estimación de la relación entre el oxígeno consumido y el ATP sintetizado, comúnmente expresada por $P/O = 3$ parece ser demasiado grande y depender, además, de procesos donde la utilización del oxígeno no da lugar a síntesis de ATP.

3. FLUJOS POSABSORTIVOS

Se consideró adecuado empezar a analizar los datos cuantitativos acerca de los flujos de oxígeno y combustibles en el humano en la condición postabsortiva por diferentes razones:

1.- Es la condición en la cual se encuentra el organismo después de haberse absorbido desde el intestino a la sangre todos los componentes energéticos de la última toma de alimento. En el ser humano esta condición se aplica en la mañana después del ayuno nocturno de 12 a 14 horas;

2.- Se conforma a los requisitos para estimar los valores de la tasa metabólica basal (TMB) descritos en el inciso 2.2;

3.- Es la condición basal que permite apreciar los cambios de las variables en el caso de la aplicación de otras condiciones (ayuno, ejercicio, alimentación, etc).

La situación general del metabolismo y de sus agentes de control es la siguiente. A la sangre no le llega ningún combustible exógeno. Por lo tanto, el gasto energético queda enteramente a cargo de las reservas. La hormona anabólica, la insulina, se encuentra en concentraciones relativamente bajas. Los niveles del glucagon, hormona que estimula la producción hepática de glucosa no se eleva mucho, pero la relación insulina / glucagon disminuye, lo que favorece las acciones glucogenolítica y gluconeogénica de la segunda. La disminución de la concentración de insulina permite la activación de la lipasa, sensible a hormonas (LSH), de los adipocitos, con cierto incremento de la lipólisis y liberación de ácidos grasos libres y glicerol a la sangre.

3.1 Consumo de oxígeno

Como se vio, el consumo de oxígeno medido por calorimetría indirecta refleja mejor la tasa de producción de energía (TPE) que los valores de VCO_2 (inciso 2.6). También se mencionó que, en condiciones normales, la tasa de oxidación de las proteínas no varía mucho, por lo que se puede estimar sin gran error la TPE sin tener que medir el nitrógeno urinario (más la urea plasmática para no caer en otro error). Para estimar en qué medida es suficiente estimar la TPE con base en el VO_2

sin tomar en cuenta el VCO_2 se presentarán los siguientes datos tomados del trabajo de Gasic y col. (1997).

Este trabajo demuestra que el cálculo de la oxidación de CHO y LIP basado en dos evaluaciones por calorimetría indirecta, de 30 min cada una, con un intervalo de 15 a 20 min entre las dos evaluaciones hechas en los mismos sujetos, resultó en un error promedio de 21% en la estimación para CHO y de 17% en la estimación para LIP. Los errores en cuanto al promedio de la TPE fueron mucho menores.

Se utilizarán estos datos para apreciar el error causado por no tomar en cuenta el VCO_2 . El VO_2 promedio reportado es del orden de 200 ml/min. Si, hipotéticamente, sólo se oxidaran CHO, al utilizar los datos de la tabla 2.1, la TPE será del orden de 1 Cal/min (0.2×5), o sea, 1440 Cal/día. Si, al contrario, sólo se oxidaran LIP, a los 200 ml de O_2 les corresponderá una TPE de 0.938 Cal/min (0.2×4.69), o sea, 1350 Cal/día. Al calcular sus resultados tomando en cuenta también el VCO_2 , los autores reportan un promedio de 1370 Cal/día para las dos evaluaciones. Es por esto que, para simplificar los cálculos de estimación de la TPE en condiciones postabsortivas, se recomienda basarse en los valores de VO_2 y utilizar un promedio de 4.825 Cal/l de O_2 consumido (vease también Mansell y Macdonald, 1990a).

En la literatura se suele expresar la TPE en calorías (o Joules) pero a veces también en ml de O_2 . Dado que los flujos en este trabajo se expresarán en $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, el consumo de O_2 se dará en las mismas unidades, sabiendo que 1 ml $O_2 = 44.6 \mu\text{mol}$ y que 1 Cal = 4.184 kJ.

Los valores de la TPE calculados a partir de los resultados de los diferentes experimentos varían. Además de la variación biológica normal, uno de los factores de variación es el porcentaje de grasa corporal. En efecto, el tejido adiposo, masa relativamente grande y variable entre los sujetos, gasta relativamente poca energía en comparación con otros tejidos. Se debe, por lo tanto, tomar en cuenta la composición de la población estudiada, al saber que, como ya se había mencionado, las mujeres y las personas de mayor edad tienen mayor proporción de grasa.

Clore y col. (1995) reportan una TMB de 4.98 kJ/min representando unos 157 mmol $O_2/\text{kg}\cdot\text{min}$, en mujeres y hombres con 19% de grasa corporal. Lyon y col. (1995), en hombres jóvenes con un 16.7% de grasa una TMB de 5.32 kJ/min (165 $\mu\text{mol } O_2/\text{kg}\cdot\text{min}$). Jensen y col. (1996) trabajaron con hombres con un promedio de peso de 76.4 kg y 13.4% de grasa y mujeres con un peso promedio de 62 kg y 18.9% de grasa. El VO_2 recalculado a partir de sus datos da 160 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ en los hombres y 151 en las mujeres.

Bonadonna y col. (1994) estudiaron el metabolismo de 7 jóvenes y 7 personas de la tercera edad, de peso corporal parecido (unos 67 kg). El porcentaje de grasa corporal era, sin embargo, de 19.4% en los jóvenes y de 32.4% en los viejos. Al transformar sus datos reportados como cal/kg.min en VO_2 , los jóvenes tuvieron un valor promedio de 150 mmol/kg.min y los viejos de 132. Sin embargo, si se reportan los valores al "peso sin grasa" (peso corporal menos peso de la grasa = PSG) los valores son semejantes (186 y 196 μmoles , respectivamente). Astrup y col. (1992) reportan

datos de 8 mujeres obesas, las mismas después de haber bajado de peso y de un grupo de mujeres normales. En la tabla 3.1 se presentan los datos que nos interesan, recalculados en $\mu\text{mol O}_2/\text{kg}\cdot\text{min}$.

Tabla 3.1. Consumo de oxígeno en mujeres dormidas, reportado al peso corporal total y al peso magro (recalculado de los datos de Astrup y col., 1992)

Grupo	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	Grasa (%)	Consumo de oxígeno	
				($\mu\text{mol}/\text{kg PC}\cdot\text{min}$)	($\mu\text{mol}/\text{kg PSG}\cdot\text{min}$)
Obesas	81.6	29.4	39.8	130	217
Postobesas	63.5	22.9	27.2	150	206
Testigos	61.1	21.9	26.0	145	196

IMC = Índice metabólico corporal; PC = peso corporal; PSG = peso sin grasa

Lo interesante de la tabla es que las mujeres obesas presentaron menor VO_2 reportado al peso corporal pero valores mayores al reportarlo al PSG. Esto muestra la importancia que tiene el porcentaje de grasa en los cálculos de la tasa metabólica. Valores semejantes han sido encontrados por Segal y col. (1990) en hombres obesos y normales: VO_2 de 121 y 162, respectivamente, reportados al peso total y 192 y 195, respectivamente, reportados al peso magro. Según la revisión hecha por Luke y Schoeller (1992) la TMB está correlacionada con el PSG en toda la población humana, desde adultos obesos o normales hasta niños, a excepción de los adolescentes obesos. La ecuación propuesta por estos autores es:

$$\text{TMB (Cal/día)} = 585 + (20 \times \text{kg PSG}) \quad (1)$$

Para los adolescentes obesos la ecuación muestra mayor pendiente:

$$\text{TMB} = 500 + (29 \times \text{kg PSG}) \quad (2)$$

Cunningham (1991) propone una ecuación un poco diferente para adultos:

$$\text{TMB} = 370 + (21.6 \times \text{kg PSG}) \quad (3)$$

Para una persona con un PSG de 60 kg, la TMB calculada mediante las ecuaciones (1) y (3) será igual a 1785 y 1666 Cal/día, respectivamente. Debe mencionarse

que existen otras ecuaciones (Nelson y col. 1992) que toman también en cuenta la masa adiposa (MA):

$$\text{TMB} = (25.8 \times \text{kg PSG}) + (4.0 \times \text{kg MA})$$

Garby y col. (1988) estimaron que la energía gastada por el tejido adiposo es del orden de 0.31 vatios/kg y por el resto de 1.35 vatios/kg. Siendo que 1 W = 14.33 cal/min y siendo 1 cal equivalente a la utilización de 9.25 mmol O₂, dicha estimación resultaría en un VO₂ de unos 40 mmol/kg MA.min y 189 mmol/kg.min para el PSG.

Más recientemente, Gallagher y col. (1998) e Illner y col. (2000) aplicaron la fórmula más incluyente de Elia (1992), que toma en cuenta los pesos de los principales órganos consumidores de energía. La metodología empleada por Illner y col. para determinar la masa de los diferentes órganos comprendió la utilización de absorciometría de rayos X, imagenología de resonancia magnética, análisis de impedancia bioeléctrica y antropometría. La fórmula aplicada es:

$$\text{TMB (Cal/día)} = (1.008 \times \text{masa cerebral}) + (840 \times \text{masa hepática}) + (1.848 \times \text{masa cardíaca}) + (1.848 \times \text{masa renal}) + (55 \times \text{masa muscular}) + (19 \times \text{masa adiposa}) + (50 \times \text{masa residual})$$

La TMB así calculada fue comparada por Illner y col (2000) con aquella obtenida por calorimetría indirecta. Los resultados mostraron que las variaciones de las masas hepáticas y musculares son las que más contribuyen a la variación de la TMB: las correlaciones fueron de 0.94 para el hígado y de 0.77 para los músculos.

La inseguridad que todavía existe en cuanto al valor de P/O (véase inciso 2.7) hace difícil estimar la tasa de síntesis (o de hidrólisis) del ATP a partir de los datos de VO₂. Si se toma P/O = 3, un VO₂ de 160 μmol/kg.min dará lugar a un recambio de ATP de 960 mmol/kg.min. Ferrannini (1988) da un valor de 1300 sin mencionar si éste se estimó en condiciones de metabolismo basal. Si se toma en cuenta que el escape de protones y la oxidación peroxisómica reducen mucho la relación P/O, parece probable que la estimación de Ferrannini sea exagerada.

Es interesante examinar el VO₂ de los diferentes órganos respecto a su peso relativo en el organismo (Tabla 3.2)

Tabla 3.2. Consumo de oxígeno por los diferentes órganos en una persona de 70 kg

Órgano	Peso		VO ₂	
	kg	%	mmol/kg.min	%
Cerebro	1.4	2.0	30	20
Corazón	0.3	0.4	15	10
Riñones	0.3	0.4	10	7
Hígado	2.0	2.8	30	20
Músculo esquelético	28.0	40.0	30	20
intestinos	2.0	2.8	15	10
Tejido adiposo	15.0	21.0	6	4
Resto	23.0	30.6	24	9

Se utilizaron los datos de varios autores: Gallagher y col. (1998); Ganong (1998); Rolfe y Brown (1997). Los valores de la tabla son aproximados y, por lo tanto, sólo indicativos.

Lo relevante de la tabla 3.2 es el hecho de que los cuatro primeros órganos, que suman un 5.5% del peso corporal consumen más del 50% del oxígeno. Los músculos esqueléticos en reposo tienen un consumo muy bajo por unidad de masa muscular (unos 7.5 mmol/100 g músculo.min), mientras que el músculo cardiaco usa unos 400 mmol/100 g.min, tasa que puede aumentar de 8 a 10 veces en atletas en ejercicio intenso (Gibbs, 1978).

3.2. Medición de la tasa de recambio

Las técnicas comúnmente empleadas para determinar los flujos de diferentes metabolitos utilizan marcadores radiactivos (p.ej. ¹⁴C) o no (p.ej. ¹³C). Los metabolitos que se inyectan o se ingieren pueden estar marcados en uno o más de uno de sus carbonos o, en caso del agua, en uno o ambos hidrógenos. Al asegurar una concentración conocida del marcador para obtener un estado estable en el volumen total de distribución de la sustancia cuyo recambio se quiere determinar y al medir a diferentes intervalos de tiempo la concentración del marcador en el plasma, el te-

jido de interés, y/o en el aire espirado (en caso del CO_2), y/o en la orina, se puede calcular su dilución por el metabolito endógeno no marcado, y/o su oxidación, y/o su excreción. En función del metabolito de que se trate, su suerte a nivel del organismo entero (utilización y/o producción por las células) plantea el problema del sitio de administración del marcador (arterial o venoso) y del sitio de colección de la muestra (venoso o arterial, respectivamente). También se presenta el problema de las reacciones intracelulares que recirculan una marca entre varios metabolitos. Diferentes modelos y cálculos han sido evaluados para varios flujos y recambios (Katz y col., 1992; Sacca y col. 1992).

La tasa de entrada de un metabolito a la circulación se suele notar como R_a y se expresa en mg o mmol por unidad de tiempo, al igual que su salida de la circulación (R_d).

Otro método para medir la suerte de un metabolito a través de cierto órgano o grupo de órganos es la determinación de su concentración arterial y la de la vena que drena dicha región. La diferencia entre las dos concentraciones multiplicada por el flujo de sangre (o de plasma) regional puede determinar el flujo neto del metabolito. Es evidente que si la región en cuestión capta pero al mismo tiempo suelta dicho metabolito sólo se puede determinar su flujo neto mas no los valores absolutos de R_a y R_d .

Las vías de utilización o producción intracelulares de diferentes metabolitos como, por ejemplo, en caso de la glucosa, la síntesis de glucógeno, la glucogenólisis, la glucólisis, la gluconeogénesis, la oxidación, también se pueden estimar, con sus problemas propios en cada caso, mediante el uso de metabolitos marcados, como se verá más adelante.

3.3. Producción de glucosa

La glucosa (G) es el combustible cuya concentración sanguínea se encuentra más estrictamente regulada. En la condición postabsortiva la entrada de G a la sangre ($R_a G$) se debe principalmente a la producción hepática mediante dos vías metabólicas: la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Las dos producen G-6-fosfato (G6P) el cual, bajo la acción de la G6P fosfatasa, libera fosfato (Pi) y G que sale a la circulación.

La concentración postabsortiva del glucógeno hepático es del orden de 100 $\mu\text{mol/g}$ de tejido húmedo (extrapolado a partir de los datos de Newsholme y Leech, 1987, tabla 14.2), es decir unos 180 μmoles en un hígado de 1.8 kg. Según los datos de la tabla, a la hora 0 de ayuno la cantidad de glucógeno en el hígado es del orden de 600 μmoles y a las 4 horas de ayuno de unos 430 μmoles . La diferencia para una persona de 70 kg da una tasa de degradación del glucógeno de 10 $\mu\text{mol/kg.min}$ en las primeras 4 horas de ayuno. Si se toma como válida nuestra extrapolación anterior de una cantidad de glucógeno de 180 $\mu\text{moles/hígado}$ a las 12 horas de

ayuno, el mismo cálculo dará una tasa promedio de hidrólisis de unos $7.5 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ durante las últimas 8 horas [$(430,000-180,000) \mu\text{mol}/8 \text{hs} \times 60 \text{min} \times 70 \text{kg}$]. Sin embargo, en la condición postabsortiva $R_a G$ hepática es del orden de 11 a $12 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Hellerstein y col., 1997; Tayek y Katz, 1996, 1997) y la diferencia está cubierta por la gluconeogénesis.

Hellerstein y col. (1997) reportan una $R_a G$ hepática de $12 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ de los cuales 4.4 por gluconeogénesis. Sin embargo, los autores afirman que la tasa real de gluconeogénesis es de $6 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$; el resto de 1.6 sirvieron para síntesis de glucógeno. También calculan que hubo síntesis directa de glucógeno a partir de glucosa con una tasa de $0.9 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Esto significaría que, aún en estas condiciones, tiene lugar un ciclo de sustrato entre la G6P y el glucógeno de unos $2.5 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Tayek y Katz (1996, 1997) reportan datos muy parecidos: $R_a G$ de 11 y gluconeogénesis de $4.4 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. En conclusión, la participación de la gluconeogénesis a la producción hepática de G en condiciones de ayuno nocturno se estima ser, según la metodología empleada, del orden de 35 a 50% del total. Esta proporción aumenta al 100% en el ayuno prolongado, como se verá en el próximo capítulo.

Los otros órganos que son capaces de vertir G a la sangre son los riñones, como resultado de gluconeogénesis en la corteza renal. Stumvoll y col. (1995) reportan una tasa de utilización renal de G de unos $2.3 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, es decir un 20% del consumo corporal total, y una liberación de unos $3.2 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Esto da una tasa neta de $R_a G$ renal de $0.9 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (8 al 9% del total). Datos semejantes se encuentran en los trabajos de Cersosimo y col. (1999, 2000). Stumvoll y col. (1995, 1998a, 1998b) muestran que la producción renal de G se debe a la sola gluconeogénesis, que los sustratos son los mismos, en general, que en el proceso hepático pero que, entre los AA, la glutamina (GLN) juega el principal papel en los riñones mientras que la alanina (ALA) es más importante en el hígado.

Los precursores de la gluconeogénesis son el L (más piruvato), el glicerol (GOL) y la gran mayoría de los AA. Según datos más antiguos la participación relativa de los tres grupos de precursores después de un día de ayuno sería de un 33% para L, 16% para GOL y 51 % para AA (Newsholme y Leech, 1987,).

Quizá pocos estudios cuantitativos sobre tasas de flujos metabólicos hayan provocado tantas controversias como los cálculos para estimar la gluconeogénesis. No se puede entrar en detalles de todos las variantes metodológicas con el empleo de varios metabolitos marcados. Para los interesados en las diferentes técnicas véase: Chandramouli y col. (1999); Hellerstein y col. (1997); Katz y Tayek (1998, 1999); Gerich y col. 1981; Katz y col. (1992); Kelleher (1999); Landau (1999); Landau y col. (1993, 1995, 1996a, 1996b); Radziuk y Lee (1999). En la tabla 3.3 se presentan algunos resultados.

Tabla 3.3. Producción de glucosa y participación porcentual de la gluconeogénesis según datos reportados por varios autores

RaG (mmol/kg.min)	Gluconeogénesis (%)	Autores	Isótopos empleados
--	20	Gerich y col. 1981	¹⁴ C
12.5-13.5	21-29	Gerich y col. 1981	¹⁴ C
--	30-42	Landau y col. 1995	³ H ₂ O
12.6	24-90	Petersen y col. 1996	6,6 ² H-G+2 ² H-G
11	26-61	Tayek y Katz, 1996	U ¹³ C-G
13	24-42	Tayek y Katz, 1997	U ¹³ C-G
10.2	47-63	Chandramouli y col. 1997	2H ₂ O
13	39-43	Katz y Tayek, 1998	U ¹³ C-G

Lo interesante de estos datos es que: 1) la participación de la gluconeogénesis determinada en la década de los 90 parece ser mayor que lo que se había reportado anteriormente y 2) que los valores máximos y mínimos encontrados en el mismo trabajo indican una variabilidad muy importante entre los sujetos.

De los datos de Consoli y col. (1990a) resulta una producción total de L a la sangre del orden de 13 $\mu\text{mol/kg.min}$, de los cuales un 33% (4.2 $\mu\text{mol/kg.min}$) es fuente de G en el hígado, produciendo 2.1 mmol G/kg. min. A una tasa de gluconeogénesis del orden de 5 a 6 $\mu\text{mol/kg.min}$, la participación del L sería de 35 a 40%.

Entre los AA los que más importancia cuantitativa tienen para la gluconeogénesis son la ALA y la GLN. Por transaminación (véase más adelante) la ALA puede dar piruvato, y de aquí G o L. A su vez, el piruvato proveniente o no de la oxidación del L puede dar ALA por la misma transaminación en sentido inverso. Según datos citados por Consoli y col. (1990), un 20% del L sanguíneo deriva de ALA. Las estimaciones de los mismos autores reportan un producción de ALA a la sangre de 4.2 $\mu\text{mol/kg.min}$. La oxidación mitocondrial del piruvato proveniente de ALA representaría un 30% y su derivación gluconeogénica un 40 a 45%, o sea unos 1.8 $\mu\text{mol/kg.min}$. Los 0.9 μmol de G resultantes representarían una participación de la ALA a este proceso de un 15 a 20%. La ALA que ni se oxida ni sintetiza G se utiliza en resíntesis proteica (un 30% para la albúmina).

En cuanto a la GLN, se reporta una producción total de 5 $\mu\text{mol/kg.min}$ (Haisch y col. 2000; Nurjhan y col. 1995; Perriello y col. 1995; Stumvoll y col. 1998b). La gluconeogénesis a partir de GLN representa un 10% del flujo total, del cual un 30% se lleva a cabo en el hígado y el resto en los riñones. La participación de la ALA y la GLN a la gluconeogénesis total sería del orden de 25 a 30% (Stumvoll y col. (1998a).

El tercer sustrato gluconeogénico es el GOL. En el humano postabsortivo un 40% del GOL producido (R_a GOL) es convertido a G (Bortz y col. 1972). La tasa

de producción de GOL a la sangre reportada por diferentes autores varía mucho. Según Cersosimo y col. (1999b) la R_a GOL es de unos $4.7 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (pero véase inciso 3.7), de los cuales un 30% irá a gluconeogénesis produciendo un 13% de la G obtenida en este proceso, con una participación renal de un 5%. Nurjhan y col. (1992) calculan una R_a GOL de sólo $1.6 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, de los cuales un 44% fue convertido a G, con una alta correlación positiva entre la concentración sanguínea del GOL y la tasa de conversión. Esto hace que $0.7 \mu\text{mol}$ de GOL darían 0.35 mol de G, o sea menos del 10% del total de la gluconeogénesis. Otros autores, por ejemplo Coppack y col. (1999) reportan valores intermedios de unos $2.3 \text{ mmol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Se puede estimar que la participación del GOL a la gluconeogénesis postprandial sería del orden de 10 a 15%.

A primera vista, la gluconeogénesis a partir de L no confiere ninguna ventaja, ya que éste se origina de la misma G que posteriormente va a resintetizar (Ciclo de Cori). Los tejidos donde tiene lugar la glucólisis con producción de L se beneficiarán con 2 ATP por cada G mientras que el hígado deberá utilizar 6 ATPs para resintetizar G. Por otro lado, la utilización de los AA en la gluconeogénesis es contraproducente a largo plazo. El GOL, en cambio, se podría considerar como un “producto secundario” de la lipólisis y representaría la fuente más adecuada para la síntesis de G, es decir que todos sus carbonos que harán parte de la G producida son “nuevos”. Sin embargo, su importancia relativa en este proceso es bastante pobre en la condición postabsortiva.

En el artículo de Perriello y col. (1995) se encuentran datos interesantes. Los autores administraron por vía intravenosa los siguientes marcadores: $[2\text{-}^3\text{H}]\text{G}$, $[6\text{-}^{14}\text{C}]\text{G}$ y $[3\text{-}^{13}\text{C}]\text{ALA}$ y determinaron las actividades específicas en plasma para $[^3\text{H}]\text{G}$, $[^{14}\text{C}]\text{G}$, $[^{14}\text{C}]\text{ALA}$, $[^{14}\text{C}]\text{GLN}$, $[^{14}\text{C}]\text{L}$, $[^{13}\text{C}]\text{G}$ y $[^{13}\text{C}]\text{ALA}$. Los autores encuentran lo siguiente:

- 67% del L plasmático deriva de G
- 41% de la ALA plasmática deriva de G
- 13% de la GLN plasmática deriva de G
- 50% del L proviene de los músculos; 23% de G
- 45% de la ALA proviene de los músculos; 21% de G

Lo más interesante de los resultados es lo referente a la contribución que cada uno de los tres sustratos aporta como carbonos nuevos a la molécula de G, o sea, carbonos que no se originan de la misma G. Esta contribución sería de 0.69, 0.43 y $0.73 \mu\text{mol G}/\text{kg}\cdot\text{min}$ para L, ALA y GLN, respectivamente, representando un 30, 60 y 70% de carbonos nuevos. En el caso del L, estos carbonos nuevos podrían en parte provenir del glucógeno, muscular u otro.

La participación de la gluconeogénesis no depende únicamente del nivel del glucógeno, del flujo de los precursores y de la acción de ciertas hormonas (incisos 3.8 y 5.6), sino que, también, del nivel circulante de los AGL. Chen y col. (1999) determinaron, bajo reducción de la concentración plasmática de AGL de 0.4 a 0.04

$\mu\text{mol/l}$ con ácido nicotínico a lo largo de 20 hs, que la tasa gluconeogénica disminuyó desde representar un 58% de R_dG después de 16 hs a sólo un 38% después de 20 hs, la diferencia siendo suplida por glucogenólisis.

En resumen, la participación relativa de los sustratos gluconeogénicos circulantes en condiciones postabsortivos es del orden de 30 a 40% para L (y piruvato), un 10 a 15% para GOL y un 50% para AA, de los cuales la ALA y la GLN representan la mitad. La tasa gluconeogénica será del orden de 4 a 5 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$ para una producción hepática y renal total de G de 11 a 13 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$.

3.4. Utilización de la glucosa

Es evidente que para mantener una glucemia del orden de 4.7 mmolar (85 mg/dl) es necesario que la utilización de la G (R_dG) tenga el mismo valor que su producción. A partir de una serie de trabajos (Baron y col. 1988; Consoli y col. 1992; Felig, 1973; Grill y col. 1990; Hasselbach y col. 1996; Redies y col. 1989; Zierler, 1999) se puede estimar la R_dG neta como de un 55 a 62% del total en el encéfalo, un 17 a 20% en los músculos un 12% en el corazón y un 2 a 3% en el tejido adiposo. En condiciones postabsortivas, el hígado, los riñones y las células sanguíneas no muestran una captación neta de G. El glucógeno de los eritrocitos es una fuente de G sanguínea en hipoglucemia, por lo que se les ha llamado «hepatocitos circulantes» (Guarner y Álvarez-Buylla, 1989).

La G puede entrar a las células por un transporte facilitado dependiente de insulina o por transporte pasivo. Los principales tejidos dependientes de insulina son el muscular y el adiposo. Una hipoglucemia de 2.4 mmol/l, obtenida por administración de insulina, aumenta la extracción fraccional de la G por el cerebro de manera a seguir asegurando el 100% del metabolismo energético del órgano (Wahren y col. 1999). Por otra parte, una vez captada por la célula, la G se fosforila a G6P por acción de la hexocinasa y/o glucocinasa y, a partir de aquí, puede oxidarse en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT), sintetizar glucógeno o dar L (glucólisis). En la condición que estamos analizando, la síntesis neta de glucógeno no tiene importancia cuantitativa (excepto el ciclo de sustrato mencionado en el inciso anterior). En cuanto a la suerte no oxidativa de la G, en este caso glucólisis con producción de L, los datos son más variables: 3.7 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$ reportados por Garlick y col. (1987) y 6.2 reportados por Rigalleau y col. (1999). En el último trabajo, la R_dG sumaría unos 13.7 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$, valor más alto que el comúnmente reportado en cuanto al recambio de G (inciso 3.3).

El problema de la utilización no oxidativa de la G en la glucólisis se asocia con aquél de la producción anaeróbica de ATP en este proceso. Una serie de tejidos son dependientes más bien del ATP sintetizado en el citosol. La producción de L por las células sanguíneas sería del orden de 1 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$, un 80% por los eritrocitos,

un 13% por los leucocitos y un 7% por las plaquetas (Haji-Michael y col. 1999). Un trabajo más antiguo reporta $2.6 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Kreisberg, 1972 citado por Randle y col. 1978). El tejido adiposo de una persona de peso normal produce también del orden de $1 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Simonsen y col. 1994) y probablemente más en los obesos, ya que existe una correlación positiva significativa entre la concentración sanguínea del L y el tamaño de los adipocitos (Vendsborg y Bach-Mortensen, 1977). El metabolismo de la piel está bastante poco estudiado pero se reporta una producción de L por la dermis de unos $0.6 \mu\text{mol}/100\text{g}\cdot\text{min}$ (Jansson y col. 1996). Al considerar unos 5 kg de piel para una persona de 70 kg (Newsholme y Leech, 1987, p. 189), esto equivaldría a $0.4 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$.

La producción muscular neta de L en condiciones de reposo se ha estimado desde prácticamente nula (Gibala y col. 1998) hasta ser del orden de 1.3 (Perriello y col. 1995) o $2.2 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ para una R_aL de unos $13 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Consoli y col., 1990a). Si se suman todos los datos hasta aquí mencionados se llega a unos $4 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ de L vertido a la sangre. El resto podría provenir de otros órganos como los pulmones (Fisher y Dodia, 1999), el cerebro, para el cual McIlwain (1955) reporta 2.2, mientras que Hasselbach y col. (1996) sólo encuentran unos $0.7 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, etc.

Teóricamente, se podría estimar la utilización anaeróbica de la G con base en la R_aL . Si ésta es de unos $13 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Connor y Woods, 1982), se podría inferir que ellos provienen de $6.5 \mu\text{mol}$ G, o sea que más del 50% de la G se consume anaeróbicamente. Tal valor es imposible en vista de que sólo el cerebro consume oxidativamente más o menos esta cantidad. Como se verá más adelante, una de las explicaciones de tal incongruencia reside en el hecho de que los carbonos del L se intercambian con los de la ALA, lo que llevaría a una sobreestimación de la producción de L a partir de G de un 20% (Consoli y col. 1990a). Sahlin (1987) argumenta el porqué no se puede medir adecuadamente la R_aL mediante la técnica de radioisótopos. Por otra parte, un 25 al 50% del L proviene del glucógeno, sobre todo en los músculos, glucógeno que ha sido sintetizado durante los periodos absortivos (Katz y col. 1992; Virkamäki y col. 1990), por lo tanto, la producción muscular neta del L no puede dar cuenta de la utilización anaeróbica de la G circulante. Por otro lado, Perriello y col. (1995) encuentran que sólo un 67% del L proviene de la G plasmática, es decir unos $8.5 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, lo que llevaría a la síntesis de $8.5 \mu\text{mol}$ ATP/ $\text{kg}\cdot\text{min}$. Esto representaría menos del 1% del recambio del ATP.

El L se utiliza en un 30 al 40% en la gluconeogénesis y un 60% se oxida (Connor y Woods, 1982; Consoli y col. (1990b). Para la calorimetría indirecta, la oxidación directa de la G circulante o la del glucógeno almacenado y la oxidación indirecta por producción de L en una célula y su oxidación en otra será interpretada como oxidación de CHO con base en el mismo $CR = 1$.

La reducción del piruvato a L en las células con metabolismo predominantemente anaeróbico se debe a la necesidad de mantener la concentración necesaria de NAD

en el citosol para que pueda seguir la vía glucolítica en la cual se consumen 2NAD para dar 2NADH. En las células predominantemente aeróbicas los equivalentes reducidos pasan a la mitocondria mediante las lanzaderas malato/aspartato y, en menor medida, la del glicerol fosfato (Newsholme y Leech (1987). En ambos casos se mantiene el estado estable de la relación NAD/NADH en el citosol.

Gran parte de la G circulante se oxida, con una tasa de oxidación directa del orden de 7 a 7.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Müller y col. 1991; Rigalleau y col. 1999); si un mol de G se oxida utilizando 6 moles de O_2 y se considera el consumo total de O_2 de unos 160 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, la G participaría en un 27% del consumo de O_2 , valor semejante a lo reportado por Garlick y col. (1987). El cerebro es considerado como un órgano con metabolismo aeróbico casi total. Sin embargo, la R_d G cerebral multiplicada por 6 da un consumo de oxígeno un 25% mayor del real, lo que sugiere que parte de la G no se oxida completamente en el cerebro (Zierler, 1999). Hasselbach y col. (1996) miden un consumo cerebral de G del orden de 5.6 $\text{mmol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ con la producción de unos 0.7 $\mu\text{mol L} + \text{piruvato}/\text{kg}\cdot\text{min}$. La oxidación cardiaca de la G da cuenta de un 35% del oxígeno consumido; en los músculos del antebrazo sólo el 16% de la G es oxidada a CO_2 (Zierler, 1999).

En el trabajo ya mencionado de Consoli y col. (1990b) se reporta una R_a L de 12.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, de los cuales se oxidan unos 8. Si un 70% del L deriva de G (Perriello y col. 1995), unos 5.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ se oxidarían utilizando otros 17 $\mu\text{mol O}_2/\text{kg}\cdot\text{min}$. (5.6 x 3) derivados de G. Todos estos cálculos son muy aproximados ya que ni la calorimetría indirecta, ni la determinación del CO_2 proveniente de G marcada pueden dar cuenta exactamente del intercambio de carbonos en el metabolismo celular (vease Glamour y col. 1995).

El porqué de la producción de L a partir de G es discutida por Brooks (1986). La argumentación toma en cuenta dos aspectos: 1) la necesidad ya mencionada de obtener NAD en el citosol para poder seguir el flujo glucolítico y 2) el hecho de que la V_{max} de la deshidrogenasa láctica es mucho mayor que la de otras enzimas que compiten por el piruvato, lo que favorece mucho la síntesis de L. Un argumento más pudiera ser el que el ATP de origen citosólico es el sustrato principal de la ATPasa Na^+/K^+ membranal en el músculo vascular liso (Lynch y Paul, 1987) y en el músculo esquelético (James y col. 1999). Esto podría ocurrir también en otros tejidos que producen L. En el cerebro, los astrocitos captan G mediante la entrada de Na^+ a las células. Esto activa la misma bomba que depende, como en los músculos, del ATP sintetizado en la glucólisis, con producción de L. El L así producido sería el sustrato energético preferido por las neuronas (Magistretti y Pellerin, 1999).

3.5. Aminoácidos

Como ya se mencionó, el recambio proteico representa una parte importante del

gasto energético por el costo de la resíntesis (4 a 6 ATP por cada enlace peptídico). Aproximadamente 200 a 300 g de proteína se recambian diariamente. Al considerar el peso molecular promedio de los AA igual a 116, esto representa del orden de 17 a 25 μmol AA/kg.min. Parte de este recambio es intracelular y parte intercelular (salida de AA a la sangre y resíntesis de proteínas en otras células). Un tercio ocurre en los músculos (Newsholme y Leech, 1987).

Los músculos son los principales proveedores de AA a la sangre. Los únicos AA cuyo flujo neto es desde la sangre a los músculos son la serina y la cisteína. La ALA más GLN representan un 60% y la glicina (GLI), la lisina (LIS) y la prolina (PRO) juntas un 25% del total. Dado que ALA + GLN sólo representan un 10% de los AA en las proteínas musculares, esto muestra que en gran parte no se originan directamente por proteólisis.

En cuanto a la ALA, Perriello y col. (1995) determinan una R_a total de 4.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, de los cuales un 50% proviene de los músculos. Del total de 4.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ un 41% deriva de la G plasmática; de los 2.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ liberados por los músculos un 54% deriva de la G plasmática. Un 30% de la ALA y un 6% de la GLN plasmáticas se originarían por proteólisis. El resto provendría del glucógeno, del L plasmático y de otros AA.

Para la GLN, el mismo grupo de investigadores calcula R_a total de unos 5.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ de los cuales un 13% deriva de G. Otros estudios citados en este trabajo mencionan que un 45% de la GLN plasmática se origina por proteólisis directa y un 5% del glutamato (GLU) plasmático. El resto es probable que provenga por la conversión a GLN de otros AA.

Los AA resultantes de la proteólisis pueden seguir tres caminos: resíntesis de proteínas, oxidación y gluconeogénesis. En condiciones de alimentación normal en individuos sanos, la síntesis será cuantitativamente igual a la proteólisis por aporte exógeno de nuevos AA. Sin este aporte, la oxidación y la gluconeogénesis determinarán pérdida de AA, que se puede estimar a partir de la tasa de eliminación de nitrógeno en la orina.

Los AA se degradan por transaminación a unos intermediarios metabólicos comunes que pueden ser, según el AA de que se trate: piruvato (PY), acetil coenzima A (AcCoA), 2 cetoglutarato (CG), succinil coenzima A, fumarato y oxalacetato. A excepción de la lisina (LIS) y de la leucina (LEU) que se metabolizan por vías relativamente complejas a AcCoA (AA cetogénicos), todos los demás AA son sustratos gluconeogénicos potenciales. Algunos son sólo parcialmente gluconeogénicos, ya que parte de su molécula dará AcCoA: isoleucina, treonina, fenilalanina, tirosina y triptofano.

Las transaminaciones catabolizadas por aminotransferasas (transaminasas) se hacen al transferir a un cetoácido el grupo alfa amino de un AA; el AA de origen se vuelve cetoácido y viceversa. El cetoácido que más participa en este tipo de reacción es el CG. Un ejemplo de transaminación es:



Las *transdesaminaciones* implican una desaminación oxidativa mediante la acción de la deshidrogenasa glutámica. Un ejemplo es:



La suma de las dos reacciones dará:



La transdesaminación de la ALA da piruvato que puede ser fuente gluconeogénica o bien entrar al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT); en este último caso se va a oxidar mol por mol con 2.5 O₂ mientras que el CG se oxidará con sólo 1.5 O₂. La síntesis de ATP será menor en el segundo caso. Además el NAD(P)H podrá oxidarse con 0.5 O₂. En condiciones postabsortivas o de ayuno es probable que gran parte del piruvato sirva para gluconeogénesis; el amoniaco resultante de la reacción entrará al ciclo de la urea. Las transdesaminaciones acoplan, por lo tanto, la gluconeogénesis con la ureagénesis.

En el metabolismo de muchos AA hasta llegar a los metabolitos intermedios

Aminoácido	Metabolito resultante	NADH	FADH ₂
Leucina	Acetoacetato+AcCoA	1	1
Isoleucina	AcCoA+Succinil CoA	2	1
Valina	Succinil CoA	3	1
Lisina	AcCoA	3	1
Prolína	2CG	1	1
Treonina	AcCoA+SuccinilCoA	2	—

Según el artículo de revisión de Jungas y col. (1992), la oxidación de los AA en el hígado asegura prácticamente toda la energía necesaria para la gluconeogénesis y una mitad de todo el consumo energético del órgano.

La masa muscular contiene más del 50% del pozo corporal total de AA y el hígado es el único órgano que tiene las enzimas del ciclo de la urea (Felig, 1975). La producción muscular neta de AA se ha estimado midiendo la diferencia arteriovenosa (ΔAV) a través de una pierna o un antebrazo. Para la ΔAV a través del hígado las cosas se complican por la dificultad de canular la vena porta hepática

en el humano. Los datos existentes se pueden obtener en animales de laboratorio o en pacientes expuestos a una laparotomía. De los pocos datos existentes para el humano resulta que el intestino postabsortivo capta principalmente GLN y libera a la porta sobre todo ALA. Se ha estimado que el flujo de ALA desde el intestino al hígado representa la mitad de la ALA proveniente de todo el cuerpo y, también, que la ALA representa el 50% de todos los AA que llegan al hígado (Felig, 1975). Muchos AA son captados por el hígado, en menor proporción los AA de cadena ramificada (LEU, ILE y VAL).

Según los datos de El-Khoury y col. (1995), la degradación de proteínas en el humano postabsortivo es del orden de 2.8 y la resíntesis de unos 2.4 mg/kg.min. Esto da una diferencia de 0.4 mg que representarían unos 3 a 3.5 mmol AA/kg.min. En estas condiciones la síntesis de albumina representa un 7% del total (De Feo y col. 1992).

Lochs y col. (1992) determinaron, mediante la medición de la ΔAV de AA, el flujo neto de éstos en una pierna, el área esplácnica y un riñón. Al estimar que el peso de los músculos de una pierna es de unos 5 kg (Volpi, 1999) y el de toda la masa muscular corporal de 30 kg, se recalcaron los datos para toda la masa muscular con los siguientes resultados aproximados: captación neta principalmente de GLU (1.5 $\mu\text{mol/kg.min}$) y liberación de GLN (1.3), ALA (1.5) y glicina (0.5). El área esplácnica captó principalmente ALA (1.4), GLN (0.9) serina (0.3), glicina (0.2) y treonina (0.2 $\mu\text{mol/kg.min}$) y liberó GLU (0.8 $\mu\text{mol/kg.min}$). Hellerstein y Munro (1988) estimaron una liberación total de AA de los músculos del orden de 430 mol/día (unos 50 g), o sea, unos 4.3 $\mu\text{mol/kg.min}$. Se debe mencionar, sin embargo, que la extrapolación a toda la masa muscular de los datos obtenidos en una pierna no es necesariamente confiable. Se ha visto, por ejemplo, que pueden existir diferencias importantes de flujos entre la pierna y el antebrazo en condiciones similares (Moller-Loswick y col. (1991).

Los riñones (se multiplicaron por dos los datos reportados) captaron principalmente GLN (1.1 $\mu\text{mol/kg.min}$), citrulina (0.3) y glicina (0.3 $\mu\text{mol/kg.min}$) y liberaron serina (1.3), GLU (0.5) y cistina (0.4).

Los AA de cadena lateral se manejan de manera particular. Existe un número muy grande de trabajos en cuanto a los flujos de LEU, en parte porque ella, junto con la fenilalanina (FEN), se usan mucho para estimar el metabolismo proteico, siendo AA esenciales que sólo pueden aparecer en la circulación mediante proteólisis en la condición postabsortiva. La LEU representa un 8% y la FEN un 3% de las proteínas corporales (Halseth y col. 1997; Li y col. 1979). En el caso de la LEU, su transaminación produce 2-cetioisocaproato (CIC) que puede salir a la circulación o seguir su vía catabólica intracelular. Mayor será el catabolismo intracelular del CIC, menos CIC saldrá a la circulación, por lo que la diferencia entre las concentraciones circulantes de (LEU + CIC) - (LEU) estimará el catabolismo intracelular de la LEU. Según Darmaun y Déchelotte (1991), el NH_3 que resulta de la transaminación de la

LEU a CIC va un 20% a la ALA y otro 20% a la GLN.

La R_a LEU es del orden de 1.3 y la R_a CIC del orden de 0.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, lo que da, en carbonos totales, una producción de 1.9 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Jensen y col. 1988). Diferentes autores reportan valores comprendidos entre 1.6 y 2.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Battezzati y col. 1998; Brillon y col. 1995; Flakoll y col. 1989; Fukagawa y col. 1989; Hankard y col. 1997; Lecavalier y col. 1991; Matthews y col. 1993a; Tessari y col. 1996). La fracción de transaminación celular reportada por los mismos autores es del orden de 0.5 a 0.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$.

La LEU y el CIC se pueden oxidar en varios tejidos con una tasa del orden de 0.3 a 0.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Brillon y col. 1995; Flakoll y col. 1989; Fukagawa y col. 1989; Hankard y col. 1996, 1997; Matthews y col. 1990, 1993a; Tessari y col. 1996). El resto del flujo va a resíntesis de proteínas (1.3 a 1.7 $\text{mmol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ según los mismos trabajos y el de Thompson y col. 1989). Tessari y col. (1996b) estimaron la suerte de la LEU en los músculos, el área esplácnica (tubo digestivo más bazo, páncreas e hígado) y los riñones. Estos tres grupos de órganos son responsables de un 70% de la producción total (37% de los músculos) un 90% de su oxidación (50% en músculos y sólo un 18% en el área esplácnica) y un 70% de su incorporación de nuevo a proteínas (34% en los músculos y 27% en el área esplácnica).

En cuanto a los otros dos AA de cadena lateral hay pocos datos. Staten y col. (1984) reportaron para la VAL valores muy semejantes a los flujos de la LEU. El cerebro los capta fácilmente, principalmente a la VAL, y su capacidad para oxidarlos es cuatro veces mayor por gramo de peso que la de los músculos y la del hígado (Felig, 1975).

La R_a FEN es del orden de 0.5 a 0.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Battezzati y col. 1998; Brillon y col. 1995; Darmaun y col. 1988; Matthews y col. 1990, 1993a; Tessari y col. 1996a; Thompson y col. 1989). 0.1 a 0.2 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ se hidroxilan a tirosina (TIR); dado que la R_a TIR es del orden de 0.5 a 0.7, un 0.4 a 0.5 $\mu\text{mol TIR}/\text{kg}\cdot\text{min}$ se origina en la circulación a partir de la proteólisis (Tessari y col. 1996a; Thompson y col. 1989).

3.6. Producción de urea

El nitrógeno resultante de la desaminación de los AA se elimina, en la condición postabsortiva, en un 90% bajo forma de urea, compuesto que se sintetiza únicamente en el hígado. La asparagina provee uno de los nitrógenos de la urea; el otro puede venir del NH_4^+ vía carbamilsulfato. La fuente del amonio es la sangre portal, que contiene en la rata una concentración 13 veces mayor que la sangre arterial (Newsholme y Leech, 1988), y el amonio producido en el mismo hígado por varias reacciones de degradación de AA, aminas y ácidos nucleicos (Powers-Lee y Meisters, 1988). Una parte importante resulta por la reacción de desaminación del GLU a CG catalizada por la deshidrogenasa glutámica (véase arriba). Esta enzima existe también en el

cerebro, los músculos y los riñones (Newsholme y Leech, 1988).

Las enzimas del ciclo de la urea se encuentran principalmente en la región periportal del hígado, en la cual existe también la glutaminasa que elimina el amonio amídico de la GLN dando GLU. En la misma región hepática están también localizadas mayoritariamente las enzimas de la gluconeogénesis, implicadas en la síntesis de G a partir de los esqueletos desaminados de los AA. Por otra parte, en una pequeña población de hepatocitos perivenosos existe la GLN sintetasa, con gran afinidad para el amonio por lo que atrapa parte de éste, lo que disminuye su entrada a la circulación general (Meijer y col. 1990). Esta ciclización de la GLN en el hígado permite que parte de ella regrese a la circulación y se utilice en el intestino liberando ALA y amonio; este último al llegar al hígado por la vena porta participará a la síntesis de urea. En la rata se ha calculado que el ciclo de la GLN es responsable de un 10 a 20% de la producción de urea (Meijer y col. 1990).

De mencionar que el ciclo de la urea no consume 4 moles de ATP por mol de urea, como comúnmente se afirma, ya que el segundo producto final citosólico del ciclo es el fumarato. Éste da malato que puede pasar a la mitocondria donde se oxida mediante NAD^+ a oxalacetato y NADH. Por su parte, el oxalacetato al transaminarse da aspartato que es un componente del ciclo; éste sale de la mitocondria para volver a entrar al ciclo, mientras que el NADH se oxidará con producción de 3 (o menos) ATP (Newsholme y Leech, 1988).

Un aspecto importante en la producción de urea es que un 20% sale a la luz del intestino (Long y col. 1978) secretada en la bilis, el jugo pancreático y por la pared intestinal a todo lo largo del intestino delgado (Bergner y col. 1986; Varady y col. 1979). En el intestino delgado y en el colon se lleva a cabo ureálisis, en parte bacteriana, dando amonio y ácido carbónico (Cummings, 1975; Gibson y col. 1976). Según Long y col. (1978), 70% del amonio y 63% de los carbonos aquí producidos son reabsorbidos en el colon.

La excreción urinaria de nitrógeno en condiciones postabsortivas es del orden de 4.5 a 6.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (El-Khoury y col. 1995; Fery y col. 1997; Frexes-Steed y col. 1990; Jensen y col. 1988), un 90% en urea. Ya que la urea contiene dos átomos de carbono, su excreción urinaria es del orden de 2 a 3 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, mientras que la producción hepática es de unos 4.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Jahoor y col. 1990).

3.7. Lípidos

Los depósitos corporales de lípidos están compuestos principalmente por triglicéridos (TG) y están distribuidos en diferentes agrupaciones de tejido adiposo. Su peso relativo a la masa corporal es mayor en mujeres (un 20 a 25%) que en varones (un 15 a 20%). A diferencia de los otros tejidos blandos, el contenido de agua en la grasa corporal es de sólo un 10%.

El concepto clásico en cuanto al manejo de los combustibles lipídicos en el organismo es el siguiente:

Los quilomicrones circulantes resultantes de los lípidos ingeridos, así como las lipoproteínas de muy baja densidad (Very Low Density Lipoproteins = VLDL) producidas por el hígado, liberan a nivel de ciertos tejidos, principalmente en los capilares del tejido adiposo y los de los músculos esqueléticos, ácidos grasos (AG) y glicerol (GOL), bajo la acción de la lipoproteinlipasa (LPL). Esta enzima se localiza sobre la membrana de las células endoteliales en contacto con el plasma. Los tres AG liberados de cada molécula de TG atraviesan el endotelio, penetran en los adipocitos, son activados a acil CoA y se esterifican con una molécula de GOL fosfato (GOL-P) a TG de reserva. El GOL liberado por la LPL no se puede fosforilar en los adipocitos por falta de GOL cinasa, por lo que se va a la circulación venosa. De la sangre es captado por el hígado, se fosforila a GOL-P; éste se puede oxidar a dihidroxiacetona fosfato que puede seguir el camino glucolítico o el gluconeogénico.

En sentido inverso, los TG contenidos en los adipocitos pueden ser hidrolizados bajo la acción de la lipasa sensible a hormonas (LSH) intracelular. El GOL resultante se va a la sangre. Los AG pueden también vertirse a la sangre en unión con albúmina; sin embargo, una parte puede reesterificarse en los mismos adipocitos (reesterificación primaria). Los AG circulantes (ácidos grasos libres = AGL) son captados por las células que los pueden emplear como combustibles (músculos, corazón, hígado, etc). En el hígado, pueden seguir tres caminos: 1) reesterificación (secundaria) con GOL-P formando TG hepáticos y luego VLDL; 2) beta oxidación hasta formar cuerpos cetónicos (acetoacetato y 2-hidroxiacetato); 3) beta oxidación más oxidación completa de la AcCoA resultante en el CAT.

De hecho, los flujos de los componentes lipídicos son más complicados. En primer lugar, un 2% de los TG corporales se encuentra en los músculos esqueléticos, tanto en las fibras como entre las fibras (Hurley y col. 1986; véase también el artículo de referencia de Cortright y col. 1997). En la condición postabsortiva, los niveles de LPL muscular y adiposa son semejantes; bajo infusión de INS y G la LPL muscular disminuye y la adiposa aumenta, mientras que después de un ejercicio se incrementa la muscular (Farese y col. 1991; Kiens y col., 1989). Los músculos pueden usar sus combustibles lipídicos locales y, eventualmente, proveer AGL y GOL a la circulación. La utilización local de los TG musculares podría explicar el hecho de que la oxidación de lípidos estimada por calorimetría indirecta es mucho mayor que la que se ha obtenido por ácidos grasos marcados con isótopos, dado que la segunda metodología sólo estima la oxidación de los AGL circulantes. De los datos de Bonadonna y col. (1994), Groop y col. (1991b, 1992) y Heiling y col. (1991) resulta que la oxidación de lípidos calculada a partir de calorimetría indirecta es del orden de 2.2 a 3.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, mientras que, con el uso de palmitato marcado y midiendo la marca en el CO_2 espirado, es de sólo 1.2 a 1.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. A diferencia de Groop y col. (1991), Heiling y col. (1991) no atribuyen esta diferencia a la utilización

de los TG musculares. Estos últimos autores opinan que la marca en un carbono o un hidrógeno de un ácido graso, se diluye en grandes pozos intracelulares, lo que implica que puede pasar un intervalo de tiempo grande y variable entre su salida del plasma y su aparición en compuestos medibles, $^{14}\text{CO}_2$ y $^3\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. De la misma opinión están Campbell y col. (1992), al considerar que en condiciones postabsortivas y de reposo, y dada la pequeña cantidad de TG intramusculares, éstos no participan importantemente en la oxidación de lípidos. Estos autores, al igual que Sidossis y col. (1995), afirman que el carbono marcado se recambia en el CAT, basados en los datos de Wolfe y Jahoor (1990) que muestran que sólo un 80% del carbono del $[1-^{13}\text{C}]$ acetato administrado en humanos se recupera como $^{13}\text{CO}_2$. La conclusión de Sidossis y col. (1995) es que se necesita emplear acetato marcado para poder aplicar una corrección que permita estimar mejor la oxidación cuando se usa el método con isótopos. Al aplicar esta corrección y al comparar los resultados con los obtenidos por medio de calorimetría indirecta, los autores reportan que la participación de los AGL a la oxidación total de lípidos se elevó a valores de un 91% de los obtenidos por calorimetría.

Otro problema es el de la reesterificación primaria. En el concepto clásico, todo el GOL que resulta de la acción de la LSH en los adipocitos es vertido a la sangre, por lo que se puede estimar la tasa lipolítica a partir de $R_a\text{ GOL}$. Si $R_a\text{ AGL}$ es tres veces mayor (mmol AGL/mmol GOL) significaría que no hay reesterificación. En la situación postabsortiva esto parece ser el caso más común (Carlson y col. 1991; Coppack y col. 1999; Diraison y Beylot, 1998; Horowitz y col. 1999b; Samra y col. 1996a).

Dentro de las posibles variantes a los conceptos clásicos en lo referente a la suerte del GOL están las siguientes. En primer lugar, no todo el GOL proviene de la lipólisis intracelular por LSH sino que, también, por la lipólisis extracelular por LPL. Coppack y col. (1992) midieron las concentraciones de GOL en una arteria y una vena de la pared abdominal anterior que drena principalmente el tejido adiposo subcutáneo de la región y encontraron que sólo un 30% provenía por la acción de la LSH. Esto implica que su R_a medida con GOL marcado no puede ser tomada como índice de la lipólisis, ni que la relación AGL/GOL pueda dar cuenta de la reesterificación primaria. En segundo lugar, el hígado capta al GOL con mucha mayor eficiencia que a los AGL, por lo que la relación AGL/GOL en las venas suprahepáticas es mayor de 6/1 (Jensen, 1999). En tercer lugar, los músculos del humano captan GOL (Landau y col. 1996b); en perros, gran parte del GOL circulante es captado también por otros órganos, no sólo por el hígado y los riñones (Previs y col. 1996; Winkler y col. 1969). De menor importancia puede ser el hecho de que, en perros, un 1.6% del GOL circulante proviene de glucosa (Nurjhan y col. 1988).

Por otro lado, hay también problemas con la suerte de los AGL. Por ejemplo, Wolfe y Durkot (1985) reportaron que en ratas ayunadas por 24 horas un 50% de los AG oxidados en los músculos provienen directamente de los VLDL, por la acción de la lipoproteinlipasa muscular, sin pasar a la sangre (a AGL), lo que se relaciona

con el problema de la oxidación de los AGL marcados, mencionado anteriormente. En el humano, Diraison y Beylot (1998) estimaron una oxidación de lípidos «no AGL», es decir de TG plasmáticos y/o tisulares de unos $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (un 10% del total) y una reesterificación secundaria en el hígado de sólo un 5% del total, el resto llevándose a cabo posiblemente en los músculos y los adipocitos.

De la misma manera que el GOL, los AGL pueden originarse no solamente por la acción intracelular de la LSH. En condiciones postabsortivas se ha estimado que un 80 a 90% de los AGL resultan por la acción de la LPL, de manera que más del 30% de los AGL en exceso en una vena que drena un depósito adiposo en relación con la sangre arterial proviene de los TG arteriales (Frayn y col. 1994; Samra y col. 1996a).

En resumen: 1) La $R_a\text{GOL}$ no da cuenta necesariamente de la tasa lipolítica; 2) Los TG plasmáticos e intracelulares participan en cierta medida a la oxidación lipídica total; 3) Podría haber reesterificación extrahepática importante. Con todas estas incertidumbres en cuanto a las estimaciones de flujo reportadas por diferentes autores, se tratará de presentar aquellas que coincidan en valores más o menos semejantes.

La tasa de lipólisis estimada por la aparición del GOL es del orden de 1.4 a 2.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Biltz y col. 1999; Carlson y col. 1991; Chen y col. 1995; Diraison y Beylot, 1998; Horowitz y col. 1999b, 1999c; Jensen, 1999; Klein y col. 1989, 1992; Kurpad y col. 1994; Nurjhan y col. 1992; Siler y col. 1998; Wolfe y col. 1990). Al considerar una relación AGL/GOL igual a 3/1, se puede prever una $R_a\text{AGL}$ del orden de 4.2 a 7.2 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ que es de hecho el intervalo de valores reportado por varios autores (Avogaro y col. 1992; Bonadonna y col. 1994; Campbell y col. 1992, 1994; Carlson y col. 1991; Chen y col. 1995; Diraison y Beylot, 1998; Groop y col. 1991, 1992; Heiling y col. 1991; Horowitz y col. 1999b; Jensen, 1999; Laville y col. 1995; Müller y col. 1989; Sidossis y col. 1999; Solini y col. 1997; Wolfe y Peters, 1987; Wolfe y col. 1990).

Jensen y Johnson (1996) estimaron la $R_a\text{AGL}$ a partir de las piernas, del área esplácnica y del resto del abdomen (grasa extraperitoneal y abdominal subcutánea) en mujeres y hombres. En mujeres, el 61% de los AGL y en hombres un 66% provinieron del resto del abdomen. La situación se invirtió para las piernas 26 y 20%, respectivamente).

Algunos autores han estimado la $R_a\text{GOL}$ en proporción a la MA, reportando valores del orden de 9 a 14 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{grasa}\cdot\text{min}$ (Campbell y col. 1992; Carlson y col. 1991; Horowitz y col. 1999b; Klein y col. 1989; Wolfe y col. 1987). Para los AGL los valores reportados de la misma manera fueron del orden de 27 a 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{MA}\cdot\text{min}$, o sea con una relación AGL/GOL de 3/1.

¿Cuál es la suerte del GOL circulante? Según Jensen (1999) un 74% es captado en el área esplácnica, aunque otros reportan una captación de menos del 50% (Coppack y col. 1999). Sólo un 10 a 20% se usa para gluconeogénesis hepática (Nurjhan y col. 1992; Siler y col. 1998). Según Coppack y col. (1999) el GOL no captado por

esta área debe entrar a otras células, principalmente musculares, ser fosforilado y luego oxidado.

En cuanto a la suerte de los AGL se tienen que tomar en cuenta los siguientes procesos: oxidación, cetogénesis y reesterificación secundaria. Los valores reportados para su oxidación varían bastante, desde unos 2.5 a 5.7 mmol/kg.min (Aarsland y col. 1997; Calles-Escandon y col. 1997; Campbell y col. 1992, 1994; Chen y col. 1995; Diraison y Beylot, 1998; Ferrannini y col. 1993; Fery y col. 1997; Henriksen y col. 1996; Müller y col. 1989, 1990, 1991; Natali y col. 1998; Piatti y col. 1995; Piolino y col. 1990; Solini y col. 1997; Wasserman y col. 1991; Wolfe y Peters, 1987). La gran variabilidad de los resultados se puede deber justamente a la metodología, problema ya planteado anteriormente. Además, al emplearse comúnmente palmitato marcado, la estimación de la oxidación de todos los AGL se basa en cada caso en el porcentaje circulante relativo de este ácido considerado en los cálculos. Tomando los datos de sólo tres grupos de autores, Avogaro y col. (1992); Beylot y col. (1991) y Connacher y col. (1991), este porcentaje varía desde 19 hasta 30%. Si se comparan los datos límites de la oxidación de AGL (2.5 a 5.7 mmol/kg.min) con los de R_d AGL (4.2 a 7.2 mmol/kg.min) resulta que más del 50% de los AGL se oxidan, sea totalmente, sea después de cetogénesis hepática y oxidación posterior de los cuerpos cetónicos.

El corazón oxida del orden de 0.35 μ mol/kg.min (Avogaro y col. 1990). El artículo de Sidossis y col. (1999) analiza la suerte de los AGL a través de una pierna y a través del área esplácnica. A partir de los datos del artículo en cuanto a la pierna se calculó la suerte de los AGL en la musculatura total. La captación muscular de AGL así estimada representó un 70% del total de la R_d AGL y su oxidación un 66% de la oxidación total (unos 1.8 μ mol/kg.min). De los AGL captados sólo un 50% se oxidaron; se sugiere que el resto se reesterifica.

En cuanto al área esplácnica, los datos del mismo artículo dan una R_d AGL del orden de 1.5 μ mol/kg.min (un 30% del total) de los cuales un 50% se oxidan, representando un 15% de la oxidación total. De éstos, un 30% (0.45 μ mol/kg.min) se oxida totalmente en el CAT y 20% (0.30 μ mol/kg.min) sólo parcialmente hasta cuerpos cetónicos. El resto de 0.75 μ mol/kg.min debe reesterificarse. No se encontró correlación significativa entre la captación de AGL y su oxidación, ni en la pierna ni en el área esplácnica, lo que sugiere que otros factores intracelulares influyen en la tasa de oxidación.

La oxidación incompleta de los AGL en el hígado da acetoacetato (AcAc), el cual puede ser parcialmente reducido a 2-hidroxiacetato (HOB). Si se considera la relación clásica P/O = 3, la oxidación completa del palmitato (PAL) permite la síntesis de 129 ATP y su oxidación a AcAc sólo 33 ATP. La reducción de este a HOB emplea NADH lo que lleva a la pérdida de 3 ATP por cada AcAc o sea 12 ATP por cada PAL. De mencionarse que los cuerpos cetónicos (CC) pueden originarse en poca proporción a partir de los AA cetogénicos (LEU, LIS) y glucocetogénicos (FEN, ILE, TIR, triptofano y treonina). La importancia cuantitativa de la LEU y la

LIS en la producción de CC es mucho muy baja ya que estos AA no son captados importantemente por el hígado.

La R_a CC reportada por varios autores se encuentra entre 2 y 4 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Avogaro y col. 1992; Beylot y col. 1991; Hood y col. 1990; Keller y col. 1988; Williamson y Whitelaw, 1978). R_a CC aumenta en proporción a la concentración plasmática de los AGL (Miles y col., 1983). Nosadini y col. (1985) reportan una producción de AcAc de unos 3.2 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ y de HOB de unos 3.9 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, de los cuales un 10% serían producidos por los músculos. Sin embargo, Des Rosiers y col. (1990) criticaron los datos referentes a la cetogénesis muscular, al considerar que las determinaciones mediante isótopos permiten, por ejemplo, el intercambio intracelular entre el AcAc marcado y la AcCoA proveniente de la oxidación de los AG, diluyendo así la actividad específica de los CC, seguido por la salida a la sangre de AcAc no marcado. Tal proceso lo denominan "pseudocetogénesis".

El área esplácnica utiliza un 12%, los riñones un 6%, los músculos un 10% y el corazón un 4% del AcAc producido. Unos 2 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ de AcAc producido en el hígado saldrán como HOB después de su reducción en las mitocondrias (Nosadini y col. 1985).

La reesterificación secundaria de los AG, es decir después de su salida a la circulación como AGL, se calcula a partir de la diferencia entre la R_a AGL y su oxidación, las dos estimaciones tienen sus problemas como ya se mencionó, y se estima ser del orden de 50% de la R_a AGL (Connacher y col. 1991; Klein y Wolfe, 1992; Sidossis y col. 1995). Aunque se considera en general que el hígado es el principal órgano para sintetizar TG a partir de los AGL captados, se mencionó ya que el hígado capta del orden de 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ mientras que la reesterificación en todo el organismo es del orden de 2.8 a 4.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Cambell y col. 1992; Chen, Ruiz y Boden, 1995; Diraison y Beylot, 1998; Groop y col. 1991a, 1992; Wolfe y col. 1990). Diraison y Beylot (1998) consideran que la reesterificación hepática sólo representa un 5% del total, el resto tiene lugar probablemente en las células musculares y adiposas. En ratas, la tasa de síntesis de TG en las fibras musculares rojas a partir de PAL es prácticamente igual a su tasa de síntesis en los adipocitos (Budohoski y col. 1996).

La reesterificación hepática da lugar a la síntesis de TG, los cuales, se vierten en parte a la sangre bajo forma de VLDL, con una tasa de 0.05 a 0.30 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Aarsland y col. 1996; Campbell y col. 1992). Diraison y Beylot (1998) reportan una tasa de 0.11 $\mu\text{mol TG}/\text{kg}\cdot\text{min}$ en VLDL; al considerar la tasa de reesterificación hepática de 0.16 $\mu\text{mol AGL}/\text{kg}\cdot\text{min}$, y 3 $\mu\text{mol AGL}$ para un $\mu\text{mol TAG}$, resulta que la participación de los AGL captados por el hígado a la síntesis hepática de TAG es de sólo un 50%. El resto pudiera provenir por lipogénesis a partir de G y/o AA. Sin embargo, en la condición postabsortiva, sólo un 1 al 4% de los AG en los VLDL provienen de lipogénesis (Aarsland y col. 1996; Diraison y Beylot, 1998; Hellerstein y col. 1996). Según los datos de Aarsland y col. (1997), la participación del hígado humano a la lipogénesis es baja; la gran parte se llevaría a cabo en los adipocitos.

¿De dónde proviene entonces el otro 50% de los AG de los VLDL?. Diraison y Beylot (1998) sugieren que de la misma degradación de lípidos hepáticos (TG y fosfolípidos) y de lipoproteínas plasmáticas (remanentes de VLDL).

3.8 Algunos efectos hormonales

En la condición postabsortiva no se puede determinar el efecto de algunas hormonas sin acompañar su administración con otras perfusiones. Esto es evidente en el caso de la insulina (INS), la cual administrada sola induce hipoglucemia, por lo que es necesaria la perfusión simultánea de G. La perfusión de glucagon (GON) solo tampoco puede aclarar sus efectos sobre el flujo de combustibles por el hecho de que esta hormona estimula la secreción de INS la cual, a nivel hepático, contrarresta la acción del GON.

Es por esto que los investigadores emplean generalmente dos metodologías. Para estudiar simplemente los efectos de la INS se pueden perfundir INS y G en dosis que permitan obtener las concentraciones circulantes deseadas. Es evidente la necesidad de tomar muestras de sangre a intervalos relativamente cortos para asegurar dichas concentraciones mediante pequeños cambios en los flujos de perfusión. De esta manera se puede trabajar en condiciones de euglucemia con hiperinsulinemia (fijación euglucémica) o hiperglucemia con hiperinsulinemia. Para estudiar la situación de hiperglucemia con euinsulinemia es necesario bloquear la secreción de INS, utilizando habitualmente la perfusión simultánea de somatostatina.

Dado que estos experimentos necesitan de la administración de fuentes exógenas de combustibles, se considera más adecuado presentarlos en el inciso final del capítulo 5. Aquí se mencionarán sólo algunos trabajos en los cuales se indujo hipoglucemia mediante perfusión de INS.

Lecavalier y col. (1989) estudiaron las respuestas hormonales y metabólicas a la perfusión de INS, a manera de mantener durante 8 horas un nivel circulante de 160 pmol/l (el nivel normal es de 50 a 70 pmol/l), sin o con perfusión de G. La glucemia al final del experimento era de 3.3 y 5.2 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. En comparación con la situación de euglucemia, en la hipoglucemia la glucagonemia aumentó de 35 hasta 90 pmol/l, el nivel de la hormona de crecimiento de 100 hasta 750 pmol/l, el del cortisol de 100 a 160 nmol/l y el de la ADR de 0.2 a 2 nmol/l. Estos cambios hormonales hicieron posible que la $R_a G$, que tenía un valor de 12.7 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$ al principio mantuviera todavía una tasa de 11 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$ después de 8 horas. La $R_a L$ aumentó a lo largo del experimento de 11.5 a 16 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$ en euglucemia y a 19 en hipoglucemia. La participación de la glucogenólisis a la producción de G, que representaba al principio el 75% de $R_a G$ aumentó al 90% en los primeros 90 min, para disminuir luego, paulatinamente, hasta sólo un 15%, por lo que la tasa de la gluconeogénesis había llegado a más de 9 $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{min}$. Los resultados muestran

que, en condiciones de hipoglucemia moderada, la gluconeogénesis tiene mayor participación en la glucorregulación, siendo el principal factor para la prevención de una mayor caída de la glucemia.

En una serie de trabajos de otro grupo de investigadores (De Feo y col., 1989a,b, 1991) se indujo, mediante perfusión controlada de INS durante 12 hs, la caída de la glucemia hasta $2.8 \mu\text{mol/l}$. En los diferentes trabajos se bloqueó una de las hormonas contrarreguladoras (hormona del crecimiento, cortisol, GON) para determinar la contribución de cada una a la contrarregulación. Los resultados fueron los siguientes. Al no permitir la elevación de la hormona del crecimiento, a las 12 hs disminuyó la R_aG (de 8 en el experimento control a $6.7 \mu\text{mol/kg.min}$) y se incrementó la R_dG (de 7.8 en el experimento control a $9 \mu\text{mol/kg.min}$). Estos efectos aparecieron a las 6 hs de la perfusión (De Feo y col., 1989a). Al no permitir la elevación del cortisol, las R_a y R_dG bajaron a $6.7 \mu\text{mol/kg.min}$. La disminución de la R_aG empezó a ser evidente a las 6 hs mientras que la de la R_dG a penas a las 8 hs, lo que determinó una mucho mayor caída de la glucemia a partir de las 6 hs (De Feo y col., 1989b). Al no permitir la elevación del GON, el experimento se tuvo que detener a las 7 hs por la caída de la glucemia a $2 \mu\text{mol/l}$. En este momento, la R_aG estaba en $10 \mu\text{mol/kg.min}$ en el experimento control y en 7.8 en el experimento con bloqueo del GON y R_dG en 10.8 con GON y en $9 \mu\text{mol/kg.min}$ sin GON. A diferencia de la falta de incremento de la hormona del crecimiento o del cortisol, los efectos de la falta de GON se hicieron evidentes antes de las dos horas de perfusión de INS (De Feo y col., 1991). Los autores concluyen que los efectos del GON sobre la producción hepática de G no son transitorios y que, en caso de hipoglucemia las demás hormonas contrarreguladoras, incluyendo a las catecolaminas, no logran compensar la falta del GON.

La contrarregulación depende también de los niveles circulantes de AGL. Fannelli y col. (1993) indujeron hipoglucemia (3 mmol/l) mediante perfusión de INS durante 8 horas, con o sin administración previa de Acipimox, producto que baja la lipólisis. Los niveles de AGL disminuyeron de 0.7 a 0.07 mmol/l , lo que redujo la R_aG en un 40% y la gluconeogénesis a partir de ALA en un 70%.

Stumvoll y col. (1998b) perfundieron GON permitiendo el incremento de la INS inducida por este procedimiento. El nivel circulante de GON se mantuvo en 80 pmol/l , lo que indujo un aumento de la insulinemia de 40 a 80 pmol/l y de la glucemia de 4.5 a $5.5 \mu\text{mol/l}$ en los primeros 60 min; las dos variables regresaron a sus niveles basales en la segunda hora de la perfusión de GON. Se determinó en estas condiciones la participación de la GLN a la gluconeogénesis hepática y renal. Antes de la perfusión la tasa gluconeogénica hepática a partir de GLN era de $0.11 \text{ mmol G/kg.min}$ y la renal de $0.33 \mu\text{mol/kg.min}$. La perfusión de GON aumentó sólo la gluconeogénesis hepática, a $0.31 \mu\text{mol G/kg.min}$, elevando así al 50% la participación del hígado en este proceso. Los autores contrastan estos datos con los de su reporte previo (Stumvoll y col., 1995), que muestran que la adrenalina estimula la gluconeogénesis renal. Esto sugiere que, en condiciones de hipoglucemia,

cuando la secreción de las dos hormonas se ve activada, la participación de ellas en la contrarregulación de la glucemia se ejerce de manera organoespecífica.

Recientemente, Davis, Shavers y Costa (2000) examinaron las posibles diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a la respuesta hormonal y nerviosa a la hipoglucemia inducida por INS. Se utilizaron cuatro niveles de glucemia: 5, 3.9, 3.3 y 2.8 mmol/l y se midieron los cambios en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, glucagon, hormona de crecimiento, cortisol y polipéptido pancreático, y la actividad nerviosa simpática muscular en el nervio peroneal. El umbral de hipoglucemia a la cual se activaron las secreciones de ADR, GON, hormona del crecimiento, cortisol y polipéptido pancreático se encontró ser entre 3.9 y 4.3 mmol/l, para la actividad nerviosa simpática, entre 3.4 y 3.7 mmol/l y, para la NA, entre 2.8 y 3.1 mmol/l. A pesar de que los umbrales hayan sido muy parecidos en los dos sexos, todas las respuestas, exceptuando la del cortisol, fueron menores en mujeres. Otros autores han estudiado los efectos de las catecolaminas sobre los flujos metabólicos. Avogaro y col. (1996b) determinaron que concentraciones elevadas de adrenalina (ADR) afectan de distintas maneras al sistema glucosa-insulina: disminuyen en un 61% la sensibilidad de los tejidos a la acción de la INS, en un 29% la captación de G independiente de INS y aumentan la sensibilidad de la segunda fase de la respuesta secretoria de las células beta del páncreas al incremento de la glucemia.

Jensen y col. (1996) perfundieron adrenalina durante 120 min en mujeres y hombres, a manera de subir los niveles plasmáticos de la hormona de 220 a 1600 pmol/l. No se presentaron cambios significativos en las concentraciones arteriales de G, GON u hormona del crecimiento pero aumentaron el VO_2 (10%), los niveles circulantes de L (25 a 45%), de AGL (60%) y de INS (16%) y R_a AGL (35%). Los autores midieron por separado la R_a AGL a través de una pierna y de la parte superior del cuerpo, reportando los flujos a las MA inferior y superior. Los valores encontrados en condiciones basales en mujeres y hombres fueron: parte superior, 54 vs. 72 μ mol/kg MA.min; parte inferior, 19 vs. 26 μ mol/kg MA.min, respectivamente. Bajo ADR la liberación de AGL en la parte superior fue 76 vs. 88 y en la parte inferior 18 vs. 52 μ mol/kg MA.min, respectivamente. Se puede ver que, en las mujeres, la lipólisis en la parte inferior del cuerpo es resistente a la ADR, mientras que, en el mismo sexo, la parte superior del cuerpo es más sensible a la acción lipolítica de la hormona que en los hombres. Estos resultados podrían indicar una de las causas de la mayor tendencia de las mujeres a acumular MA en la parte inferior del cuerpo, al contrario de los hombres (véase el capítulo 7).

El efecto de la ADR de incrementar el gasto energético no es fácil de explicar con base en los flujos metabólicos. Staten y col (1989) reportaron un incremento de los niveles circulantes de G, L, AGL, GOL y HOB a niveles de ADR de 1,200 pmol/l. Además, demostraron que los efectos fueron los mismos cuando se bloquearon las secreciones de INS y GON con somatostatina, por lo que concluyeron que el aumento de los niveles de estas dos hormonas no es responsable del efecto termogénico. Se

considera, por lo general, que dicho efecto se debe a los músculos, por ende, a la unión con receptores adrenérgicos beta 2. Simonsen y col. (1992) elevaron los niveles circulantes de ADR a 3,500 durante 60 min y a 7,000 durante otros 60 min. La frecuencia cardiaca aumentó con 21 y 26 latidos/min y el gasto energético con 18 y 25%, respectivamente. A través del antebrazo, el flujo sanguíneo paso de 17 a 60 y a 100 ml/min, el VO_2 de 40 a 58 y a 75 $\mu\text{mol/kg antebrazo.min}$ y la captación de G de 1.6 a 6 y a 8 $\mu\text{mol/kg.min}$. Los autores concluyen que los músculos juegan un papel importante en la termogénesis inducida por la ADR. Häkanson, y col. (1986) habían mostrado que la ADR incrementa 2.5 veces la producción de G por el área esplácnica, sin aumentar el consumo de oxígeno por la misma región.

Schiffelers y col. (1998) utilizaron un agonista adrenérgico beta₁, la dobutamina, en presencia o no de Acipimox, un inhibidor de la lipólisis. El Acipimox solo bajó los niveles de AGL a 0.1 $\mu\text{mol/l}$, los de GOL a 0.05 con un gasto energético de 17 cal/kg.min. La dobutamina sola elevó los niveles de AGL a 1.0 y los de GOL a 0.12 $\mu\text{mol/l}$ y el gasto energético a 20 cal/kg.min. En presencia de Acipimox, la dobutamina ya no tuvo efecto sobre ninguna de estas variables. Dado que la oxidación de LIP en los tres experimentos fue 1.8, 3.5 y 2.0 $\mu\text{mol AG/kg.min}$, respectivamente, los autores concluyen que al menos parte del efecto termogénico de la ADR depende de la disponibilidad de AGL; el descubrimiento reciente de las proteínas desacopladoras 2 y 3 en los músculos esqueléticos humanos, posiblemente aumentadas por los AGL (Millet y col., 1997) hace posible implicar a estas proteínas en el efecto de la ADR.

Samra y col. (1996b) perfundieron ADR durante 60 min y determinaron los flujos de metabolitos lipídicos a través de una porción del tejido adiposo subcutáneo abdominal por la canulación de la vena epigástrica superficial. Los niveles de ADR aumentaron de 200 a 1700 pmol/l y los de AGL de 0.7 a 1 mmol/l. El flujo de sangre aumentó de 30 a 180 ml/kg MA.min, la $R_d \text{ TG}$ de 1 a 10 $\mu\text{mol/kg MA.min}$ (por acción de la LPL), $R_a \text{ AGL}$ de 15 a 110 $\mu\text{mol/kg MA.min}$ y $R_a \text{ GOL}$ de 4 a 22 $\mu\text{mol/kg MA.min}$. El hecho de que hubo un mayor aumento relativo de la $R_a \text{ AGL}$ que de la $R_a \text{ GOL}$ durante la perfusión de ADR se interpreta como debido a la activación de la LSH. La hidrólisis parcial de los TG intracelulares a mono y diglicéridos incrementaría el flujo transcápilar de AGL a partir de las células adiposas a la sangre; en tales condiciones los AGL liberados en el plasma por la hidrólisis de los TG, bajo acción de la LPL, no podrían entrar a las células y se verterían en gran parte a la sangre venosa.

Otro efecto de la ADR fue puesto en evidencia por Pedersen y col. (1999): la perfusión de la hormona durante 120 min, en condiciones de insulinemia basal por perfusión de somatostatina, procedimiento que elevó los niveles de ADR a 3,300 pmol/l, y los de los AGL a 0.6 mmol/l, incrementó la actividad de la lipoproteínlipasa del músculo *vastus lateralis* en un 17% y la oxidación de LIP estimada por calorimetría indirecta en un 46%. Este último aumento se mantuvo a pesar de detener la perfusión de ADR y del regreso de los AGL a niveles circulantes subnormales, lo que indica la oxidación de AG de otras fuentes que las plasmáticas. Estas podrían ser los TG

circulantes hidrolizados por acción de la lipoproteinlipasa muscular; en efecto se encontró una correlación positiva entre el incremento de la oxidación de LIP y el de la actividad de la enzima, tanto durante como después de la perfusión de ADR. Al mismo tiempo, no hubo correlación entre la oxidación de LIP y el nivel de AGL, lo que muestra que la ADR no influyó la utilización muscular de los AGL.

Ratheiser y col. (1998) determinaron por calorimetría indirecta, al día siguiente, el efecto termogénico de la ADR perfundida por 23 hs. Los niveles circulantes de la hormona se mantuvieron en aproximadamente 4,700 pmol/l. El efecto cronotrópico y el hipertensivo ya no se presentaban al final de las 23 hs, pero la TMB se incrementó en un 12% (de 17 a 19 cal/kg.min) y el CR de 0.83 a 0.88. Un día después de interrumpir la perfusión de ADR, la TMB había regresado al valor anterior pero el CR siguió levemente elevado. El experimento muestra que la ADR tiene un efecto termogénico prolongado, debido, presumiblemente al incremento de la oxidación de CHO.

Kurpad y col. (1994a,b) estudiaron los efectos de la perfusión de noradrenalina (NA) sobre los flujos de metabolitos lipídicos. Los niveles de NA aumentaron de 1,000 a 13,000 pmol/l, los de AGL de 0.35 a 1 mmol/l, los de CC de 0.15 a 0.55 μ mol/l, el VO_2 de 150 a 167 μ mol/kg.min y el CR disminuyó de 0.82 a 0.78. La R_a AGL y R_a GOL a través del tejido adiposo subcutáneo abdominal aumentaron 3 a 4 veces; la relación entre los dos pasó de 2.7 a 3.9, resultados semejantes a los que se presentaron arriba. Se midió también la R_a AGL a través del antebrazo y se encontró que la NA la aumentó al doble. Los autores calcularon el cambio de los gastos calóricos debidos al metabolismo de los LIP y encontraron que la perfusión de NA incrementó la TMB en un 10%, la energía derivada de la oxidación de LIP en un 33%, la energía derivada de la MA en un 100%, la energía reciclada a la MA en un 280%, el costo energético de la ciclización TG-AG en un 275%, representando esta última un aumento de 0.46 a 1.57% del gasto energético total. Un hallazgo interesante es el que los músculos no fueron los principales responsables del incremento de la TMB.

Por otra parte, Shamoony y col. (1980) y Del Prato y col. (1990) reportaron que la perfusión de ADR reduce la R_a AA de manera aditiva al efecto de la INS. La concentración plasmática y la liberación de todos los AA y sobre todo la de los de cadena lateral se redujeron significativamente, con excepción de la ALA, cuya captación esplácnica también aumentó. Esto muestra que, a diferencia de los efectos sobre el metabolismo de la G y de los LIP, la ADR y la INS tienen acciones similares sobre el metabolismo proteico.

Brillon y col. (1995) perfundieron hidrocortisona (cortisol) desde las 22.00 hs hasta las 10.30 hs del día siguiente, en varias dosis. Se reportarán aquí los datos sin perfusión y con una de las dosis que elevó la concentración de la hormona a niveles de estrés (de 10 a 35 μ g/dl o 0.28 a 1 μ mol/l). La perfusión de cortisol aumentó los niveles de INS en un 75%, los de la glucemia en un 20%, los de los AGL en un 90% y disminuyó los de la ADR en un 50%. También aumentó la TMB en un 10%. En el mismo experimento, y bajo las mismas condiciones de cortisolemia, se hizo una

fijación de INS y GON a niveles basales bajo perfusión de somatostatina. La glucemia aumentó otro 20% y el nivel de AGL otro 40%. La elevación de la glucemia, aun en condiciones de hiperinsulinemia, muestra que el efecto del cortisol se debió en parte a la inducción de cierta resistencia a la INS. La elevación de los niveles de AGL se debió al incremento de su liberación. En cuanto al metabolismo proteico, los aumentos encontrados en R_a LEU, FEN y GLN eran de esperarse en vista de la conocida acción proteolítica de los glucocorticoides.

Samra y col. (1996c) utilizaron metirapona para bloquear el incremento matutino de la cortisolemia y estudiar el flujo de los AGL a través de una porción del tejido adiposo subcutáneo abdominal. El bloqueo bajó los niveles de cortisol en comparación con el experimento testigo de 0.34 a 0.16 $\mu\text{mol/l}$. Los niveles arteriales de AGL no fueron afectados, pero en la muestra de sangre venosa bajaron de 1.35 a menos de 1 $\mu\text{mol/l}$. En cambio, los niveles de TG en la misma vena estaban un 25% más elevados. Se calculó que la R_a GOL proveniente por acción de la LPL fue de 1.3 $\mu\text{mol/kg MA.min}$ en los controles y de 0.9 con el bloqueo, mientras que la liberación debida a la acción de la LSH fue de 4.6 y 3.0 $\mu\text{mol/kg MA.min}$, respectivamente. En conclusión, el incremento circadiano de la secreción de cortisol en la mañana aumenta la tasa lipolítica mediante la activación de ambas enzimas involucradas en el metabolismo lipídico a nivel del tejido adiposo. El mismo grupo de investigación (Samra y col., 1998) determinó el efecto de la hipercortisolemia (1.5 a 1.7 $\mu\text{mol/l}$) mantenida de 3.00 a 14.00 hs sobre la acción de las mismas dos enzimas en el tejido adiposo subcutáneo abdominal. La R_a AGL bajó de 14 a 6 $\mu\text{mol/kg MA.min}$. Sin embargo, el tratamiento con cortisol elevó los niveles circulantes de AGL y redujo los de los TG. En conjunto, estos resultados, que parecen contrarios sugieren que los efectos agudos de la hormona en cuanto a su especificidad sobre los diversos depósitos adiposos podrían ser muy diferentes de los efectos crónicos.

3.9 Conclusiones

La medición del VO_2 estima con bastante fidelidad, aunque no exactamente, la TM (véase el inciso 2.8). Dado el gasto energético mucho mayor del PSG que el de la MA, es preferible referir la TM al PSG, sobre todo cuando se utilizan sujetos con proporciones muy variables de MA. El PSG, sin embargo, comprende también a la masa ósea, cuyo metabolismo es mucho muy bajo y al sistema nervioso central, cuyo metabolismo es alto y prácticamente invariable. Se menciona que la masa hepática y la muscular son los componentes del PSG que más contribuyen a la variabilidad de la TMB (Illner y col. 2000).

Los flujos de los combustibles circulantes se estiman mediante el uso de marcadores de ciertos átomos de sus moléculas. Los problemas de la metodología son muchos y específicos para cada caso. Empero, por el momento es la única metodología que puede proporcionar información cuantitativa en cuanto a la R_a y/o a la R_d de

un combustible circulante, mientras que la medición de la diferencia arteriovenosa sólo da información sobre los flujos netos a través de una región.

La comparación entre los resultados de la utilización de CHO y LIP mediante calorimetría indirecta y compuestos marcados puede plantear muchas interrogantes. Por ejemplo, la oxidación de un AG marcado se estima por la medición de la tasa de aparición del CO_2 marcado en el aire exhalado. Se mencionó en el inciso 2.8 que el CO_2 , y por lo tanto la marca, puede permanecer más tiempo en el organismo al participar en otras reacciones. Por otro lado, la estimación de la oxidación de LIP por calorimetría presupone, además, la posible oxidación de AG no vertidos a la circulación, provenientes directamente de los TG circulantes y/o de los depósitos locales intra o extracelulares. Otro ejemplo puede ser la oxidación de CHO, la cual se estima mediante calorimetría indirecta por el valor de 1 del CR. Este valor lo dan, no sólo la oxidación de la G circulante sino que, también la oxidación del glucógeno, la del L o la de AG originados por lipogénesis a partir de G.

Todas estas posibles imprecisiones hacen que los valores cuantitativos estimados por diversos autores se deban interpretar con cautela por tener cierto rango de error.

4. FLUJOS EN AYUNO

4.1 Aspectos generales

En el capítulo anterior se analizó el metabolismo en condiciones postabsortivas,, es decir unas 12 a 14 horas después de la última toma de alimento. Si el ayuno sigue, tendrá lugar una serie de cambios en los flujos y la utilización de los combustibles. El control de estos cambios en la liberación y la captación (determinados por cambios en la actividad enzimática celular) se ejerce tanto por acción de ciertas hormonas y del sistema nervioso autónomo, como por los propios combustibles.

Los datos experimentales de humanos ayunados suscitan una serie de problemas. Existen datos de ayuno total, hasta por 4 días, en voluntarios de peso normal y de ayuno mucho más prolongado, hasta por varias semanas, en personas obesas bajo tratamiento para bajar de peso. Por otro lado, como se verá más adelante, existen algunos trabajos experimentales que utilizaron la restricción calórica por varias semanas en sujetos de peso normal.

La falta del aporte exógeno de combustible hace necesaria la utilización de las reservas endógenas. Se vio en el capítulo anterior que el glucógeno hepático, única fuente directa de G circulante, se acaba rápidamente y sólo quedan la gluconeogénesis hepática y renal como vías para la producción de G. Se vio también que los AA representan el 50% de los sustratos gluconeogénicos en la condición postabsortiva. Sin embargo, la utilización continua de los AA a la misma tasa llevaría al rápido agotamiento de las proteínas corporales, que representan gran parte del material constitutivo del organismo. Le Maho, Robin y Cherel (1988) citan varios casos de fallecimiento de personas obesas sujetas a la restricción calórica total o aun después de recibir una baja dieta proteica líquida. Se averiguó posteriormente que, dependiendo del individuo, la capacidad de conservación de las proteínas de diferentes músculos o del corazón es variable.

Según los datos más antiguos presentados por Cahill y Owen (1968), en una persona de peso normal las reservas de CHO, LIP y PRO se reducen en un 44, 12 y 8% a los 8 días de ayuno y en un 44, 58 y 26% después de 40 días (la reserva de CHO remanente es la del glucógeno muscular). Lo último representaría una pérdida de 6 kg de grasa a partir de 11 kg y de 1.6 kg de proteínas a partir de 6 kg iniciales.

El ahorro de AA necesarios para la gluconeogénesis se puede llevar a cabo

al reducir el consumo de G. Esto se realiza principalmente al proporcionar como combustible más AGL para los músculos y más CC al cerebro.

En lo que sigue se analizarán los datos acerca del metabolismo en ayuno, advirtiéndose que las diferentes determinaciones se hicieron después de periodos variables de ayuno y, una vez más, que la variabilidad individual puede ser muy grande.

4.2 Flujos de combustibles en ayuno de 3 a 4 días

A las 24 hs de ayuno total, el contenido de glucógeno hepático llega a sólo un 14% del inicial, o sea a unos 40 μmol equivalentes de G/g de hígado (Newsholme y Leech, 1987). Esto implica que la producción hepática (y renal) de G queda a cargo de la gluconeogénesis. La tasa gluconeogénica a las 12, 20 y 40 hs de ayuno representa un 45, 70 y 93% de la producción total de G a la sangre (Katz y Tayek, 1998; Landau y col. 1996a). En un ayuno de 3 a 4 días la gluconeogénesis provee a la circulación unos 5 a 8 μmol G/kg.min (Boyle y col. 1989; Carlson y col. 1994; Ekberg y col. 1999; Féry y col. 1996; Jahoor y col. 1992; Klein y col. 1993). La contribución renal aumenta a 20-25% del total (Ekberg y col. 1999).

La partición de la R_d G cambia: su oxidación baja de 1 a 2 μmol /kg.min, o sea, un 20% del total; el resto mantiene en cierta medida al glucógeno muscular y se recicla principalmente a L y ALA (Carlson y col. 1994; Fery y col. 1998; Klein y col. 1993). La reducción en la oxidación de la G plantea el problema de los sustratos energéticos que la pueden sustituir.

La R_a AGL aumenta a unos 15 μmol /kg.min, o sea, más del doble. Lo mismo ocurre con la R_a GOL que se incrementa a unos 4.5 a 6 μmol /kg.min (Baba y col. 1995; Landau y col. 1996b; Wolfe y col. 1987). Sin embargo, mientras que los niveles plasmáticos de los AGL se incrementan 2 a 2.5 veces, los del GOL no cambian en comparación con la condición postabsortiva. Esto implica que la utilización del GOL es igual a su producción, mientras que, en el caso de los AGL, la producción rebasa su tasa de captación por los diferentes órganos. Existe, por lo tanto, de manera continua, una concentración sanguínea relativamente alta de AGL que asegura las necesidades energéticas en la situación dada. De los datos reportados por Landau y col. (1996), sólo se oxidan unos 5 μmol AGL/kg.min, o sea que unos 10 se reesterifican. Según la interpretación de Carlson y col. (1994), el aumento en un 100 a 150% de la tasa de lipólisis, junto con una gran tasa de reesterificación de los AGL, impiden la elevación exagerada de sus niveles sanguíneos pero aseguran un mayor flujo de GOL para la gluconeogénesis. Jahoor y col. (1990) habían demostrado que la administración de GOL en condiciones postabsortivas o después de 3 días de ayuno no cambia la tasa gluconeogénica pero disminuye la utilización de los AA en este proceso. Sus experimentos sugieren que lo que determina esta tasa son las enzimas implicadas, que determinarán a su vez la captación de los precursores, por lo que el

flujo incrementado de un precursor sólo hará que éste tenga mayor participación en la producción de G. La administración de L llevó a resultados similares (Jensen y col. 1990). En efecto, la participación del GOL a la síntesis de G aumenta a 20 - 30% (Baba y col. 1995; Klein y col. 1993). En el mismo trabajo se menciona que después de 3 días de ayuno se movilizan a partir del tejido adiposo 3,500 Cal/día de combustible potencial (33 cal/kg.min equivalentes a unos 13.5 μmol AGL/kg.min), es decir, el doble de la TMB en estas condiciones. Al mismo tiempo, la energía potencial disponible a partir de G es de unas 600 Cal/día (5.5 cal/kg.min equivalentes a 7.8 μmol G/kg.min, un 25% menos que en la condición postabsortiva).

Los CC provienen de la oxidación incompleta de los AG en el hígado. Sus niveles circulantes, del orden de 0.1 $\mu\text{mol}/\text{l}$ en la condición postabsortiva, suben a 1-2 mmol/l a las 24 hs y a 6-10 $\mu\text{mol}/\text{l}$ en ayuno prolongado (Balasse, 1979; Newsholme y Leech, 1987, Tabla 14.1; Williamson y Whitelaw, 1978). La producción hepática de los CC aumenta a unos 11 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ después de 3 días de ayuno (Williamson y Whitelaw, 1978) y representa la utilización de hasta un 75% de los AGL captados por el hígado (Dietze y col. 1978). Esto muestra que, a los 3 días, la producción de CC se incrementa aproximadamente 4 veces, mientras que sus niveles circulantes aumentan 7 veces. Igual que en el caso de los AGL, su producción rebasa la utilización.

La capacidad del cerebro humano para captar CC aun en condiciones postabsorptivas de normoglucemia fue demostrada por Hasselbach y col. (1996) al administrar HOB por vía intravenosa y medir la diferencia arteriovenosa de G y CC y el flujo cerebral. Los niveles arteriales de los CC subieron de 0.3 a 2.4 $\mu\text{mol}/\text{l}$, la R_d cerebral de 0.2 a 1.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, en tanto que la captación cerebral de G disminuyó de 5.6 a 3.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. En las condiciones de control, un 97% del consumo cerebral de oxígeno se utilizó para la oxidación de la G, mientras que, en hipercetonemia aguda, la G participó en sólo un 74% del consumo de oxígeno. En un trabajo anterior, el mismo grupo de autores había mostrado que después de 3 días de ayuno la utilización cerebral de G baja un 24%, mientras que la de los CC aumenta 13 veces (Hasselbach y col. 1994).

Al considerar que de una molécula de AGL promedio (17.4 carbonos) pueden provenir 4.35 moléculas de CC, la producción de unos 10 μmol CC/kg.min se obtendrá de unos 2.3 μmol de AGL. Si la oxidación total de los lípidos es del orden de 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, resulta que casi la mitad se oxida bajo forma de CC, de los cuales un 70% en el cerebro.

Los flujos de los AA han sido medidos por Lochs y col. (1992) en una pierna, un riñón y en el área esplácnica. En el inciso 3.5 se presentaron los datos y la manera de calcularlos, en la condición postabsortiva. Después de 84 hs de ayuno, la producción neta de todos los AA por los músculos y los riñones aumentó en un 370 y 200%, respectivamente y su captación por el área esplácnica se incrementó en un 70%. Los músculos captaron del orden de 1 μmol AA/kg.min (GLU y taurina) y liberaron unos 6.2 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, principalmente ALA (2.2), GLN (1.4), pero también

AA de cadena lateral (0.9) y aromáticos (0.3). En los riñones destaca el aumento en la captación de GLN (de 1.1 en condición postabsortiva a 2.1) y la producción de GLU (de 0.5 a 0.85), como la liberación de los AA de cadena lateral (0.3) y aromáticos (0.2), como resultado de la proteólisis. En el área esplácnica aumentó la captación de prácticamente todos los AA con excepción de la GLN.

La R_a y la oxidación de la LEU aumenta en un 20 a 30%, sin que cambie su participación a la síntesis proteica (Frexes-Steed y col. 1990; Jensen y col. 1988; Nair y col. 1987), lo que indica que la proteólisis rebasa la síntesis. Essen y col. (1992) encontraron que la síntesis proteica después de un ayuno de tres días disminuye en un 13%.

La excreción de nitrógeno urinario aumenta en un 30 al 40%, a valores del orden de 8 mmol/kg.min (Fery y col. 1996; Jensen y col. 1988). A diferencia de la situación postabsortiva, donde un 90% del nitrógeno se encuentra en la urea, después de 3 días de ayuno la urea contiene sólo un 80% del nitrógeno (Frexes-Steed y col. 1990). Esto se debe a la mayor tasa de captación de GLN por los riñones, con mayor liberación de amonio en la orina y de G por gluconeogénesis a la sangre.

4.3 Flujos de combustibles en ayuno prolongado

Se pudiera pensar que el metabolismo en ayuno prolongado no es más que la continuación de lo que ocurre en los primeros días del ayuno. La diferencia es, sin embargo, importante por la sencilla razón de que no es posible asegurar la supervivencia si no se reduce la pérdida de proteínas. De esta manera, en el ayuno corto la respuesta metabólica está dirigida principalmente a mantener la producción hepática y renal de glucosa, mientras que la prolongación del ayuno determina un “cambio de estrategia” en el sentido de minimizar el catabolismo proteico (Felig, 1975).

¿De qué manera se logran estos cambios? El principal problema es la necesidad de mantener el metabolismo aeróbico cerebral. La gluconeogénesis se reduce a unos 4 $\mu\text{mol/kg.min}$ por la menor participación de los AA en el proceso. El consumo de oxígeno cerebral no baja pero la tasa de utilización de la G disminuye desde unos 5.8 a 1 $\mu\text{mol/kg.min}$ después de 40 días de ayuno (recalculado de los datos de Cahill y Owen, 1968). Redies y col. (1989) midieron la captación cerebral de G en sujetos obesos y encontraron una $\Delta A-V$ de 3.2 $\mu\text{mol/kg.min}$ después de 20 a 24 días de ayuno. Sin embargo, mencionan que parte de los carbonos de la G llegan a la circulación venosa cerebral bajo forma de L. Dietze, Wicklmayr y Mehnert (1978) reportaron que, a una concentración sanguínea de HOB de unos 4 $\mu\text{mol/l}$, 40% de la G captada por el cerebro y 80% de la que captan los músculos no se oxida y sale como L. En el mismo trabajo de Cahill y Owen (1968) se estima una tasa de utilización cerebral de CC del orden de 1.8 $\mu\text{mol/kg.min}$ en ayuno nocturno, tasa que aumenta a unos 10 $\mu\text{mol/kg.min}$ después de 8 días y se mantiene igual si el

ayuno se prolonga (Owen y col. 1978, Newsholme y Leech 1987, tabla 14.5). Sin embargo, los niveles circulantes de los CC aumentan desde 1.8 a los 8 días a unos 7.3 $\mu\text{mol/l}$ a los 24 días de ayuno (Newsholme y Leech, 1987, tabla 14.1). Esto se debe muy probablemente a la disminución de su utilización por los músculos, de 5.3 a 1.2 $\mu\text{mol/kg.min}$. Al calcular a partir de estos datos el consumo de oxígeno en la utilización de la G y de los CC por el cerebro se llega a más de lo normal: $(1 \mu\text{mol G/kg.min} \times 6 \mu\text{mol O}_2/\text{kg.min}) + (10 \mu\text{mol CC/kg.min} \times 4 \mu\text{mol O}_2/\text{kg.min}) = 46 \mu\text{mol O}_2/\text{kg.min}$ (véase tabla 3.2). Esto se explica por la manera de recalcular aquí los datos de los distintos autores para reportarlos a un peso corporal de 70 kg, sin conocer los pesos iniciales y finales de los pacientes obesos que sufrieron el ayuno prolongado. Es evidente que, si el peso corporal es mayor, el consumo por unidad de peso será menor.

El desfase entre los niveles sanguíneos de los CC y su producción hepática a lo largo del ayuno, debido a la disminución de su captación muscular (Felig y col. 1978), hace pensar que el gran incremento en los niveles es necesario para que el cerebro pueda sustituir al máximo la utilización aeróbica de la G por estos combustibles. El cambio que ocurre en cuanto a la captación muscular ha sido demostrado experimentalmente por Sherwin y col. (1975) al administrar HOB en sujetos postabsortivos, después de 3 días, y después de 4 a 5 semanas de ayuno, midiendo su concentración sanguínea a la hora después de la administración. Los niveles llegaron a 1 $\mu\text{mol/l}$ en los primeros, a 2 en los segundos y a 4.5 en los terceros.

Por otra parte, la producción hepática de TG, que es del orden de 0.1 mmol/kg.min en la condición postabsortiva, disminuye a la mitad en el ayuno prolongado (Diraison y Beylot, 1998; Streja y col. 1977), probablemente porque una mayor cantidad de AGL captados por el hígado se utiliza en la cetogénesis.

La disminución del consumo de AA en la gluconeogénesis en ayuno prolongado se demuestra por la caída en la tasa de excreción de nitrógeno en la orina. Ésta pasa de unos 5 $\mu\text{mol/kg.min}$ postabsortivos a unos 2.7 a los 40 días de ayuno. El nitrógeno de la urea, un 90% en la primera condición, pasa a representar sólo el 20%, mientras que el del amonio pasa de 1 al 55% (Cahill y Owen, 1968; Cahill, 1970). La extracción esplácnica de la ALA baja a la mitad (Chiasson y col. 1977) y la contribución de todos los AA a la gluconeogénesis baja de un 45 a un 22% (Newsholme y Leech, 1987).

Con todos estos datos se puede estimar de manera aproximada el gasto energético de un sujeto de peso normal expuesto a una restricción calórica total de unas 4 semanas (tabla 4.1). Los datos obtenidos en sujetos obesos ayunados por 21 días (Owen y col. 1998) coinciden bastante con la presente aproximación.

Tabla 4.1 Estimación del gasto energético a partir de los tres grandes grupos de combustibles en sujetos de peso normal en ayuno prolongado

Sustrato	Cantidad	Equivalente O ₂		Energía consumida		
	μmol/kg.min	2	3	cal/kg.min	Cal/día	%
	1	2	3	4	5	6
Glucosa	1	6	135	0.67	65	6
Ácidos grasos y Cuerpos cetónicos	4	92	2062	9.67	975	85
Aminoácidos	2	10	224	1.00	100	9
Total		108	2421	11.34	1140	100

- Los 2 μmol AA/kg.min se calcularon a partir de una excreción total de nitrógeno de 2.7 μmol/kg.min, equivalentes a 38 mg (2.7 x 14), equivalentes a 237 mg de proteína (38 x 6.25), a su vez equivalentes a 2 μmol AA (237/116).

- Para pasar de la columna 1 a la columna 2 véase la tabla 2.2.

- Para pasar de la columna 2 a la columna 3 se sabe que 1 ml O₂ = 44.6 μmol.

- Para pasar de la columna 3 a la columna 4 se tomaron los datos de la tabla 2.1.

- Para el cálculo de los datos de la columna 5 se consideró un peso final de 70 kg en acuerdo con los demás cálculos aplicados anteriormente.

El total de 108 μmol O₂/kg.min representa el 67% del consumo en condiciones postabsortivas (inciso 3.1). El consumo de AA en las mismas condiciones se estima ser el 7% del total (Klein y col. 1989), es decir no muy diferente del obtenido en la tabla. Esto confirma lo expresado por Henry y col. (1988) en el sentido de que el ayuno prolongado en sujetos de peso normal lleva a la reducción de la utilización de proteínas de manera proporcional a la reducción de la tasa metabólica. Por lo tanto, no será necesario un control especial para ahorrarlas. El principal cambio entre las dos situaciones es la disminución de la participación de la G de un 30 a un 6% y el incremento de la participación de los lípidos (Klein y col. 1989 y Tabla 4.1).

4.4 Control de flujos en ayuno

El ayuno tiene por lo menos dos efectos hormonales importantes: la reducción en los niveles plasmáticos de la insulina (INS), que se da aun después del ayuno nocturno, y la de la triyodotironina (T₃).

La INS baja después de 2 a 3 días de ayuno de unos 70 a 15-20 pmol/l, (Boyle

y col.1989; Fery y col. 1996; Frexes-Steed y col. 1990; Jahoor y col. 1990; Klein y col. 1992). Este descenso se debe en gran parte a la caída de la glucemia y tiene varios efectos: facilitación de la gluconeogénesis y de la cetogénesis hepáticas, disminución de la captación de G en los tejidos dependientes de la INS (músculos y adipocitos) y facilitación de la lipólisis. La glucemia llega a un nivel mínimo de 3 a 3.5 mmol/l que se mantiene durante el ayuno prolongado (Cahill 1970; Fery y col. 1996; Hankard y col. 1997; Jahoor col. 1990; Jensen y col. 1988; Klein y Wolfe, 1992; Redies y col. 1989; Wolfe y col. 1987). Sin embargo, también se produce una cierta resistencia a la INS. Una prueba de tolerancia a la administración de G por vía oral hecha en sujetos ayunados por 4 días mostró una disminuida R_d y oxidación de la G con un cierto aumento en la tasa de síntesis de glucógeno, en comparación con la situación postabsortiva (Fery y col. 1990, 1998). La respuesta de la INS a la administración de G es más lenta y la respuesta hipoglucémica a la administración de INS es menor (Göschke, (1977).

Los niveles bajos pero constantes de la glucemia se mantienen por la intervención de las hormonas mal llamadas “contrarreguladoras”, que proporcionan los niveles sanguíneos de los sustratos necesarios para la gluconeogénesis y estimulan la lipólisis y la cetogénesis. En ayuno corto aumentan los niveles del glucagon (GON), de la hormona del crecimiento y del cortisol (Boyle y col. 1989; Fery y col. 1990, 1996; Göschke, 1977; Klein y Wolfe, 1992; Wolfe y col. 1987). La cetogénesis aumenta tanto por el mayor aporte de AGL al hígado como, probablemente, por la disminución de la relación INS/GON circulantes. Los niveles altos de CC inhiben levemente la proteólisis (Fery y col. 1996), de manera que las concentraciones circulantes de todos los AA bajan. Sin embargo, el hecho de que ciertos AA esenciales como los de cadena lateral y la LIS estén algo elevados muestra que la proteólisis sí está aumentada (Jahoor y col. 1990) por efecto del cortisol. Se afirma que estos AA, sobre todo la LEU, aumentan la sensibilidad de los tejidos a la acción antiproteolítica de la poca INS que hay (Frexes-Steed y col. 1990). Según Mitch y col. (1981) este efecto se debe al CIC y no a la LEU.

La situación de las hormonas tiroideas es peculiar: la T_3 disminuye importante-mente mientras que los niveles de tiroxina permanecen constantes. La caída de los niveles de T_3 está acompañada por una elevación de la T_3 inversa circulante (Schultz y col. 1980), lo que muestra que el cambio se produce en la desiodación periférica y no en la tiroides. Mérimée y Fineberg (1976) mostraron que desde 0 hasta 60 horas de ayuno la reducción de los niveles circulantes de T_3 es continua, con una pendiente de casi el 20% al día. La administración de T_3 durante un ayuno de dos semanas aumentó la TMB y los niveles de G e INS (Nair y col. 1989).

La hormona del crecimiento aumenta a más del doble en ayuno corto y aún más en el ayuno prolongado (Göschke, 1977), influyendo en la disminución de la tasa proteolítica.

4.5 Algunos efectos hormonales

Fery y col. (1999) utilizaron la fijación euglucémica hiperinsulinémica (730 pmol/l) en la condición postabsortiva. La $R_a G$ exógena necesaria para mantener la glucemia a este nivel de INS fue de 37 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, mientras que la R_a endógena bajó a 3 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. La $R_a G$, se distribuyó de la siguiente manera: 15 oxidada, 20 síntesis directa de glucógeno, 5 glucólisis anaeróbica. La oxidación de LIP tuvo una tasa de 0.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Estos flujos cambiaron cuando se impusieron los mismos parámetros después de 4 días de ayuno: $R_a G$ exógena 18, endógena 3; 6 oxidada, 10.5 síntesis de glucógeno, 4.5 glucólisis anaeróbica, 4.3 oxidación de LIP. Esto muestra que en ayuno de 4 días baja la utilización de G a casi la mitad y que el organismo aumenta la utilización de lípidos.

~~Reule y col. (1989) estudiaron la participación del GON y del bloqueo adre~~

Variable	Protocolo	a	b	c	d	e
Insulinemia (pmol/l)		110	110	110	110	110
Glicagonemia (pmol/l)		20	23	13	20	13
Glucemia (mmol/l)		3.5	2.8	2.2	3.5	2.2
$R_a G$ ($\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$)		6.1	6.1	4.5	5.5	2.0

Tanto la glucemia como la $R_a G$ tuvieron valores menores en los protocolos con baja glucagonemia, es decir, (c) y (e). La diferencia en la tasa de producción de G en estos dos últimos tratamientos indica cierto efecto del bloqueo adrenérgico en el protocolo (e), por lo que se concluye que, en falta de GON, las catecolaminas juegan cierto papel en la regulación de la glucemia en el ayuno.

Jensen y col. (1988) determinaron, bajo perfusión de somatostatina y fijación de G, la participación de la INS en los flujos de la G y de los AA después de 14 o 84 horas de ayuno. Algunos de los resultados se presentan en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Variables metabólicas en ayuno de 14 y 84 horas con fijación euglucémica hiperinsulinémica

Variables	Ayuno (hs)	14		84	
		Basal	Fijación	Basal	Fijación
Insulina (pmol/l)		50	90	30	90
Glucagon (pmol/l)		55	55	100	55
T3 (nmol/l)		2	2	1	1
Glucosa (mmol/l)		5	5	3.5	5
Leucina (mmol/l)		0.1	0.1	0.21	0.16
RaG endógena ($\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$)		12	4.4	9	1.7
RaLEU ($\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$)		1.3	1.1	1.6	1.2

Las principales diferencias entre el ayuno nocturno y el de tres días son la caída de los niveles de T_3 y de la R_aG y el incremento de la proteólisis. La leve hiperinsulinemia disminuyó tanto la producción endógena de G como la proteólisis en ambos periodos de ayuno. Estos resultados contrastan con aquellos obtenidos por el mismo grupo (Jensen y col., 1987). En este trabajo previo, los autores determinaron que la R_aAGL era mayor a las 84 horas de ayuno, a pesar de mantener iguales las concentraciones plasmáticas de INS, GON, hormona de crecimiento, cortisol y G. La lipólisis en el ayuno de tres días estuvo menos inhibida por la INS y más estimulada por la ADR. La conclusión de los dos trabajos fue que el cambio en la sensibilidad diferencial de las respuestas a la INS en ayuno permite el aumento de la utilización de los componentes lipídicos y la conservación de las proteínas.

Mansell y Macdonald (1990b) estudiaron los flujos después de 6 o 48 horas de ayuno. En cada caso se fijó la glucemia en $3.5 \mu\text{mol}/\text{l}$ y la insulinemia en $1250 \text{ pmol}/\text{l}$. A nivel sistémico, R_aG en hiperinsulinemia cayó a las 48 horas de 40 a $24 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ y su oxidación de 22 a $8 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, manteniéndose constante la utilización no oxidativa de la G. El nivel de HOB disminuyó en hiperinsulinemia de 0.08 a $0.01 \mu\text{mol}/\text{l}$ a las 6 horas y de 1.5 a $0.03 \mu\text{mol}/\text{l}$ a las 48 horas. Se estimó que, en la última condición (ayuno más hiperinsulinemia), la captación de HOB alcanzó un máximo de $9 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, representando el 23% de la TM. A nivel de antebrazo, la hiperinsulinemia incrementó la captación de G de 7 a $60 \text{ mmol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ en postabsorción pero sólo de 0 a $16 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ en ayuno. La principal conclusión del trabajo fue que, en el ayuno, disminuye significativamente la sensibilidad del efecto de la INS sobre la oxidación de la G.

Mansell y col. (1990) utilizaron el mismo protocolo para determinar el efecto de la perfusión de ADR. En ambas situaciones, postabsortivas y ayuno de 48 horas, la elevación de los niveles de ADR de 300 a $1,800 \text{ pmol}/\text{l}$ incrementó las concen-

traciones plasmáticas de INS, G, L, GOL y HOB. Además, en los últimos 10 min de perfusión, la ADR aumentó la TM postabsortiva con 2.1 cal/kg.min y, en ayuno, con 2.4 cal/kg.min.

Klein y col. (1990) perfundieron ADR durante 60 min en la condición postabsortiva y después de 84 horas de ayuno, elevando el nivel de la hormona a 1,800 pmol/l. La glucemia se mantuvo en los dos protocolos a 5 $\mu\text{mol/l}$. Los efectos de la ADR sobre los flujos de AGL y GOL tuvieron forma de campana; los valores máximos, que se presentaron entre 10 y 30 min de la perfusión, se dan entre paréntesis en lo que sigue. Los flujos promedios variaron según el periodo de ayuno, 14 o 84 horas: $R_a\text{GOL}$, 3.7 (4.4) vs. 9.7 (15.7) $\mu\text{mol/kg.min}$, representando un aumento con respecto a los valores sin ADR de 80 y 120%, respectivamente; $R_a\text{AGL}$, 8 (11.8) vs. 15 (20) $\mu\text{mol/kg.min}$, representando un aumento debido a la ADR de 80 y 125%, respectivamente. La $R_a\text{AGL}/R_a\text{GOL}$ postabsortivos fueron 2.2 y sólo 1.5 en el ayuno, indicando mayor reesterificación primaria en el segundo protocolo, independientemente de la administración o no de ADR. Los resultados muestran, además, que, al mantener la glucemia y la insulinemia basales, la lipólisis se vuelve más sensible al efecto de la ADR.

Los autores contrastan estos resultados con los que habían obtenido en un trabajo previo (Klein y col. 1989), con los mismos intervalos de ayuno, en el cual no se controlaron la glucemia y la insulinemia pero se bloqueó o no la acción beta adrenérgica con propranolol. En la Tabla 4.4 se presentan algunos resultados de este experimento.

Tabla 4.4. Efectos del bloqueo beta adrenérgico sobre algunas variables metabólicas en ayuno de 12 y 84 horas

Variables	Ayuno (hs) Propanolol	12		84	
		-	+	-	+
Niveles circulantes					
Hormonas (pmol/l)					
Insulina		30	30	15	18
Adrenalina		0.3	0.3	0.45	0.7
Metabolitos (mmol/l)					
Glucosa		5.3	5.3	3.5	4.1
Glicerol		0.06	0.06	0.1	0.1
AGL		0.4	0.25	1	0.8
Flujos (μ mol/kg.min)					
RaGOL		2.4	1.9	4.2	3.7
RaAGL		5.6	3.6	11	9
Oxidación (%)					
CHO		30	50	5	23
LIP		60	40	85	67
Energía (cal/kg.min)					
Potencial, a partir de lipólisis					
Por oxidación de lípidos		16	14	20	15
No utilizada, en parte por ciclización TG-AGL		3	1	12	14

En comparación con la situación postabsortiva, en condiciones de hipoglucemia e hipoinsulinemia por el ayuno de tres días, el antagonista beta adrenérgico disminuyó tanto la lipólisis como la participación de los LIP al gasto energético. La reesterificación fue mucho mayor después de 84 hs de ayuno, con o sin ADR, debido al incremento excesivo de la lipólisis.

4.6 Conclusiones

En un varón con IMC normal y pesando 70 kg la MA representa unos 10 kg, es decir, unos 8 kg de TG de reserva. Esta reserva aseguraría un gasto energético de 72,000 Cal y, por lo tanto, cubriría teóricamente las necesidades de un metabolismo de reposo durante unos 50 días en falta de aporte exógeno de combustibles. El verdadero problema del ayuno consiste en asegurar mediante gluconeogénesis una R_aG que garantice el nivel de glucemia compatible con las necesidades de los diferentes

órganos y tejidos. Una parte importante de la gluconeogénesis está a cargo de los AA lo que implica una tasa proteolítica adecuada. Dada la necesidad de reducir al máximo la proteólisis a falta de aporte exógeno de AA, se tiene que disminuir la R_aG para poder disminuir, a su vez la R_aG . Esto se lleva a cabo por el incremento en la utilización de LIP, o sea, de AGL y de CC, los últimos sustituyendo en parte a la G como combustible cerebral.

La utilización proporcional de AA en ayuno prolongado no baja mucho y sigue siendo un 7 al 10% de la TM, a pesar de la reducción de la tasa proteolítica; es decir, que es fundamentalmente la TM la que está bajando. En cuanto a las otras dos fuentes energéticas, la utilización de CHO disminuye y aumenta la de los LIP. Los cambios hormonales más importantes durante el ayuno son la disminución de los niveles circulantes de INS y T_3 y la elevación de los niveles de GON y hormona del crecimiento.

5. APORTE EXÓGENO DE COMBUSTIBLES

5.1 Generalidades

La ingestión diaria de calorías de los seres humanos puede ser muy variable en cuanto a cantidad, composición relativa de los tres tipos de macronutrientes y distribución de la toma de alimento a lo largo del día. En lo que a los macronutrientes se refiere, según lo expresado por Astrup y col. (1994a), se pensaba antes que el organismo es “energéticamente ciego” (energy blind), o sea que las calorías obtenidas contribuyen de manera indiferenciada al balance energético, sin importar su origen. Los datos experimentales más recientes se han enfocado sobre todo en estudiar los efectos de la composición de la dietas más que de la energía total de ésta, primero por la preocupación acerca del problema de la obesidad y, segundo, porque se averiguó que el manejo endógeno de los tres tipos de combustibles puede influir importantemente en el metabolismo energético. De esta manera, se considera actualmente que el balance energético en condiciones de alimentación ad libitum se realiza mediante la regulación por separado del balance de CHO, LIP y PRO.

En este capítulo se examinarán los flujos de combustibles en la condición posprandial, es decir, la distribución de los compuestos absorbidos en las reservas específicas, su oxidación y su influencia sobre los flujos de otros combustibles.

5.2 Vaciamiento gástrico

Un primer dato relacionado con la toma de alimento es el paso del quimo del estómago al duodeno. Los alimentos líquidos se vacían más rápidamente que los sólidos, para los cuales se presenta un periodo de retraso hasta que empiece el proceso (Collins y col. 1983). Una carga alimenticia líquida de 300 g se vació en un 50% en 40 min, mientras que el mismo volumen y contenido calórico de una carga sólida tardó 77 min. Para 900 g, el tiempo de vaciamiento de la mitad de la carga ($t/2$) fue de 80 y 145 min, respectivamente (Moore y col. 1981).

En ratas se ha visto que el mismo volumen de una solución de glucosa, caseína o Intralipid (una emulsión de grasa) se vacía en un $t/2$ de 30 a 60 cal/min (Maerz y col. 1994). Lo mismo ha sido reportado en monos al utilizar soluciones de glucosa

en varias concentraciones (McHugh, 1983). En el humano se estima que un alimento líquido se vacía al duodeno con una tasa aproximada de 200 Cal/h (Hunt, 1983). Edelbroeck y col. (1992) determinaron que la tasa de vaciamiento calórico de dos mezclas con carne molida, sopa y aceite, con contenido calórico diferente, 500 o 1000 Cal, fue igual, o sea que a la segunda mezcla le tomó el doble del tiempo. Sin embargo, Hunt y col. (1985) mostraron que el vaciamiento de una solución de policosa se hace con la tasa de unas 2.5 Cal/min, pero que, al doblar el volumen o las calorías por mililitro, la tasa aumenta en un 20%. Por otro lado, las grasas no digeribles se vacían más rápidamente que las digeribles; en caso de las últimas, no hay gran diferencia entre las líquidas y las sólidas (Meyer y col. 1999).

La relativa constancia calórica de la tasa de vaciamiento gástrico se interpreta ser el resultado de la retroalimentación ejercida por quimiorreceptores intestinales (Meyer 1980) presentes aun en el yeyuno (Miller y col. 1981).

5.3 Termogénesis prandial o Costo energético de la ingestión (CEI)

En el inciso 2.2 se mencionó que un 10% de la tasa metabólica diaria de un adulto moderadamente activo se debe al costo energético de la ingestión (CEI). Se conocía desde hace muchos años lo que solía llamarse “la acción dinámica específica del alimento” (Wang y col. 1924). Acheson y col. (1984a) administraron por vía oral una solución de G e insulina por vía intravenosa y encontraron un incremento del gasto energético de un 5.3%, con un costo de 0.36 Cal/g de glucosa. La inyección de un bloqueador adrenérgico disminuyó esta respuesta en un 40% y se calculó que este gasto reducido se debió a la reducción de la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa ingerida. De esta manera se determinó la existencia de dos fases del CEI llamadas: “termogénesis facultativa”, aparentemente inducida por la activación del sistema simpatoadrenal y “termogénesis obligada”, producida por la digestión, absorción y puesta en reserva de los combustibles exógenos. Astrup y col. (1986, 1989) mostraron también que la ingestión de una solución de glucosa o de un alimento mixto determinó un aumento del CEI correspondiente al 10% de las calorías ingeridas, aumento que fue de sólo un 7% después del bloqueo beta adrenérgico. El momento en el intervalo de tiempo postprandial en el que se hizo patente el mayor efecto del bloqueador coincidió con la mayor elevación de la concentración circulante de adrenalina. Los autores calcularon que, en sus condiciones experimentales, la participación muscular a este aumento del gasto energético fue de 45% para la termogénesis obligada y de un 15% para la facultativa.

LeBlanc y col. (1984) reportaron que la ingestión de calorías por vía oral produce en 90 min un aumento mayor de la termogénesis que la intubación intragástrica del mismo alimento (1.6 vs. 0.5 cal/kg.min), efecto confirmado por De Jonge y col. (1991). La ingestión determinó en 90 min la oxidación de unos 3 μ mol G/kg.min y

2 $\mu\text{mol AGL/kg min}$; en el caso de la intubación la tasa fue de 1 y 1 $\mu\text{mol/kg.min}$, respectivamente. El incremento en las concentraciones de noradrenalina e insulina fue mucho mayor en el caso de la ingestión. La interpretación de estos resultados por parte de los autores es que las entradas sensoriales iniciadas por la ingestión (fase cefálica) activa la oxidación bajo control neuroendocrino (LeBlanc y Cabanac, 1989); las concentraciones de insulina y de noradrenalina aumentan en los primeros 10 min de la ingestión para disminuir después. Weststrate y col. (1990a) afirmaron que las sensaciones gustativas, agradables o desagradables no cambian el valor del CEI. Sin embargo, Brondel y col. (1999) mostraron recientemente que la ingestión de 617 Cal indujo un CEI de 12% por encima de la TMB, la sola sensación gustativa sin ingestión, un 3.2% y la administración intragástrica del mismo alimento, un 5.7%. La probable participación del sistema simpatoadrenal a la termogénesis facultativa fue reportada también por De Jonge y Garrel (1997) al determinar que el bloqueo beta adrenérgico sólo reduce la termogénesis cuando el alimento es ingerido. Los mismos autores encontraron, sin embargo, que la diferencia entre las dos maneras de administración ya no se presenta en sujetos obesos (Garrel y De Jonge, 1994). Más detalles sobre el CEI en obesos se presentarán en el capítulo 7.

Jensen y col. (1995) reportaron que el consumo de oxígeno aumentó en las 6 horas postprandiales con 15 $\mu\text{mol/kg min}$ en mujeres y 17 en hombres. Si los datos se reportan al peso magro, se calculan 21 $\mu\text{mol/kg.min}$ para ambos sexos. En promedio, un 48% de este aumento se produjo en el área esplácnica y un 25% en la masa muscular. Los niveles circulantes de noradrenalina se mantuvieron elevados hasta las 6 horas.

Se recomienda que los estudios acerca del CEI se hagan durante 5 a 6 horas (Reed y Hill, 1996). Su valor es proporcional al peso magro e inversamente proporcional a la masa adiposa. También se correlaciona con la cantidad de calorías ingeridas, pero sólo hasta un valor de saturación (Reed y Hill, 1996; Weststrate, 1993). Disminuye algo con la edad, posiblemente debido a una resistencia a la estimulación simpática (Schwartz RS y col. 1990). Romon y col. (1992) reportaron que el CEI difiere según la hora del día, siendo más bajo en la noche.

En cuanto al CEI inducido por los distintos macronutrientes, Schwartz y col. (1985) reportaron valores de unas 4 cal/kg.min después de un alimento con alto contenido de CHO y de unas 2.5 después de un alimento alto en grasa. Los sujetos investigados por Westerterp-Platenga y col. (1996) ingirieron, en tres ocasiones diferentes, alimentos: (a) con un contenido lipídico de 41%, (b) con contenido lipídico de 26% y un contenido calórico del 65% del anterior y (c) con contenido lipídico de 26% pero calórico igual al primero. El valor absoluto del incremento del CEI durante los 210 min después de la ingestión fue de 2.5, 2.2 y 2.9 cal/kg.min, respectivamente, pero el valor porcentual con respecto a las calorías ingeridas fue de 5.2, 6.7 y 6.1%, respectivamente. Esta última diferencia entre (a) y (b) sólo puede deberse a la CEI facultativa, mayor en caso del alimento más rico en CHO. Se determinó también el

CR, que fue de 0.84 en (a) y de 0.86 en (b), indicando la capacidad del organismo de ajustar los combustibles oxidados a la composición del alimento ingerido.

Brundin y Wahren (1994) estudiaron los efectos de la ingestión de 200 Cal de proteína de bacalao. A las 2 horas de la ingestión el VO_2 se incrementó en un 22%, de 155 a 190 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. A los 30 min el VO_2 esplácnico había aumentado un 50%, de 35 a 53 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, para disminuir después y representar a las 2 hs sólo el 30% del incremento del gasto corporal total.

La fructosa por vía intravenosa produce mayor termogénesis que la glucosa: 7.8% vs. 5.5% de las calorías administradas. Las proteínas inducen un CEI mayor, de un 9.6% de las calorías ingeridas. Un 36% de la respuesta termogénica a CHO y un 68% de la determinada por las proteínas se puede atribuir a la síntesis proteica (Robinson y col. (1990).

Tappy y col. (1986) examinaron los efectos durante 240 min después de la ingestión de soluciones conteniendo 75 g de G o de fructosa (FR). En un tercer experimento se perfundió INS para mantener su nivel circulante igual al obtenido por la ingestión de FR y G para mantener la euglucemia. Algunos de los datos se presentan en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Variables metabólicas promedio durante 240 min de administración oral de 75g de glucosa o de fructosa

Variable	Glucosa	Fructosa	EuG+HiperINS
Glucemia (mmol/l)	6.5	5.4	4.5
Insulinemia (pmol/l)	310	130	130
AGLemia (mmol/l)	0.2	0.25	0.33
Aumento de oxidación CHO ($\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	7.3	9.5	1.0
Disminución de la oxidación LIP ($\mu\text{mol AG}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	1.6	2.2	0.3
Aumento del gasto energético (cal/kg.min)	1.3	2.0	0.15

Los resultados muestran claramente que, a pesar del menor incremento de la insulinemia, la FR aumenta más la oxidación de CHO y la termogénesis, muy probablemente, en parte por el mayor consumo de ATP y, en parte por ser más lipogénica (en la rata). Todos estos efectos se deben específicamente a la FR y no a la leve hiperinsulinemia determinada por ella, como se puede ver en los datos de la tercera columna de la tabla. Más datos sobre los efectos de la FR en el humano y

en los animales se pueden encontrar en el artículo de revisión de Tappy y Jéquier (1993).

El CEI es mayor en la primera parte de la postabsorción. Así, Swaminathan y col. (1985) reportaron que en los primeros 90 minutos después de la ingestión de 400 cal de LIP o de una mezcla conteniendo también CHO y PRO, ambos con 400 Cal, el aumento promedio de la respuesta energética fue de 14.4 y 25% del valor calórico ingerido, respectivamente. Esto explica en parte las diferencias encontradas en los trabajos de diversos autores, en los cuales se hicieron determinaciones con distintos periodos postprandiales y, usando también tomas de alimento diferentes cuali y cuantitativamente. Para un análisis reciente de las variables que pueden influir en el CEI (composición corporal, obesidad abdominal, hipertensión, tolerancia a la G) véase el artículo de Kunz y col. (2000).

5.4 Entrada exógena de carbohidratos

Si en el caso postabsortivo o en el ayuno se puede hablar de la R_a de la entrada endógena a la circulación, en el caso del flujo de origen exógeno por absorción intestinal este valor es mucho más difícil de estimar. La tasa de entrada a la sangre portal de un metabolito como la glucosa dependerá del tiempo que transcurrió desde la ingestión, de su concentración en la luz del intestino, de su utilización por el epitelio intestinal, etc. Además, en el humano no es fácilmente factible obtener sangre portal. Existe un reporte de datos obtenidos en pacientes en condición preoperatoria abdominal, que estimó un flujo absortivo para la glucosa de unos $16 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Kelley y col. 1988). Lo más que hay son las estimaciones de flujos a través del área esplácnica, que implica la participación de todas las vísceras incluyendo al hígado. Como dato muy general, una toma normal de alimento mixto tarda en absorberse unas 5 a 6 horas y se necesitan unas 8 horas para almacenar y oxidar todos los metabolitos ingeridos (Owen y col. 1992).

La distribución de la G exógena ha sido examinada de varias maneras: administración intravenosa, ingestión de una solución de G o de un alimento mixto conteniendo CHO bajo diferentes formas. En todos los casos mucho depende de la "dosis", así que es mejor a veces presentar la estimación en porcentaje. La mayoría de los experimentos se hicieron con sujetos en condición postabsortiva; en los demás casos se hará mención de las condiciones particulares.

Las principales rutas que puede tomar la G exógena son: oxidación, síntesis de glucógeno hepático y muscular, producción de lactato, lipogénesis (producción de glicerol fosfato y de ácidos grasos) y producción de aminoácidos no esenciales. Para ésta última ruta no he encontrado datos cuantitativos. En cualquier caso, la administración de CHO induce la secreción de insulina la cual facilita la entrada de G a los tejidos dependientes de esta hormona, principalmente el muscular, el

cardiaco y el adiposo. La acción de la insulina se ejerce a través de unos transportadores membranales específicos llamados GLUT-4 y, en menor grado el GLUT-1. La insulina también estimula la actividad de ciertas enzimas intracelulares, hecho que no está contemplado en este trabajo.

Las diferencias cuantitativas en cuanto a la distribución de la G exógena puede depender de la vía de entrada, intravenosa o por absorción intestinal. Puede diferir el flujo de entrada, la temporalidad de la secreción de insulina y la suerte hepática de la glucosa, ya que en el segundo caso pasará toda por el hígado vía la vena porta. Sin embargo, si se promedian los diversos flujos a lo largo de unas horas postadministración estas diferencias se vuelven poco importantes. Radziuk (1989a,b), por ejemplo, no encontró diferencias entre las dos modalidades de administración en cuanto a la tasa de síntesis del glucógeno hepático. En cuanto a las posibles diferencias entre la ingestión de una solución de G o de CHO en una toma de alimento mixto, la primera alternativa determina una absorción más rápida, incrementando más, pero de manera pasajera, la glucemia; el incremento de los niveles circulantes de insulina es similar (Jackson y col. 1983).

Un 73% de una carga oral de G de 1 g/kg se absorbió en 3.5 horas, con una tasa promedio de unos 14 mmol/kg.min (Ferrannini y col. 1985). Esto indica que la absorción completa de la carga necesitaría unas 5 horas. La entrada de G desde la luz intestinal determina, primero, su captación por el mismo epitelio (Björkman y col. 1990). Luego ocurre el paso por el hígado el cual inhibe la producción hepática de G, aunque tardíamente, de manera que, a lo largo del periodo absorptivo ésta se reduce en un 50% de la producción postabsortiva (Ferrannini y col. 1985; Fery y col. 1990; Jackson y col. 1986). Si tomamos los datos de Ferrannini y col. (1985), hay un flujo promedio de salida del hígado a la cava de unos 13 mmol/kg.min de G exógena y de unos 5 mmol/kg.min de origen endógeno hepático. Resulta que a la circulación general le llegan en las primeras tres horas por lo menos 18 mmol G/kg.min, tasa similar a la reportada por Felig y col. (1975). A las 5 horas de la ingestión de 75 g de G la salida hepática de G bajó a unos 6.5 mmol/kg.min, de los cuales un 70% era todavía de origen exógeno (Fery y col. 1998).

¿Qué efectos tiene este periodo de hiperglucemia sobre otros metabolitos? En primer lugar, la combinación de hiperglucemia con hiperinsulinemia inhibe tanto a la lipólisis como a la gluconeogénesis, procesos que, vimos, están activados en la condición postabsortiva. Disminuyen los niveles circulantes de GOL y AGL y se incrementan los de otros sustratos gluconeogénicos como los del L y de la ALA (Felig y col. 1975; Fery y col. 1998;).

El exceso de G de origen exógeno determina una hiperglucemia en forma de campana, con pendiente ascendente más abrupta que la descendente, indicando que la absorción intestinal primero rebasa la captación celular para luego quedar atrás. Como lo habíamos mencionado, una parte de la G se oxida. Si en la condición postabsortiva previa sólo un 27% del gasto energético quedaba a cargo de la oxidación de la G (inciso 3.4), la caída de los niveles circulantes de AGL disminuye la oxidación de

estos combustibles. Esta baja a una tasa menor de $2.5 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Fery y col. 1998), o sea que su participación al gasto energético pasa de un 60 a un 35%. En cambio, la tasa de oxidación de los CHO después de la ingestión de 70 a 100 g de G llega a unos 10 o más $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Fery y col. 1990), de los cuales sólo unos 7 provienen directamente de la G exógena (Kelley y col. 1988). El resto resulta de la glucogenólisis (Fery y col. 1998). Según los datos de Kelley y col. (1988), la ingestión de G de 1 g/kg de peso corporal ($5,500 \mu\text{mol}/\text{kg}$) se maneja en 5 horas de la siguiente manera (si toda la G se absorbe en este intervalo ello representaría un flujo de entrada de $18.5 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$): oxidación total 7 y síntesis total de glucógeno $11.5 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. A esto se le tiene que agregar la participación de la G endógena para justificar su tasa de oxidación cerebral constante de unos $6 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (inciso 3.4). Marin y col. (1992) reportaron después de la ingestión de 100 g de G, una captación celular total de $32 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ en 4 horas, de los cuales unos 8 en el glucógeno muscular y 0.7 por el tejido adiposo. El mismo grupo reportó en otro trabajo que un 70% de los carbonos de la G captada por los adipocitos se libera como L y un 10% se oxida (Marin y col. 1987). Valores más altos de síntesis promedio de glucógeno muscular en tres horas fueron encontrados por Paula y col. (1990): unos 13 a $16 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ y por Saad y col. (1989): unos $10 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Sin embargo, se tiene que tomar en cuenta que el intervalo de tiempo para promediar los flujos puede influir mucho en el cálculo, ya que el glucógeno sintetizado puede ser utilizado posteriormente, por lo que la cantidad de G marcada saldrá del glucógeno si el tiempo se prolonga. La tasa de oxidación muscular de la G exógena encontrada por los investigadores mencionados fue del orden de 2.5 a $4 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$.

La hiperglucemia induce hiperinsulinemia y disminución en los niveles circulantes del glucagon; todo esto inhibe en cierta medida la producción hepática de G. Sin embargo el control de la secreción de estas dos hormonas comprende una fase cefálica importante. Teff y Engelman (1996) administraron 75 g de G por vía nasogástrica en dos ocasiones: con o sin estimulación oral simultánea, que consistía en masticar una torta con mantequilla de cacahuete durante 5 min sin ingerirla. En los 195 min siguientes a la administración de la solución de G, la glucemia promedio fue de $5.2 \mu\text{mol}/\text{l}$ con el estímulo gustativo y de 5.8 sin (basal = 4.2); la glucagonemia de 23 vs. $18 \text{ pmol}/\text{l}$, respectivamente (basal = 21). A lo largo de los 195 min la insulinemia promedio no fue diferente entre los dos protocolos; sin embargo, en los primeros 75 min los valores promedios fueron $270 \text{ pmol}/\text{l}$ con estimulación gustativa y 220 sin (basal = 60). Los datos muestran que la estimulación oral induce una fase cefálica de estimulación de la secreción de ambas hormonas, probablemente necesaria para la homeostasis normal de la glucemia.

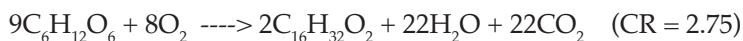
El flujo de G al glucógeno hepático, catalizado por la glucógeno sintetasa se estimó en unos $9 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ y el flujo inverso catalizado por la fosforilasa en unos $3 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. Queda, por lo tanto un flujo neto de síntesis de unos $6 \mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ (Magnusson y col. 1994). Se calculó que este ciclo de sustrato no representa más del

1% del CEI. Con base en otros trabajos, los autores afirman que la tasa de recambio del glucógeno hepático es directamente proporcional a su concentración, sugiriendo que éste es un mecanismo de regulación del contenido de la reserva.

La síntesis de glucógeno hepático a partir de la G exógena (síntesis directa) sólo representa un 40 a 50% de la síntesis total; lo demás se hace por vía gluconeogénica (síntesis indirecta), probablemente a partir de L o piruvato (Radziuk, 1989a,b; Shulman y Landau, 1992; Shulman y col. 1990). Si se compara esta situación con la postabsortiva, donde vimos que la participación de la gluconeogénesis es también igual o mayor al 50% de la producción de G, se puede inferir que la tasa gluconeogénica es similar en las dos condiciones, con la diferencia que en la postprandial conduce a la síntesis de glucógeno (Petersen y col. 1996), por la acción diferencial de las enzimas implicadas en estos procesos. El origen del L para la síntesis indirecta del glucógeno es controvertido. Según Björkman y col. (1990) sólo un 4% de la G exógena es fuente de L circulante. Shulman y Landau (1992), basados en la falta de evidencias de que haya diferencias entre las zonas del parénquima hepático en cuanto a la producción de L, sugieren que parte de la G captada por el hígado se recicla a través de triosafosfatos y L. Este último, o el piruvato, podrían ser reciclados en la misma célula o ser liberados por células periportales y recaptados por células perivenosas.

Se mencionó arriba que un 2% de la G ingerida está captada por el tejido adiposo (Marin y col., 1997), del cual un 70% se libera como L, o sea, aproximadamente 0.5 mmol G/kg.min dando 1 mmol/kg.min. Esto puede representar un posible aporte gluconeogénico aun en la condición absortiva (Frost, 1996).

Una posible vía de utilización de la G exógena podría ser la lipogénesis con síntesis de PAL, ejemplificada por la siguiente ecuación:



La calorimetría indirecta no distingue entre la oxidación directa de la G y la que resulta de lipogénesis seguida por la oxidación de los AG resultantes; en ambos casos el CR será igual a 1.0. De este modo, sólo habrá un CR > 1.0 cuando la tasa lipogénica rebase la tasa de oxidación de los lípidos. Esto no parece ocurrir nunca en el humano en alimentación normal (Hellerstein y col. 1996). Según Hellerstein y col. (1991) la tasa lipogénica sólo representa unas 2 Cal/día al calcular que el costo energético del proceso es un 28% del contenido energético de la G. En condiciones postabsortivas la lipogénesis da cuenta de un 3 a 4% de los AG liberados por el hígado en los VLDL, tasa que aumenta de un 5 a 7% en postingestión. Esto no representa más de 1 g de AG al día, o sea, unos 0.04 µmol/kg.min. La lipogénesis depende también de la composición de la dieta. Hudgins y col. (1996, 2000) reportan un incremento significativo del proceso después de dos semanas de una dieta con sólo 10% de LIP. En tales condiciones, el aporte máximo de LIP sería de 12 g/día.

Schwartz JM y col. (1992a) encontraron que la fructosa es más lipogénica que la G; un 10% de la primera hexosa sigue este camino después de su ingestión.

Un aspecto muy interesante de la lipogénesis es el hecho que el proceso genera energía (Flatt, 1972). La cantidad de ATP resultado en el proceso depende de la participación relativa del ciclo de las pentosas y de la enzima málica (malato --> piruvato) en catalizar la reducción del NADP al NADPH. Si todo el NADPH es producido en el ciclo de las pentosas se sintetizarán 5 ATP por cada AcCoA que entrará a la síntesis de AG, o sea 40 ATP por palmitato sintetizado. Si la mitad del NADPH necesario es producido por la enzima málica sólo se sintetizará 1 ATP por cada AcCoa, o sea 8 ATP por palmitato sintetizado. Resulta de aquí que, en el tejido adiposo, la lipogénesis estará limitada por la incapacidad del mismo de utilizar el ATP generado.

Swierczynski y col. (2000) reportaron recientemente que las actividades de las enzimas lipogénicas del tejido adiposo humano son 5 a 7 veces menores que en el de las ratas, en la condición postabsortiva, lo que representa la diferencia normal entre la tasa metabólica de las dos especies. Esto confirma que, contrariamente a opiniones previas, el tejido adiposo humano puede ser un sitio importante de lipogénesis (Aarsland y col. 1997). Para mayores detalles en cuanto a la lipogénesis en el humano véase el artículo de revisión de Hellerstein y col. (1996). Los sujetos de Acheson y col. (1982) ingirieron 479 g de CHO; en 5 horas se sintetizaron 408 g de glucógeno corporal total, lo que representa una tasa de 110 μmol de G/kg.min. La oxidación fue de sólo 9.5 μmol /kg.min. Los sujetos de Taylor y col. (1993) ingirieron un alimento mixto conteniendo 290 g de CHO (60% del contenido calórico total); un 30% del total sirvió para la síntesis de glucógeno muscular, a una tasa de unos 40 μmol /kg.min y un 43% de la G captada por los músculos fue oxidada. El mismo grupo de trabajo (Taylor y col. 1996) ofreció a otros sujetos un alimento mixto conteniendo 67% de sus calorías como glucosa (550 Cal) y estimó que después de 260 min un 19% de la G sirvió para síntesis de glucógeno hepático. Los sujetos de Capaldo y col. (1999) ingirieron una porción de pizza de 600 Cal, la mitad como almidón. En 5 horas sólo un 70% de la G ingerida se había absorbido a una tasa promedio de unos 14 μmol /kg.min. En total, 39% de la G ingerida fue captada por el área esplácnica y 30% por la masa muscular. Mientras el área esplácnica pasaba de captación a liberación de L, la producción muscular de L disminuyó drásticamente. Estos cuantos ejemplos de estimaciones hechas en condición de alimentación hacen patente que, dada la variabilidad cuanti y cualitativa del alimento empleado, así como del tiempo de medición y de las técnicas utilizadas, no es posible obtener más que una idea muy general acerca de los flujos.

Wolfe y Peters (1987) perfundieron dos dosis de G durante 60 min para mantener la glucemia en 7.5 o 10.5 mol/l. La insulinemia correspondiente fue de 180 y 290 pmol/l. En estas condiciones, la $R_a\text{AGL}$ bajó a 3.2 y 2.4 μmol /kg.min y la $R_a\text{GOL}$ de 2 a 1.6 μmol /kg.min, respectivamente. La relación $R_a\text{AGL}/R_a\text{GOL}$ disminuyó, por lo tanto, a 2 y a 1.5 lo que muestra que la hiperglucemia más hiperinsulinemia

incrementan la reesterificación primaria de los AG. La energía potencial obtenida a partir de la oxidación de la G aumentó de 4 (en condiciones basales) a 16 y 32 cal/kg.min, mientras que disminuyó la energía suministrada por la oxidación de los AGL: 12.5 (en condiciones basales) a 8.3 y 6.1 cal/kg.min, respectivamente.

El efecto de la perfusión de G sobre el metabolismo lipídico ha sido estudiado también por Coppack y col. (1999), a nivel de todo el organismo, del tejido adiposo subcutáneo abdominal y del antebrazo. En la última hora de perfusión, a una glucemia de 12,5 mol/l e insulinemia de 200 pmol/l, en comparación con los valores normales, la R_a AGL disminuyó en un 70% y la R_a GOL en un 30%. La diferencia entre el cambio de los dos flujos se atribuye a la liberación a la sangre venosa del GOL proveniente a partir de la acción de la LPL sobre los TG. A nivel de tejido adiposo, R_a AGL disminuyó de 23 a 0.8 μ mol/kg tejido.min y R_a GOL de 8 a 0.5. Al extrapolar estos datos a la MA o al peso corporal, se obtiene una R_a AGL de 3.8 vs. 0.13 y una R_a GOL de 1.3 vs. 0.1 μ mol/kg.min. El efecto de la perfusión de G a través del antebrazo fue menor. El trabajo da cuenta de los efectos globales de la hiperglucemia más hiperinsulinemia sobre los flujos lipídicos, efectos que se describirán con mayor detalle en el inciso 5.6.

Parte de los CHO que ingiere el ser humano contiene FR. Delarue y col. (1993) examinaron los efectos de la ingestión de 1.0 g FR/kg durante un periodo de 6 hs. La producción de G no se vio afectada, pero el 57% de ella provino de FR. La tasa de oxidación de la FR fue de 9 μ mol/kg.min, representando el 59% de la carga total de FR. Tounian y col. (1994) perfundieron FRU por vía intravenosa durante tres horas y determinaron sus efectos sobre las concentraciones de hormonas y metabolitos circulantes y sobre las oxidaciones de CHO y LIP. El nivel de insulinemia aumentó de 63 a 86 pmol/l, el del GON y de la G no se modificaron y la de los AGL bajó de 0.7 a 0.3 μ mol/l. La oxidación de CHO aumentó de 9 a 16 μ mol/kg.min, de los cuales, bajo perfusión de FR, sólo un 50% fue G. La oxidación de LIP bajó de 4.6 a 3.0 μ mol AG/kg.min. En general, los autores interpretan sus resultados en el sentido de que la mayor parte de la FR se oxida, sea directamente en el hígado, sea indirectamente por la oxidación del L circulante proveniente de su metabolismo dentro del mismo órgano. En ninguno de los dos trabajos anteriores se encontró un incremento en la producción de G por la administración de FR.

En un experimento más prolongado, Raben y col. (1997) ofrecieron, durante 14 días, tres dietas para ser ingeridas ad libitum: (a) 59% de las calorías en CHO, de las cuales 23% azúcar y el resto almidón; (b) igual en calorías de CHO pero 2% como azúcar; (c) 45 a 50% de las calorías como LIP, 2% como azúcar. El aporte calórico diario fue menor con la dieta (b), alta en almidón, lo que determinó una mayor bajada de peso, particularmente grasa. El gasto energético en el día 15 fue mayor después de la dieta (a), alta en azúcar. El balance de los CHO en el mismo día fue positivo (mayor ingestión que oxidación) pero mayor después de la dieta (a); el balance de los LIP fue negativo (mayor oxidación que ingestión) después de la dieta (b). Las

concentraciones de NA y ADR en la sangre, a lo largo de las 6 hs posteriores a un desayuno seguido por un almuerzo a las 4 hs, fueron significativamente mayores con la dieta (a); en cambio, la concentración de ADR bajó con la dieta (c). Se considera que las diferencias entre los efectos de las dietas (a) y (b) se deben al contenido de FR en la primera.

Con todas las restricciones en la interpretación de los diferentes datos, lo que resulta cuantitativamente claro en cuanto al camino metabólico de la G exógena es que: (1) un 40 a 50% está captada por los músculos que la usan principalmente en la síntesis de glucógeno; (2) la síntesis hepática directa de glucógeno representa sólo un 40 a 50% del total; (3) los niveles de insulina y la respuesta tisular a la hormona influyen importantemente en las vías de utilización de la G pero mucho menos en las de la utilización de la FR.

5.5 Entrada exógena de lípidos

La mayor parte de la grasa ingerida se absorbe como AG y monoglicéridos. Sólo los AG de cadena menor de 12 carbonos pasan a los capilares intestinales; el resto se reesterifica en el epitelio intestinal, se asocia con unas proteínas para formar quilomicrones (QM) que pasan a los capilares linfáticos y por ende a la cava. En su circulación plasmática los QM se manejan de manera semejante a los VLDL (inciso 3.7). Se menciona que los QM son mejor sustrato para la LPL que los VLDL, por lo que la entrada de los primeros a la circulación determina el aumento de la concentración de VLDL por sufrir éstos una menor tasa de hidrólisis (Potts y col. 1991). Según el trabajo de Coppack y col. (1996) la ingestión de un alimento mixto conteniendo 41% de sus calorías en LIP, hace que los QM plasmáticos lleguen a la concentración máxima en 4 a 5 horas. La actividad de la LPL en la pared de los capilares del tejido adiposo aumenta y disminuye la de la LPL muscular. La captación de AG sólo se ve incrementada en los adipocitos, desde unos 0.3 a unos 0.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$. La liberación de AGL y GOL se inhibe a partir de los 90 minutos de la ingestión y regresa a la tasa anterior en unas 5 horas (Coppack y col., 1992, 1996).

Un aspecto interesante del manejo de los LIP en estas condiciones fue mencionado en el inciso 3.7 y se ampliará aquí. Se refiere esto a las actividades relativas de las dos enzimas involucradas en los flujos de los AG y del GOL en el tejido adiposo, la LPL y la LSH. En la tabla 5.1 se presentan los datos recalculados a partir de los trabajos de Frayn y col. (1994, 1995) en tres condiciones experimentales: (a) preabsortiva; (b) ingestión de alimento mixto con 65% de calorías como LIP y; (c) igual a (b) pero con fijación euglucémica hiperinsulinémica. Los valores fueron calculados a partir de muestras de sangre tomadas de una vena que drena el tejido adiposo subcutáneo abdominal después de 4 a 5 horas de la ingestión en las condiciones (b) y (c) (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 Flujos netos de combustibles entre plasma y adipocitos en tres diferentes condiciones (véase texto)

Flujos	Condición	----- (mmol/kg.min) -----		
		a	b	c
R_a AG a la sangre venosa				
por acción de LSH		3.5	3.5	0.5
por acción de LPL		2	0	0
R_d AG a los adipocitos		0	1.5	3.5
R_a GOL a la sangre venosa				
por acción de la LSH		1	0.2	0
por acción de la LPL		0.5	1.7	1.5
R_d G a los adipocitos		0.5	2	1.5
G --> GOL-P (%)		20	22	80
Actividad LSH/LPL (estimadas)		2	0.1	0.1

Varios cambios de flujos entre el plasma y los adipocitos se advierten en la Tabla 5.1. En la condición postabsortiva (a) hay mayor actividad de la LSH y poca reesterificación. Parte de los AG en VLDL liberados por la acción de la LPL no son captados por las células sino que son liberados a la circulación venosa. Después del alimento (b) aumenta la captación de AG provenientes de la acción hidrolítica de la LPL; sin embargo gran parte de ellos en la circulación venosa sigue proviniendo de las lipoproteínas. Frayn (1995) estimó que en la condición postabsortiva los AGL liberados por la LPL a partir de los VLDL pasan en casi el 100% a la sangre venosa, o sea que no son captados por los adipocitos; en la condición postprandial sólo el 50% de los liberados a partir de los QM son captados por las células. Resulta también de la Tabla 5.1 que la insulina (c) inhibe a la LSH (R_a GOL = 0) y promueve la captación de los AG de las lipoproteínas. Los autores interpretan este último efecto no como debido a la activación de la LPL, ya que la relación de actividad entre las dos enzimas no cambia entre (b) y (c), sino a acciones intracelulares que activan la reesterificación por aumento en la síntesis de GOL fosfato (80% de la utilización de la G). Es posible que la liberación excesiva de AGL a partir de los QM tenga que ver con la resistencia del tejido adiposo a la insulina (Frayn, 1998).

La liberación de AGL a la circulación venosa por hidrólisis de las QM ha sido demostrada en otro trabajo del mismo grupo (Griffiths y col. 1994). La ingestión de un alimento mixto con 65% de las calorías en grasa y 30% como CHO determinó en 6

horas la oxidación de unos 3 mmol AG/kg.min; la ingestión de un alimento sin grasa a la oxidación de sólo 1.5 mmol/kg.min. Además, el perfil de los AGL circulantes después del alimento con alta concentración de LIP cambió en comparación con la situación postabsortiva, indicando la existencia de AG del alimento en el plasma.

La ingestión de una mezcla de LIP con CHO en sujetos postabsortivos o 2 horas después de una toma de alimento alto en CHO mostró que, en la segunda condición, la captación de AG por el tejido adiposo aumentó casi al doble, de 5.5 a 9.5 mmol/kg.min (Marin y col. 1990).

En un trabajo reciente de Jensen (1999) los sujetos ingirieron 755 Cal. de las cuales el 32% eran lípidos y estimaron R_a AGL y GOL sistémicos y espláncnicos antes y al nadir postingestivo previamente establecido para cada sujeto. Sus datos recalculados se presentan en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3 Flujos sistémicos y espláncnicos de combustibles lipídicos

Flujos (mmol/kg.min)	Postabsortivo	Postprandial (mínimo)	
	(mmol/kg.min)	(% vs. preabsortivo)	

R_a sistémico			
GOL	2.3	1.2	52
AGL	5.8	1.7	29
R_a espláncnico			
GOL	0.25	0.3	120
AGL	1.1	0.45	41
R_d espláncnico			
GOL	1.5	0.8	53

La variabilidad entre los sujetos fue muy grande; en promedio se puede apreciar que el alimento disminuyó mucho más R_a AGL, tanto espláncnico como sistémico, que el del GOL por la mayor captación de AG de los QM.

Flatt y col. (1985) reportaron que 9 horas después de la ingestión de 480 Cal, de las cuales 50% como LIP llevó a un balance negativo de los lípidos en el organismo (mayor oxidación que almacenamiento) de unos 33 g. Una toma de alimento conteniendo la misma cantidad de CHO y PRO pero con 430 Cal en LIP (860 Cal en total) determinó un balance positivo de los LIP de unos 9 g. Las calorías ingeridas

en CHO y PRO tuvieron en ambos casos un balance equilibrado. Sin embargo, en condiciones experimentales algo diferentes, Surina y col. (1993) demostraron que, después de la ingestión de un desayuno de 1100 Cal de los cuales el 50% en LIP, el CR indicó la oxidación de AG. Además, el importante aumento del nivel de HOB en el plasma sugiere que esta oxidación tuvo lugar mayoritariamente en el hígado. Estos aspectos se analizarán con mucho más detalles en el Capítulo 6.

Nguyen y col. (1996) estudiaron el efecto de la ingestión de Ensure (57% CHO, 27% LIP, 15% PRO) en mujeres y hombres. La única diferencia importante que encontraron fue en la captación esplácnica de AG por hidrólisis de los QM. La entrada total de TG fue de 1.3 mmol/kg.min y la captación esplácnica representó un 70% del total en hombres y un 20% en mujeres. Esto podría relacionarse con el mayor almacenamiento de grasa visceral en los hombres.

En el mismo sentido apuntan los resultados de Romanski y col. (2000). Los autores administraron el mismo alimento (Ensure) en mujeres y hombres a las 8.00 hs con oleato marcado en un carbono o en un hidrógeno, seguido por otras dos tomas de alimento con la misma composición a las 13.00 y las 18.00 hs. Después de 24 horas de la primera ingestión se tomaron biopsias del tejido adiposo subcutáneo abdominal, gluteal y del muslo para medir la distribución de la marca en estos depósitos. Se determinaron también las marcas en el CO₂ exhalado y en el agua de la orina. En mujeres se encontró un 38% de la marca en la MA (22% en la MAsc abdominal y 16% en la MA de la parte inferior del cuerpo). En los hombres, 24% de la marca estaba en la MA (15% abdominal y 9% en el resto. La oxidación se calculó ser el 28% en mujeres y 31% en hombres. Esto da un total de recuperación de las marcas del 69% en mujeres y de 52% en hombres. Los autores sugieren que el resto se depositó en la MA intraabdominal, es decir, que los hombres captan una mayor proporción de los AG de la dieta en estos depósitos.

Rigalleau y col. (1998) estudiaron el efecto de una carga lipídica circulante sobre la utilización de la G. Se determinó el metabolismo glucídico después de una administración oral de G (1 g/kg) en condiciones control o durante una perfusión continua de Ivelip (emulsión lipídica semejante al Intralipid). En la segunda condición, en presencia de niveles circulantes elevados de AGL y TG, R₃G endógena fue mayor (6.6 vs. 5.3 mmol/kg.min) la oxidación de G menor (7 vs. 11 mmol/kg.min) y su utilización no oxidativa, mayor (17 vs 10 mmol/kg.min). Los datos muestran que los lípidos circulantes pueden inducir cierta resistencia hepática a la INS e inhibir importantemente la oxidación de la G, en conformidad con lo propuesto por Randle y col. (1963). En estas condiciones, R₃G no se vio afectada.

5.6 Entrada exógena de aminoácidos

En el manejo de los AA, exógenos o endógenos, resalta el papel de los AA esenciales.

Su proporción total en las proteínas corporales es de un 50%, lo que implica que su tasa de recambio es de unos 100 a 150 g/día. No obstante, los requerimientos diarios son de sólo unos 6 g/día (Munro, 1975). Esto indica un reciclaje extenso y eficiente, principalmente en el hígado.

La absorción intestinal de aminoácidos depende mucho de las características de las proteínas ingeridas, lo que también influirá en su manejo postprandial. Boirie y col. (1997) administraron por vía oral dos proteínas de origen lácteo, caseína y proteína del suero. La primera se absorbió más lentamente, aumentó la síntesis proteica en un 31% e inhibió la proteólisis; la segunda estimuló la síntesis en un 68% mas no inhibió la degradación proteica. La LEU marcada se oxidó en un 70% en 7 horas después de la ingestión de caseína (unos 0.65 mmol/kg.min) y al 100% después de ingerir proteínas del suero (unos 0.9 mmol/kg.min).

La ingestión de una mezcla de AA induce flujos diferentes a la de un alimento mixto. Los sujetos de Volpi y col. (1999) ingirieron durante tres horas una mezcla de AA (27 mmol/kg.min) conteniendo una proporción parecida a la de la proteína de la carne. A la mezcla se le agregó FEN marcada y se midió el flujo a través de una pierna durante la última hora. Al considerar a la FEN como representando un 3% de las proteínas musculares, sus datos recalculados y reportados a la masa muscular total muestran que la proteólisis bajó en un 10% (de unos 8.3 a 7.5 mmol AA/kg.min) y la síntesis aumentó en un 50% (de unos 6 a 9 mmol/kg.min). El balance del flujo neto de FEN paso de negativo a positivo. Un 30% de la FEN fue captada por el área esplácnica. La insulinemia no aumentó mucho en estas condiciones (de 40 a 70 pmol/l). La interpretación global de estos resultados es que los AA exógenos afectan proporcionalmente más la síntesis que la degradación proteica muscular.

De Feo y col. (1992) utilizaron la administración intraduodenal durante 6 horas de una solución salina al 0.45% o la de una mezcla de G (aproximadamente 23 mmol/kg.min) y de AA (aproximadamente 7.5 mmol/kg.min). La síntesis corporal de proteínas aumentó en un 22% (de 17 a 21 mmol AA/kg.min), mientras que la degradación disminuyó en un 25% (de 22 a 17 mmol/kg.min). La contribución de la síntesis de albúmina a la síntesis total aumentó de 7 a 11% (de 1.4 a 2.7 mmol AA/kg.min), representando así el 28% de todo el aumento inducido por el tratamiento. A parte de la vía de administración, la diferencia entre este experimento y el anterior fue la presencia de la G en la solución, lo que indujo un aumento importante en la secreción de insulina, cuyo nivel se elevó a unos 240 pmol/l. Hubo una correlación significativa entre los niveles de insulinemia y la tasa fraccional de síntesis de la albúmina.

En otros trabajos se ha estimado el flujo de AA después de un alimento mixto. El-Khoury y col. (1995) estudiaron los efectos de la ingestión repetida durante 6 horas. Sus resultados recalculados se presentan en la Tabla 5.4.

Tabla 5.4 Cinética de los aminoácidos durante 6 horas de ayuno y 6 de realimentación

Flujos (mmol AA/kg.min)	Postabsortivo	Alimentado
Ingestión	0	12
Síntesis protéica	20.5	23.5
Proteólisis	24	20
Oxidación	4	8.5
Excreción nitrógeno (mmol/kg.min)	4.5	9.5
Excreción urea (mmol/kg.min)	2.0	4.2

Capaldo y col. (1999) reportan que la ingestión de un alimento mixto con 50% CHO y 25 % PRO tarda más de 5 horas para la absorción de sus componentes y que el área esplácnica transfiere 30% de los AA absorbidos a la circulación. Antes de la ingestión el flujo neto de AA por el área esplácnica fue de captación de 0.4 mmol/kg.min de AA de cadena lateral y de 1.4 del resto de AA. Durante las 5 horas postingestivas el flujo neto promedio se invirtió: liberación neta de AA de unos 0.5 y 1.8 mmol/kg.min, respectivamente.

Biolo y col. (1992) estudiaron los flujos de la LEU y la FEN después de la ingestión de un alimento mixto con 18% de AA. Después de 5 hs los niveles plasmáticos de los dos AA habían aumentado en un 40%, la R_a endógena había disminuido en un 20% para LEU y un 10% para FEN y la R_a esplácnica en el primer paso fue de 25% para LEU y de 60% para FEN.

La cantidad de proteínas ingeridas afecta, como es de esperarse, el flujo de AA y la excreción de nitrógeno. En el trabajo de Forslund y col. (1998), la ingestión a lo largo de 8 horas de un alimento mixto con 3800 Cal, conteniendo 1 o 2.5 g PRO por kg de peso corporal influyó importantemente, tanto en la oxidación de la LEU (0.7 o 1.3 mmol/kg.min) como en la excreción de urea (1.9 o 5.6 mmol/kg.min) y de nitrógeno total (5.3 o 13.8 mmol/kg.min).

Cayol y col. (1997) administraron un alimento sin proteína y uno con 1.5 g PRO/kg de peso. El flujo de LEU hacia síntesis fue de 1.1 y 1.5, respectivamente y la extracción esplácnica de 0.25 y 0.5 mmol/kg.min, respectivamente. Un 25% de la LEU y un 60% de la FEN fueron captados por el área esplácnica.

La participación de los tres grupos de macronutrientes de un alimento mixto de 780 Cal al metabolismo oxidativo de todo el organismo en las primeras 4 horas postingestivas cambia como sigue: aumento de 110 y 40% en la oxidación de CHO y PRO, respectivamente, y disminución de un 20% de la oxidación de LIP (Elia y col. 1988).

5.7 Algunos efectos hormonales

En el inciso 3.8 se mencionó que los efectos de las hormonas pancreáticas se tienen que estudiar en condiciones de administración exógena de G. El modelo más sencillo comúnmente utilizado es el de la fijación euglucémica hiperinsulinémica que permite determinar el papel de la INS sobre los flujos metabólicos y las tasas de oxidación de LIP y CHO. En varios trabajos se estimó mediante este protocolo experimental el efecto de diferentes niveles circulantes de INS en condiciones de euglucemia.

Para empezar es útil mencionar que Hasselbach y col. (1999) comprobaron recientemente que la hiperinsulinemia no afecta el transporte de la G a través de la barrera hematoencefálica ni su metabolismo cerebral, de manera que los cambios en el metabolismo de los CHO provocados por estas metodologías no involucran al cerebro.

Cersosimo y col. (1999b) reportaron que, a una hiperinsulinemia moderada de 100 pmol/l, $R_a G$ endógena cayó a 6 mmol/kg.min, $R_d G$ no aumentó significativamente y se redujeron los niveles de AGL de 0.7 a 0.3 mmol/l. A una mayor hiperinsulinemia (500 pmol/l), Ferrannini y col. (1993a) reportaron una disminución de 70% de los AGL y un incremento de 100% de la lactacidemia. En otro trabajo (Consoli y col., 1992) se determinó que, a una hiperinsulinemia de 450 pmol/l, $R_a L$ aumentó de 12 a 17 mmol/kg.min; $R_d G$ a través del antebrazo se incrementó de 2.4 a 17 mmol/kg antebrazo.min.

Kelley y col. (1990) determinaron a través de una pierna que, a una hiperinsulinemia de 550 pmol/l, la oxidación de G aumentó de 1.7 a 10 mmol/kg pierna.min al mismo tiempo que disminuyó la oxidación de LIP de 2 a 0.1 mmol/kg pierna.min. Gran parte de la G captada por la pierna fue utilizada en la síntesis de glucógeno (15 mmol/kg pierna.min).

Rizza y col. (1981) utilizaron 5 dosis de INS con fijación euglucémica, alcanzando niveles de insulinemia desde 80 a 4,700 pmol/l. $R_a G$ endógena estuvo completamente inhibida a partir de niveles de insulinemia de 400 pmol/l, mientras que la activación de $R_d G$ mostró una curva sigmoidea con el máximo a la mayor concentración de INS. La insulinemia necesaria para obtener el 50% de activación de $R_d G$ y de la puesta en reserva fue 400 pmol/l, mientras que para el 50% de supresión de $R_a G$ fue 210 pmol/l. En un estudio semejante, Bonadonna y col. (1994) compararon también los efectos de cinco niveles de hiperinsulinemia, desde 100 a 1,350 pmol/l y reportaron niveles semejantes para el 50% de los dos efectos, aproximadamente 200 pmol/l. La oxidación de la G aumentó en un 30% mientras que la síntesis de glucógeno aumentó en un 48%.

Thiebaud y col. (1983b) estimaron el efecto de la fijación euglucémica hiperinsulinémica en 5 niveles de hiperinsulinemia, desde 430 hasta 8,000 pmol/l. Entre los

60 y 120 minutos de perfusión la oxidación de la G aumentó proporcionalmente a los niveles de insulina desde 13 hasta 21 mmol/kg.min y la disposición no oxidativa (síntesis de glucógeno en la mayor parte) desde 21 hasta 43 mmol/kg.min. El gasto energético se incrementó con 1.2 hasta 3.4 cal/kg.min, un aumento de 6 a 19%, que no puede ser atribuido únicamente a la síntesis de glucógeno, la cual representa un gasto de sólo el 5.3% de la energía contenida en la G.

En resumen, la hiperinsulinemia en condiciones de euglucemia inhibe la lipólisis, la oxidación de LIP y la producción hepática de G y aumenta la utilización de la G por las tres vías: síntesis de glucógeno, oxidación y producción de L. El incremento en las primeras dos vías se hace, prácticamente en paralelo, pero el de la tasa de síntesis del glucógeno es mayor que el de la oxidación.

Fink y col. (1992) estimaron los efectos de diferentes niveles constantes de glucemia e insulinemia sobre R_dG . La glucemia se fijó en 5.5, 11, 14 o 19.5 mmol/l y la insulinemia en 200 o 750 pmol/l. A los dos niveles insulinémicos la R_dG aumentó linealmente en proporción a su concentración hasta saturarse al nivel de glucemia de 14 mM. Las tasas de captación celular subieron de 16 a 36 mmol/kg.min cuando la insulinemia era de 200 pmol/l y de 34 a 60 mmol/kg.min con insulinemia de 750 pmol/l.

Con la misma intención, Mandarino y col. (1993) utilizaron cuatro patrones experimentales bajo perfusión de somatostatina y fijación de glucagonemia basal: euglucemia con eu o hiperinsulinemia e hiperglucemia con eu o hiperinsulinemia. Se determinaron las variables metabólicas sistémicas y a través de una pierna. Los datos se presentan en la Tabla 5.5.

Tabla 5.5. Variables metabólicas en todo el organismo o en una pierna en condiciones de fijación de la glucemia y de la insulinemia

Variable	Euglucemia		Hiperglucemia	
	INS basal	HiperINS	INS basal	Hipe-
rINS				
Glucemia (mmol/l)	6.5	6.5	12	12
Insulinemia (pmol/l)	80	420	80	460
Lactacidemia (mmol/l)	0.8	1.3	1.0	1.9
AGLemía (mmol/l)		0.2		0.1
0.06				
Oxidación G (mmol/kg.min)	8.6	20	13.4	27
Oxidación AG (mmol/kg.min)	2.5	0.5		1.6

0

CR	0.83	0.95	0.90	0.99
Pierna (mmol/kg pierna.min)				
R _d G	2.6	37	5.2	57
Oxidación G	2.4	9	4	7
Síntesis glucógeno	-0.6	24	1.6	50
R _a L+ALA (en equivalentes G)	0.8	4	-0.4	0
Oxidación AG	1	0	0.7	0.3
CR	0.81	1.13	0.89	0.97
Pierna (cal/kg pierna.min)				
CHO	31	95	60	81
LIP	60	0.2	29	14
PRO	9	4.6	11	5

Se determinaron también las actividades de la glucógenosintetasa y de la piruvatodeshidrogenasa. Con base en todos los datos, las principales interpretaciones de los autores del artículo, en lo que al metabolismo de la pierna se refiere, son las siguientes: con insulinemia basal, la hiperglucemia incrementa la R_dG, lo que expande el pozo de G6P lo que, a su vez, induce mayor síntesis de glucógeno y oxidación de la G. En hiperglucemia e hiperinsulinemia, tanto la G como la INS tienen, además, efectos intracelulares, la sintetasa del glucógeno está estimulada no sólo por la INS sino que, de manera alostérica, por el mayor nivel de G6P. En cambio, la actividad de la piruvatodeshidrogenasa ya no aumenta durante la hiperinsulinemia, por lo que no se incrementa más la oxidación de la G. Los autores especifican, sin embargo, que estas interpretaciones, válidas para una hiperglucemia aguda, no se pueden aplicar necesariamente en caso de hiperglucemia crónica como la que está presente en la diabetes.

Laurent y col. (2000) estudiaron mediante resonancia magnética nuclear la utilización de G por una pierna en condiciones euglucémicas hiperinsulinémicas, antes (a) y después (b) de 4 días de dieta alta en CHO (90% de la energía). El glucógeno muscular en (a) fue del orden de 70 mmol/kg músculo y de 120 mmol/kg músculo en (b). En (a) R_dG fue de 57 mmol/kg.min de los cuales 14 se oxidaron. En la condición (b) estas tasas fueron de 60 y 18, respectivamente. Es probable que el resto de la G se utilizó más en la síntesis de L en la condición (b), cuyos niveles circulantes se encontraron elevados en un 90%, y un 30% menos en la síntesis de glucógeno. Los datos muestran que la concentración elevada del glucógeno muscular inhibe su síntesis.

En el inciso 5.3 se mencionó el trabajo de Rigalleau y col. (1998), del cual resulta

que, en condiciones de una prueba de tolerancia a la G, la perfusión de una emulsión de LIP no inhibe la R_d G. Que esto se debe a la hiperglucemia está comprobado por el experimento de Roden y col. (1996b) que demuestra que, en condiciones de euglucemia e hiperinsulinemia (400 pmol/l), al final de las 6 hs de perfusión de una emulsión de LIP con heparina, que elevó el nivel circulante de los AGL a 2 mmol/l, la oxidación de LIP fue de 0.2 en el experimento control vs. 3 mmol AG/kg.min y la de la G de 15 vs. 4 mmol/kg.min, respectivamente. La utilización no oxidativa de la G también fue reducida por la perfusión de LIP: de 40 a 20 mmol/kg.min. Por espectroscopía de resonancia magnética nuclear a nivel del músculo gastrocnemio se determinó que la tasa neta de síntesis de glucógeno bajó también de 100 en el experimento control a 40 mmol/kg músculo.min con la perfusión de LIP. La concentración del G6P bajó paulatinamente a lo largo de las 6 hs, por lo que la conclusión de los autores es que, en estas condiciones, los AGL inducen resistencia a la insulina al inhibir el transporte y la fosforilación de la G. Resultados similares fueron obtenidos por Roden y col. (1999) aun a niveles circulantes basales de AGL.

Roden y col. (1996a) estimaron el metabolismo del glucógeno hepático bajo perfusión de somatostatina y G en dos condiciones: (a) insulinemia portal basal con hipoglucagonemia; (b) insulinemia portal basal con glucagonemia basal. Parte de los resultados se presentan en la Tabla 5.6.

Tabla 5.6. Metabolismo del glucógeno hepático en diferentes condiciones de insulinemia y glucagonemia

Variables b	a
Glucemia (mmol/l)	10.4
Insulinemia portal (pmol/l)	190
Glucagonemia sistémica (pmol/l)	9
Síntesis glucógeno hepático (mmol/kg hígado.min) total	40
de gluconeogénesis	17
neto	32

6		
	recambio (%)	20
70		

Se concluye que leves cambios de la concentración de GON afectan importante-mente la síntesis y el recambio del glucógeno hepático. Además, la hipoglucagonemia (condición a) aumenta la síntesis directa del glucógeno.

En una serie de trabajos de un grupo de investigadores (Lewis y col. 1996, 1997a,b, 1998) se utilizó un modelo experimental diferente: administración de tolbutamida para elevar la concentración portal y hepática de INS o perfusión de insulina intravenosa. La glucemia se mantuvo a niveles basales de 5 mmol/l mediante perfusión intravenosa de G. Los niveles portales de INS se calcularon mediante la fórmula propuesta por De Feo y col. (1986) y los hepáticos al considerar que el flujo portal representa el 72% del flujo sanguíneo hepático total. En el primer trabajo (Lewis y col., 1996) se perfundió por vía intravenosa durante 180 min: (a) tolbutamida; (b) INS; (c) INS a la mitad de la dosis de (b). Los niveles hepáticos de la insulinemia se calcularon haber sido de 450, 300 y 200 pmol/l y los sistémicos de 170, 260 y 170, respectivamente. A pesar de la menor insulinemia hepática en (b) que en (a) la inhibición de R_aG fue mayor en (b): 70 vs. 50%, pero menor en (c) que en (a): 37 vs. 50%. Esta falta de correspondencia entre la insulinemia hepática y la inhibición de R_aG indica que hay, también un efecto extrahepático de la INS [mayor insulinemia sistémica en (b)]. En cambio, la falta de correspondencia entre las insulinemias sistémicas, iguales en (a) y (c), y la inhibición menor de R_aG en (c) que en (a) indica que existe también una inhibición hepática directa ejercida por la INS sobre R_aG .

En una segunda publicación sobre el tema, Lewis y col. (1997a) utilizaron un protocolo semejante, con la diferencia que, en los protocolos (a) y (b), se perfundió GON para mantener una glucagonemia de 20 a 25 pmol/l. El protocolo (c) fue parecido a (a) pero sin perfusión de GON. La supresión de R_aG en los tres experimentos fue de 76, 65 y 55%, diferencias estadísticamente significativas. Esto muestra que el efecto hepático de la INS de inhibir la producción de G es contrarrestado por el GON.

En el siguiente trabajo (Lewis y col., 1997b) se trató de determinar la causa del efecto extrahepático de la INS sobre R_aG y se llegó a la conclusión de que parte de este efecto se debe a la reducción de los niveles de AGL circulantes. Finalmente en una nueva serie de experimentos (Lewis y col. 1998) se combinaron dos manipulaciones: variación de la glucagonemia y de los niveles de AGL. Se utilizaron 6 protocolos sobre la misma base que en el primer experimento citado: (a) tolbutamida; (b) INS intravenosa a mayor dosis; (c) INS intravenosa a la mitad de la dosis en (b). Cada uno de los protocolos fue duplicado con perfusión simultánea de GON

más Intralipid con heparina, de manera a mantener los niveles sistémicos de GON y AGL a niveles basales (20 pmol/l y 0.3 mmol/l, respectivamente. Los resultados mostraron que la mayor supresión de $R_d G$ con INS intraportal se elimina si se reduce la inhibición ejercida por la hormona sobre los niveles plasmáticos de GON y de AGL. Se concluye que estos dos efectos de la INS son aditivos o cooperativos para mediar el efecto extrahepático de la INS.

Campbell y col. (1992) determinaron los flujos de LIP a la insulinemia de 470 pmol/l. $R_d AGL$ bajó de 7 a 2 mmol/kg.min, su oxidación de 2.2 a 1.1 y la oxidación total de LIP de 4.3 a 2. La reesterificación primaria se estimó en 2 mmol AG/kg.min, sin cambio inducido por la INS, la secundaria fue completamente inhibida.

Yki-Järvinen y col. (1987) determinaron $R_d G$, la oxidación de la G, la oxidación de LIP y la lactacidemia en varios niveles de glucemia e insulinemia. En la Tabla 5.7 se presentan algunos datos extraídos de estos artículos.

Tabla 5.7. $R_d G$, oxidación de G, oxidación de lípidos y lactacidemia en función de la glucemia y la insulinemia

Glucemia tacidemia (mmol/l)	Insulinemia (pmol/l) (mmol/l)	$R_d G$	Oxidación G ------(mmol/kg.min)-----	Oxidación LIP	Lac-
5	75	12	2.4 (20)	5	0.9
	330	18	8 (45)	2.8	0.8
	12,500	56	16 (28)	0.3	1.0
9	75	18	3.3 (18)	6.5	0.9
	330	30	11 (37)	1.5	1.1
	12,500	81	19 (23)	0.3	1.6
14	75	22	2.8 (13)	4.6	0.9
	330	34	12 (35)	1.5	1.1
	12,500	120	23 (19)	0.6	1.9

Entre paréntesis están las proporciones de G oxidada respecto a su captación (en %).

Resulta de los datos de la Tabla que, tanto el aumento de la glucemia como el de la insulinemia incrementan $R_d G$ y su oxidación; sin embargo, a cada valor de

la glucemia el mayor porcentaje oxidado se encuentra a los niveles intermedios de insulinemia (330 pmol/l). El mayor incremento de la lactacidemia a los niveles muy altos de insulina muestra que, en esta condición, gran parte de la G se usa para formar L. Por otra parte, la hiperglucemia sola no cambia mucho la tasa de oxidación de los LIP si no está acompañada de hiperinsulinemia. En otro trabajo, Yki-Järvinen y col. (1990) determinaron también los flujos a través del antebrazo para estimar la participación de la masa muscular a la utilización de G y la producción de L. A las concentraciones mínimas de G e INS se estimó que 33% de la G fue captada por los músculos; a las concentraciones máximas la captación fue de 68%. Por otra parte, $R_a G$ se correlacionó con la lactacidemia mas no con la $R_a L$ a través de los músculos del antebrazo. En cambio, la lactacidemia estuvo correlacionada con la captación extramuscular de G, por lo que se considera que otros órganos como el área esplácnica, las células sanguíneas, la piel, el tejido adiposo, los riñones podrían ser fuentes de L en condiciones de hiperglucemia e hiperinsulinemia.

Ferrannini y col. (1993b) determinaron los efectos de la perfusión de solución salina o de L durante tres horas en condiciones de fijación euglucémica hiperinsulinémica durante las últimas dos horas. En comparación con la perfusión de salina, la hiperlactacidemia de 2.2 mmol/l e hiperinsulinemia de 380 pmol/l, hicieron necesario el aumento de la $R_a G$ exógena de 30 a 35 mmol/kg.min para poder mantener la euglucemia. Dado que la producción endógena de G no fue diferente en los dos protocolos, este resultado se interpreta como debido al incremento de la captación de G inducido por el L. No hubo cambios en los niveles de AGL y GOL, los cuales bajaron parejo por el efecto de la hiperinsulinemia. El cambio más importante fue el incremento significativo de 17 a 19 cal/kg.min de la TM en la última hora, equivalente a 8.5% de las calorías perfundidas (G + L). La perfusión de L no cambió la tasa de oxidación de la G o de los LIP, por lo que se interpreta que el incremento en la utilización de la G se debió a la síntesis de glucógeno y, posiblemente, a lipogénesis. Sin embargo, el exceso de energía gastada en estos procesos no justifica el incremento de la TM, por lo que se sugiere que podría existir en estas condiciones un componente facultativo debido a la activación de sistema simpatoadrenal. Por otra parte, con base en otros trabajos hechos en animales y humanos, que muestran que un 50% del L se oxida rápidamente, los autores calcularon que, en el presente experimento, la oxidación de un 50% del L perfundido reemplazaría unos 6 mmol G/kg.min, es decir, un 30% de la G exógena administrada. Esto representa otro ejemplo de competición entre sustratos.

El protocolo experimental de fijación de G ha sido empleado también junto con la perfusión de LIP (Intralipid), o heparina o los dos. En el trabajo de Groop y col. (1991b) se utilizó sólo heparina para incrementar el nivel de los AGL circulantes. Se compararon los flujos metabólicos en condiciones postabsortivas normales o con fijación euglucémica hiperinsulinémica (260 pmol/l) sin o con heparina. La heparina logró subir los niveles y la oxidación de AGL (estimada mediante la dilución del

palmitato marcado) a los valores testigo (sin INS) pero la oxidación de LIP totales (estimada por calorimetría indirecta) se estimó ser un 60% menor (1.2 vs. 3.2 mmol/kg.min). Dado que algunos de los sujetos que recibieron la perfusión de heparina presentaron un CR mayor de 1, los autores sugieren que la estimación de la oxidación de LIP es un artefacto de cálculo debido a la lipogénesis. Al juntar los resultados de los tres protocolos se encontró que tanto la oxidación, como la reesterificación de los AGL se correlacionaron significativamente con sus niveles plasmáticos. Datos similares en cuanto al efecto de la perfusión de una emulsión de LIP sobre la oxidación de G y LIP, en la condición de fijación de G e hiperinsulinemia, fueron reportados más recientemente por Rigalleau y col. (1999). La utilización de G en la síntesis de glucógeno representó el 3.2% del costo energético total con perfusión de LIP vs. 12% sin perfusión.

Thiebaud y col. (1983a) perfundieron Intralipid en condiciones de euglucemia e hiperinsulinemia con diferentes dosis de insulina. Como era de esperarse, la captación de G se incrementó proporcionalmente a la insulinemia, de 10 a 32 mmol/kg.min, pero también aumento la de los AG, de 7.8 a 8.7 mmol/kg.min. Esto demuestra que la G y la insulina favorecen el almacenaje de LIP.

Bonadonna y col. (1989) utilizaron la fijación euglucémica con una insulinemia de 63 pmol/l en tres protocolos de 240 min cada uno: a) perfusión de salina; b) perfusión de Intralipid más heparina y; c) perfusión de salina durante los primeros 120 min e Intralipid + heparina los 120 min siguientes. Los resultados mostraron, en resumen, que la competición metabólica entre G y LIP está influida temporalmente. Las diferencias más notables entre los protocolos (b) y (c) fueron que en (b) disminuyó más la R_dG [un 28% vs. el 10% respecto al protocolo (a)] y, por lo tanto estuvo más elevada la oxidación de los LIP [2.2 a 3 mmol/kg.min en (b) vs. 0.4 a 1.6 en (c)]. Esto sugiere que la permanencia de niveles elevados de AGL puede afectar importantemente la utilización de la G y participar, en parte, a la resistencia a la INS. Con un protocolo semejante, Piatti y col. (1995) determinaron los efectos de la perfusión de Intralipid con o sin heparina en condiciones basales o con fijación de G e hiperinsulinemia. La perfusión de Intralipid sin heparina aumentó los niveles circulantes de TG a 4 mmol/l, de AGL a 1.7 mmol/l, de GOL a 0.4 mmol/l y de HOB a 1.5 mmol/l. Con heparina, las concentraciones de todos estos metabolitos estuvo más baja, excepto la de los AGL, lo que permitió estimar los efectos de los demás combustibles lipídicos al mismo nivel de AGL. La principal diferencia se encontró en la oxidación relativa de combustibles: la de los LIP aumentó menos con Intralipid más heparina y sucedió lo contrario con la oxidación de la G. Esto indica que, a igual nivel de AGL, la concentración plasmática de los TG influyó de manera importante en la oxidación relativa de G y LIP. Se calcula que un 25% de la reducción en la oxidación de la G y un 15% del aumento en la oxidación de LIP en el protocolo con Intralipid sin heparina se debió a la hipertrigliceridemia, lo que sugiere que lo que se oxidó en exceso fueron los AG provenientes de la hidrólisis

de los TG circulantes.

Saloranta y col. (1993) reportaron que, en condiciones de fijación de G con una insulinemia de 450 pmol/l, la producción endógena de G cayó a cero, la captación de G aumentó de 10 a 38 mmol/kg.min y su oxidación, de 6 a 13 mmol/kg.min. Al perfundir Intralipid más heparina, la producción endógena de G tuvo un valor positivo de 4.5 mmol/kg.min, R_dG se redujo a 28 y la oxidación de G a 5 mmol/kg.min, sin que cambie la tasa de G no oxidada (25 mmol/kg.min). Los resultados indican que el alto nivel de AGL contrarresta en parte el efecto inhibitorio de la INS sobre la producción hepática de G y reduce la captación y la oxidación de la G.

Un factor importante para ciertos aspectos que se examinarán en los capítulos 7 y 8 es el efecto de la concentración plasmática de AGL sobre el recambio de la G. Ferrannini y col. (1983) perfundieron una emulsión de LIP más heparina de manera a mantener la concentración de AGL a 1.5-2.0 mol/l. Los mismos sujetos fueron estudiados en tres condiciones: (a) hiperinsulinemia con euglucemia; (b) hiperglucemia con el nivel de insulinemia fijado en 360 pmol/l y (c) mayor hiperglucemia que en (b) con inhibición de la secreción de insulina por somatostatina. En (a), la perfusión lipídica redujo R_dG de 40 a 35 mmol/kg.min; en (b) también, de 55 a 35 mmol/kg.min. En la condición (c), que es en cierta medida parecida a la diabetes mellitus, no hubo diferencia en R_dG (aproximadamente 15 mmol/kg.min) pero sí aumentó R_dG de 3 a 8 mmol/kg.min. En (a) y (b) la producción de G estuvo completamente inhibida, con o sin perfusión de LIP. Esto demuestra claramente que, en condiciones de insulinemia adecuada, los AGL compiten con la G a nivel periférico (Randle y col., 1963) y que, en falta de insulina (o, en ciertas condiciones como la obesidad y la diabetes, donde se presenta resistencia a la acción de la insulina), los AGL estimulan la producción hepática de G.

Si varios de los trabajos mencionados aquí confirman el efecto negativo que tienen los LIP sobre la oxidación de la G (ciclo de Randle), otros autores demostraron que lo inverso también ocurre, en el sentido de que la oxidación de LIP está inhibida por la disponibilidad intracelular de la G. Sidossis y Wolfe (1996) utilizaron la fijación hiperglucémica (8 mmol/l) hiperinsulinémica (1,800 pmol/l) con perfusión simultánea de Intralipid más heparina, de manera a mantener los niveles de AGL en 0.35 mmol/l y de TG en 2 mmol/l. Los niveles altos de glucemia e insulinemia no cambiaron la R_dAGL (5 mmol/kg.min) pero disminuyeron su oxidación del 50 al 25% de la tasa de captación. Los resultados de este trabajo ejemplifican muy claramente el cuidado que se debe de tener al comparar los datos obtenidos por calorimetría indirecta con los que proporciona el uso de radioisótopos. La oxidación de los AGL se calculó a partir de la perfusión de oleato marcado y medición del CO_2 exhalado; la oxidación de LIP, mediante calorimetría indirecta. En las condiciones basales, la oxidación de AGL se calculó en 2.2 mmol/kg.min, la de LIP en 2.6. En hiperglucemia e hiperinsulinemia los mismos datos fueron de 1.4 y 0.4 mmol/kg.min, respectivamente, lo que no tiene sentido. Una vez más, en las condiciones que favorecen la

lipogénesis, los datos de calorimetría indirecta no pueden reflejar la realidad.

En un trabajo más reciente pero con el mismo protocolo (Sidossis y col., 1999) se fijó la glucemia en 9 mmol/l, la insulinemia en 260 pmol/l y se elevó el nivel de AGL a 4.5 mmol/l. Se determinó la captación de los AGL a través del área esplácnica y de una pierna. Comparado con las condiciones basales, la perfusión de G e INS determinó una caída en el porcentaje de AGL oxidados de 30 a 13% de su captación en el área esplácnica y de 50 a 22% en la pierna, sin que hubiera cambiado la R_a A-GL. El resto de los AGL captados debe de haberse reesterificado. Al comparar estos resultados con los de un trabajo anterior (Sidossis y col., 1996) los autores concluyen que, al no permitir que la INS disminuyera los niveles de AGL, estos niveles elevados mantendría, en cierta medida una tasa de oxidación elevada.

Carlson y col. (1991) mantuvieron las concentraciones de INS y GON en niveles basales durante la administración de somatostatina. Se compararon los efectos de las glucemias de 5 o 10 mmol/l sobre el flujo de los combustibles lipídicos. Al doble de glucemia, R_a GOL bajó de 1.8 a 1.2 mmol/kg.min y R_a AGL de 5.6 a 4 mmol/kg min. Dado que la relación AGL/GOL se mantuvo alrededor de 3 se demuestra que la hiperglucemia sin hiperinsulinemia reduce la tasa lipolítica sin afectar la reesterificación primaria.

Del Prato y col. (1995) elevaron el nivel de la glucemia a 13.5 mmol/l y, mediante somatostatina y perfusión de INS fijaron los niveles de la hormona en valores infrabasales (30 pmol/l) o basales (56 pmol/l). La concentración del GON se fijó en niveles basales. En comparación con el protocolo con insulinemia basal, la insulinopenia redujo la oxidación de la G de 13 a 8 mmol/kg.min, aumentando en cambio la utilización no oxidativa de 10 a 14 mmol/kg.min. R_a G endógena se redujo a 5.5 mmol/kg.min con insulinemia y glucagonemia basales, condición en la cual la concentración de AGL bajó de 0.3 a 0.1 mmol/l, la oxidación de LIP de 2.3 a 0.7 mmol/kg.min y aumentaron los niveles de L y ALA. Con insulinemia baja no se produjeron estos cambios. En resumen, la hiperglucemia acompañada de insulinopenia no inhibe ni la lipólisis ni la oxidación de LIP pero reduce la oxidación de la G.

Calles-Escandón (1994) utilizó tres protocolos bajo perfusión de somatostatina: (a) INS y GON a niveles basales (100 y 30 pmol/l, respectivamente); (b) INS, 100 y GON, 120 pmol/l y; (c) INS, 700 y GON, 120 pmol/l. En el protocolo (b) el GON aumentó la TMB en un 7% mientras que el nivel alto de la insulinemia en el protocolo (c) indujo una leve disminución de la TMB. La ciclización hepática de la G aumentó en ambos protocolos, por lo que no puede haber sido responsable de los cambios de la TMB. El autor sugiere que el efecto del GON podría ser debido a la estimulación de la gluconeogénesis y de la ureagénesis.

Beylot y col. (1991), bajo perfusión de somatostatina e Intralipid, variaron los niveles de INS y de GON en dos protocolos: (a) INS, 200 y GON 175 pmol/l y (b) INS 200 y GON 50 pmol/l. El menor nivel del GON en el protocolo (b) determinó la disminución de R_a CC de 6 a 4 mmol/kg.min y de la fracción de AGL que se

oxidó a CC del 25 al 15%, confirmando el papel del GON en la estimulación de la cetogénesis.

Keller y col. (1988) estudiaron bajo perfusión de somatostatina y de glucosa (glucemia a 10 mmol/l) el papel de la INS y del GON en la cetogénesis. La perfusión de Intralipid más heparina a niveles basales de INS y GON (75 y 25 pmol/l, respectivamente) aumentó R_a CC de 3.6 a 8.2 mmol/kg.min. Al incrementar la insulinemia a 800 pmol/l, R_a CC bajó a 4.0, al aumentar la glucagonemia a 70 pmol/l, R_a CC llegó a 8.0 mmol/kg.min. Dado que en todos los protocolos se mantuvo el mismo nivel de AGL, los resultados muestran, además del efecto estimulador del GON, que la INS inhibe la producción de CC independientemente del nivel de los AGL.

Algunos trabajos han estudiado el papel del GON en la gluconeogénesis. Battezzati y col. (1998) bloquearon la secreción endógena de INS y GON mediante la perfusión de octreotida durante 7 horas postabsortivas. La insulinemia se mantuvo en niveles basales de 75 pmol/l y la glucagonemia se fijó en tres protocolos experimentales en 560, 850 y 1100 pmol/l. Los niveles altos de GON elevaron la glucemia sólo de manera transitoria por dos horas, por el incremento de R_a G y disminuyeron las concentraciones plasmáticas de la LEU y de la GLN. R_a LEU aumentó levemente, pero aumentó aún más su captación, por lo que se puede inferir que la reducción de R_a GLN que se observó no fue debida a la reducción de su producción proteolítica. En la opinión de los autores los cambios en los flujos del GLN podrían explicar, en parte, el efecto transitorio de la hormona sobre la producción de G. Los resultados confirman también otros datos que atribuyen al GON un efecto leve pero persistente de activación de la proteólisis. Lecavalier y col. (1990) determinaron, bajo perfusión de somatostatina con insulinemia fijada en 80 pmol/l y glucemia en 8 mmol/l, los efectos del GON y del cortisol. Se emplearon cuatro protocolos: (a) control); (b) hiperglucagonemia (160 pmol/l); (c) hipercortisolemia (0.9 mmol/l) y; (d) hiperglucagonemia más hipercortisolemia. R_a G aumentó sólo en los protocolos (b) y (d), bajo la acción del GON, a un máximo de 24 mmol/kg.min a los 60 min para regresar paulatinamente a los niveles basales a los 150 min. R_a G tuvo el mismo valor en todos los protocolos. La tasa de gluconeogénesis a partir de L aumentó en los mismos dos protocolos de 1.8 a un máximo de 2.7 mmol G/kg.min a los 90 min; en el protocolo (b) bajó luego a 2.2 mientras que en el protocolo (d) siguió aumentando hasta 3.2 mmol/kg.min. En el protocolo (c) con sólo cortisol, la tasa gluconeogénica a partir de L se incrementó a partir de las tres horas hasta llegar a 2.3 mmol/kg.min después de 5 horas. Los resultados muestran que el GON no afecta la utilización de la G y que aumenta la producción de G principalmente por activar a la gluconeogénesis. El cortisol eleva la producción de G tardíamente, también por su efecto sobre la gluconeogénesis. El efecto de las dos hormonas es más bien aditivo que sinérgico. El hecho de que el cortisol aumente la gluconeogénesis sin influir en la R_a G sugiere que, en condiciones de hipercortisolemia aguda, el hígado es más sensible que los tejidos periféricos a los efectos diabéticos de la hormona.

Flakoll y col. (1989) estimaron los efectos de la hiperinsulinemia sobre el metabolismo proteico. A la máxima dosis de INS perfundida, la aminoacidemia total bajó en un 16%, debido a la disminución en un 41% de la concentración de los AA esenciales (55% para los de cadena lateral). En un segundo experimento, se utilizó la misma tasa de perfusión de INS junto con la perfusión de una solución de AA, de manera a mantener la concentración de LEU a niveles basales. En estas condiciones, el nivel total de AA aumentó en un 50% (los no esenciales en un 76%, principalmente la ALA y la glicina). R_a LEU endógena se redujo a cero y la oxidación de la LEU exógena disminuyó más que su reutilización en la síntesis proteica.

Bennet y col. (1990a,b) administraron una perfusión intravenosa de LEU y FEN marcadas en: (a) condiciones postabsortivas; (b) junto con una solución de AA o; (c) igual a (b) pero en condiciones de euglucemia e hiperinsulinemia. Se estimó la síntesis y degradación de proteínas a través de una pierna. En la condición (c) vs. (b) aumentó la insulinemia de 57 a 600 pmol/l y la lactacidemia (de 0.5 a 0.9 mmol/l. La concentración plasmática de todos los AA aumentó en la condición (b) vs. (a); entre (c) vs. (b) se incrementaron los niveles de ALA, FEN, y de los 3 AA de cadena lateral. La síntesis proteica aumentó un 30% de (a) a (b) y otro 10% de (b) a (c). La degradación disminuyó un 10% de (a) a (b) y otro 30% de (b) a (c). El flujo de LEU extrapolado a todo el cuerpo y a la masa muscular cambió de la siguiente forma de (b) a (c), expresado en mmol/kg.min:

	Total	Músculos
R_a endógeno	de 2.0 a 1.65	de 0.50 a 0.35
Oxidación	de 0.5 a 1.1	de 0.05 a 0.25
Síntesis proteica	de 1.9 a 2.1	de 0.5 a 0.6
R_d		de 0.6 a 0.85

Resulta de todos estos datos que la la perfusión de AA influyó más en la síntesis que en la degradación mientras que la hiperinsulinemia actuó al revés. Este hecho ha sido comprobado por varios autores (véanse las revisiones de Biolo y Wolfe, 1993 y de Darmaun, 1999). Los cambios de los flujos musculares de la LEU fueron más pronunciados en condición de hiperinsulinemia. El efecto positivo de los AA exógenos sobre la síntesis es evidentemente el resultado de su acumulación intracelular, impidiendo de esta forma su excesiva oxidación (Millward y col. 1996).

Recientemente, Giordano y col. (2000) reportaron que en presencia de hiperinsulinemia se reduce la oxidación de la LEU, resultado inverso al presentado arriba. Si se incrementa la concentración sanguínea de AA, excepto los de cadena lateral, la síntesis de proteínas aumenta en un 100%. El incremento de sólo los de cadena lateral tiene menor efecto.

Lecavalier y col. (1991) determinaron el efecto de la perfusión de una solución de AA sin isoleucina (ILE) a la hiperinsulinemia de 600 pmol/l. El nivel de AA

totales se mantuvo un 150% por arriba del basal. R_a LEU endógena bajó de 1.6 a 0.8 mmol/kg.min, la utilización de la LEU en la síntesis proteica de 1.3 a 1.1 y su oxidación aumentó de 0.3 a 1.2 mmol/kg.min. En un protocolo semejante pero con ILE y sin TRE, los flujos de la LEU no presentaron estos cambios. Al saber que la concentración intracelular de la TRE es mucho mayor que la de la ILE, los resultados se interpretan en el sentido de que la disminución de la disponibilidad intracelular de un AA esencial inhibirá la síntesis de cualquier proteína que lo contiene, lo que podrá resultar en la mayor oxidación de otro AA.

Boden y col. (1990) determinaron el efecto del GON sobre el catabolismo de los AA. Se compararon los resultados de varios protocolos, todos en condiciones de euglucemia con hiperinsulinemia (500 pmol/l), con o sin perfusión de 15 AA, con glucagonemia baja (menor de 30 pmol/l) o alta (70-100 pmol/l). La aminoacidemia sin perfusión de AA era de 1.8 mmol/l, de 16 mmol/l con perfusión de AA y glucagonemia baja, pero de sólo 11 mmol/l con glucagonemia alta. R_a G endógena, que era inhibida por la hiperinsulinemia a un valor de 1.8 mmol/kg.min se elevó a 11 mmol/kg.min en el protocolo de GON más AA, lo que sugiere que el aumento se debió a la gluconeogénesis a partir de AA. Los autores estiman que, con alto nivel de GON, el 70 al 100% de los AA perfundidos fueron convertidos a G.

En algunos trabajos se combinó la administración de INS con otras hormonas. Así, Capaldo y col. (1992) estudiaron los efectos de la perfusión de INS por la arteria braquial, seguida por la perfusión de ADR por la misma vía 90 min después. La dosis de las dos hormonas fueron calculadas de manera a no afectar sus niveles sistémicos. En la vena del antebrazo sus concentraciones aumentaron de 80 a 500 pmol/l en caso de la INS y de 200 a 1400 pmol/l en caso de la ADR. R_a G aumentó de 4.5 a 24 mmol/kg antebrazo.min durante la perfusión de INS y volvió a bajar al nivel basal al agregar la ADR a la perfusión. La INS incrementó R_a L de 1 a 5 mmol/kg antebrazo.min; este incremento fue mucho mayor en presencia de INS más ADR, 17 mmol/kg antebrazo.min. R_a AGL bajó con INS de 1.8 a 1.0 pero subió con INS + ADR a 2.0 mmol/kg antebrazo.min. Los resultados muestran el efecto antagónico de la ADR sobre la facilitación de la captación muscular de la G por la INS y sobre la síntesis de glucógeno. Gran parte del L liberado por el tejido en condiciones de hiperadrenalinemia es sin duda debido a la acción glucogenolítica de la hormona.

Müller y col. (1992), a lo largo de una perfusión continua de somatostatina de 360 min y manteniendo la glucemia a niveles basales, perfundieron durante 30 min en secuencia (a) INS; (b) INS+ADR; (c) nada; (d) ADR. Los periodos (a) y (b) fueron seguidos por 150 min sin perfusión de hormonas. En la Tabla 5.8 se presentan algunos de los resultados.

Tabla 5.8 Variables metabólicas con perfusión de INS, ADR o INS+ADR, bajo somatostatina y euglucemia

Variables ADR	Perfusiones	INS	INS+ADR	Nada ADR	
Insulinemia (pmol/l)		125	125	28	30
Adrenalinemia (pmol/l)		0.4	5.2	0.4	5
Cociente respiratorio		0.83	0.97		0.79
0.85					
Gasto (cal/kg.min)		17	19	17	20
AGLemia (mmol/l)		0.3	0.9		0.8
1.8					
Lactacidemia (mmol/l)		0.8	1.3		0.8
1.4					
R _a G endógena (mmol/kg.min)		2.8	28.2		7.7
37.5					
R _d G (mmol/kg.min)		14	16.5	9.4	11
Oxidación CHO (mmol/kg.min)		10	17.3		5
13.2					
Oxidación LIP (mmol AG/kg.min)		3.6	2.4		4.8
3.7					

Se nota en la Tabla que la ADR sola aumenta más los niveles de AGL, y la producción de G que en combinación con la hiperinsulinemia. En cambio, en exceso de las dos hormonas, el CR, la captación y la oxidación de la G están incrementados. La ADR produce oxidación del glucógeno muscular, como resulta de la mayor tasa de oxidación que de captación de CHO bajo la acción de esta hormona.

Krentz y col. (1996) estimaron el efecto de los niveles fisiológica o patológicamente elevados de ADR (1,200 o 5,000 pmol/l) o NA (5,000 o 15,000 pmol/l) sobre los CC, en condiciones de niveles de AGL mantenidos iguales por perfusión de Intralipid con heparina (1.1 o 1.5 mmol/l). Sólo la ADR a niveles altos incrementó la glucemia y la insulinemia. Las perfusiones de las dosis bajas de catecolaminas elevaron parejo los niveles de CC en el plasma; a las dosis altas, la NA incrementó más la cetonemia. Al mismo tiempo, la NA redujo más el flujo sanguíneo hepático que la ADR en esta última condición de perfusión. Dado que los niveles de AGL eran iguales, resulta que el flujo de AGL que llegaban al hígado bajo perfusión de NA era menor; sin embargo, determinaban una mayor producción hepática de CC. Lo que los autores llaman razón cetótica, es decir la relación entre la cetonemia y

la AGLemia, fue de 0.34 sin ninguna perfusión, 0.3 con perfusión de heparina, 0.37 con ADR y 0.47 con NA. Se concluye que concentraciones patofisiológicas de NA tienen un pronunciado efecto cetogénico.

Wajngot y col. (1990) administraron 15 mg de dexametasona en los dos días previos al experimento, día en el cual, después de determinaciones basales, perfundieron G durante 120 min por vía intravenosa. Bajo la perfusión, en la condición sin dexametasona, la insulinemia aumentó de 60 a 78 pmol/l, R_dG endógena neto disminuyó de 10 a 1.3 mmol/kg.min; la ciclización hepática quedó en 0.7 mmol/kg.min y R_dG en 10 a 11 mmol/kg.min. La dexametasona incrementó la insulinemia basal a 105 y con perfusión de G a 180 pmol/l. R_dG bajo de 10 a 1 mmol/kg.min pero su ciclización aumentó de 0.7 a 2 mmol/kg.min. A pesar de los niveles mucho más altos de insulinemia determinada por la perfusión de G, R_dG quedó en 9.5 mmol/kg.min. Además de demostrar la resistencia, tanto periférica como hepática a la INS, compensada por el incremento de los niveles de la hormona, los datos muestran que la dexametasona induce en el hígado el incremento de la ciclización de la G por activar simultáneamente a la glucocinasa y a la G6Pasa.

Kautzky-Willer y col. (1996) administraron 2 mg de dexametasona al día durante 5 días y aplicaron una prueba de tolerancia a la G intravenosa con muestreo frecuente. La secreción basal de la INS se incrementó de 45 a 100 pmol/l.min y la sensibilidad de la R_dG a la insulinemia bajó en un 30%. La primera fase de secreción de INS aumentó de 236 a 310 pmol/l.min.mg G.dl, y la segunda fase de 630 a 1,100. La extracción hepática de la INS aumentó de 73 a 83%. Todo esto muestra que el tratamiento con glucocorticoides incrementa la secreción de INS, efecto insuficientemente contrarrestado por su mayor captación hepática, y disminuye la sensibilidad periférica al efecto de la hormona.

Tappy y col. (1994a) trataron de determinar si el efecto de los glucocorticoides de reducir la acción de la INS sobre la captación de G está relacionado con la acción lipolítica de dichas hormonas. Para esto utilizaron la condición euglucémica hiperinsulinémica (400 pmol/l) durante 120 min en sujetos tratados o no en los dos días previos, con 8 mg dexametasona por día. En otra ocasión, bajo protocolos iguales, se administró Acipimox (inhibidor de la lipólisis) antes de las determinaciones. Se presenta parte de los resultados de los últimos 60 min de la prueba en la Tabla 5.9.

Tabla 5.9. Efectos de la dexametasona (Dex), con o sin inhibición de la lipólisis sobre la utilización de combustibles en euglucemia e hiperinsulinemia.

Variables	Tratamiento	- Acipimox		+ Acipimox	
		- Dex	+ Dex	- Dex	+ Dex
Dex					

36	R _d G (mmol/kg.min)	32	26	44
22	Oxidación G (mmol/kg.min)	18	13	21
61	(%)	56	50	48
1.0	Oxidación LIP (mmol AG/kg.min)	1.5	2.3	1.2
	Gasto energético (cal/kg.min)	17	17	18.6 18.4

El bloqueo de la lipólisis con Acipimox aumentó tanto la captación como la oxidación de la G (ciclo de Randle). La dexametasona inhibió la R_dG independientemente del valor de la lipólisis, pero redujo la oxidación de la G sólo cuando no estuvo bloqueada la lipólisis (- Acipimox). Un dato no mencionado en la Tabla es que la dexametasona disminuyó el nivel circulante de NA, elevado por la hiperinsulinemia.

Paquot y col. (1995) estudiaron los efectos de la administración de 2 mg de dexametasona, 40 mg de sulfato de efedrina o las dos, durante los dos días previos al experimento, el cual se hizo bajo condiciones postabsortivas con euglucemia e hiperinsulinemia. Se presentan algunos resultados en la Tabla 5.10.

Tabla 5.10. Efecto de un glucocorticoide (dexametasona) de un simpatomimético (efedrina) y de los dos sobre algunas variables metabólicas

Variable	Tratamiento	Control		Dexametasona		Efedrina		Dexametasona+	
		Efedrina		HINS	Basal HINS	Basal HINS	Basal HINS	Basal	
HINS									
5	Glucemia (mmol/l)			5	5	5	5	5	5
550	Insulinemia (pmol/l)			500	45	550	75	575	57
0.1	AGLemia (mmol/l)			0.05	0.6	0.07	0.8	0.04	0.8
	R _a G endógena (mmol/kg.min)			0			2		0

4				
R _d G (mmol/kg.min)	44	11	21	33
22				
Oxidación G (mmol/kg.min)	28	6	13	21
13				
No oxidación G (mmol/kg.min)	16	5	8	12
9				

HINS = hiperinsulinemia

La dexametasona, con o sin efedrina, aumentó en la condición hiperinsulinémica la AGLemia, la producción de G y redujó la utilización de G. La efedrina sola tuvo efectos semejantes, en general menos pronunciados. El hecho de que la combinación de los dos tratamientos no cambia los valores del efecto de la dexametasona sugiere que los glucocorticoides y los agentes simpatomiméticos actúan bloqueando las acciones de la INS en sitios semejantes.

5.8 Conclusiones

La ingestión determina el aumento del gasto energético (CEI), aumento diferente cuantitativamente en función de la prevalencia de uno u otro de los macronutrientes (PRO > CHO > LIP). El CEI tiene una fase facultativa inicial, no dependiente de los gastos energéticos debidos a la absorción, la digestión y la puesta en reserva, que podría estar determinada por la fase cefálica de la secreción de INS y de la activación del sistema nervioso simpático.

La síntesis del glucógeno hepático a partir de la G absorbida se hace por dos vías: la directa a partir de la misma molécula de G y la indirecta, por vía gluconeogénica, a partir de piruvato y/o L que se originan por glucólisis intra y/o extrahepática.

Los quilomicrones resultantes de la absorción de los AG de cadena larga pueden ser fuentes de AGL por la acción de la LPL adiposa o de AG captados directamente por otros tejidos (músculos), a partir de las mismas lipoproteínas circulantes. El exceso de AG circulantes después de la toma de un alimento rico en LIP pueden determinar cierta resistencia hepática a la INS.

La ingestión de un alimento rico en PRO aumenta la síntesis proteica y disminuye la proteólisis, pero también aumenta la oxidación de AA.