

Revisión abreviada de la Respuesta Bioquímica Metabólica al Ayuno

Brief view of the Biochemical-Metabolic Response to starving

Robinson Cruz

Licenciado en Nutrición. Especialista en Nutrición Clínica y Bioquímica Aplicada a la Nutrición. Magister en Salud Pública. Director IIDENUT

E-mail: robinson.cruz@iidenut.org

Capacidades adquiridas: Al finalizar el artículo, los lectores podrán:

- Explicar los cambios hormonales que originan las adaptaciones orgánicas para uso de macronutrientes durante el ayuno.
- Explicar los procesos adaptativos desarrollados en el cuerpo para utilizar fuentes energéticas alternativas a la glucosa.
- Explicar los procesos involucrados en la eliminación de los desechos producidos por el metabolismo de los sustratos alternativos.

Resumen

La glucosa es el combustible más importante para el organismo. En condiciones de ayuno, las células orgánicas deben adaptarse para obtener energía de otros combustibles naturales como son las grasas y las proteínas. Durante las primeras horas de ayuno, la pérdida neta de proteínas es significativamente alta, evento que no puede ser sostenido por mucho tiempo, puesto que las proteínas realizan diversas funciones vitales, que sin ellas no se podrían realizar. Conforme el ayuno avanza, cesa progresivamente la utilización proteica como fuente de energía y se empieza a utilizar cantidades considerables de grasa. Todos estos procesos generan respuestas diferentes a nivel del músculo esquelético y el tejido adiposo que son importantes revisar, además de los procesos relacionados con la eliminación del nitrógeno de desecho

Palabras Claves: Glicemia, Ayuno, glucólisis, gluconeogénesis, lipólisis, betaoxidación, cetogénesis, proteólisis, desaminación, transaminación, ciclo de cori, ciclo alanina-glucosa, ciclo de la glutamina, ciclo de la urea.

Summary

Glucose is the most important fuel for organism. Under fasting conditions, the organic cells must be adapted to obtain energy from other natural fuels such as fats and proteins. During the first hours of fasting, net protein loss is significantly high, an event that can not be sustained for long, since proteins perform various vital functions without them could not be performed. As fasting progresses, protein utilization for energy ceases gradually and fat begins to be used in a considerable way. All these processes generate different responses at the level of skeletal muscle and adipose tissue which are important to review, in addition to the processes related to the removal of nitrogen

Keywords: Fasting, glycemia, glycolysis, gluconeogenesis, lipolysis, beta-oxidation, ketogenesis, proteolysis, deamination, transamination, Cori cycle, Alanine-glucose cycle, Glutamine cycle, Urea cycle.

1. Generalidades

El combustible más importante del organismo es la glucosa, sin embargo, sus almacenes corporales no son tan abundantes como aquellos correspondientes a proteínas y lípidos. Es tanta la importancia metabólica de la glucosa que existen órganos como el encéfalo, la retina y el epitelio germinativo (4), que dependen casi por completo de un suministro constante de este nutriente para poder sobrevivir. Cuando la glicemia cae de manera significativa (por una provisión exógena baja o por una demanda elevada interna) se producen cambios hormonales y bioquímicos de diversa magnitud que tienen como objetivo normalizar lo antes posible los niveles de glucosa en sangre; ¿por qué razón? porque a menor proporción de glucosa circulante mayor la

posibilidad de que los órganos gluco-dependientes se vean afectados de manera permanente por la falta de este combustible.

Los procesos de adaptación del cuerpo frente a una caída de la glicemia presentan una intensidad y duración que se encuentra en relación directa con el tiempo transcurrido en inanición. Las reservas de proteína muscular son degradadas (proteólisis) sistemáticamente con el objetivo de liberar aminoácidos que son convertidos en nueva glucosa (gluconeogénesis) esencial para los órganos gluco-dependientes; mientras que las reservas de grasa son degradadas (lipólisis) con el objetivo de liberar ácidos grasos que son convertidos en cuerpos cetónicos (cetogénesis) útiles para los órganos no gluco-dependientes (Figura 1).

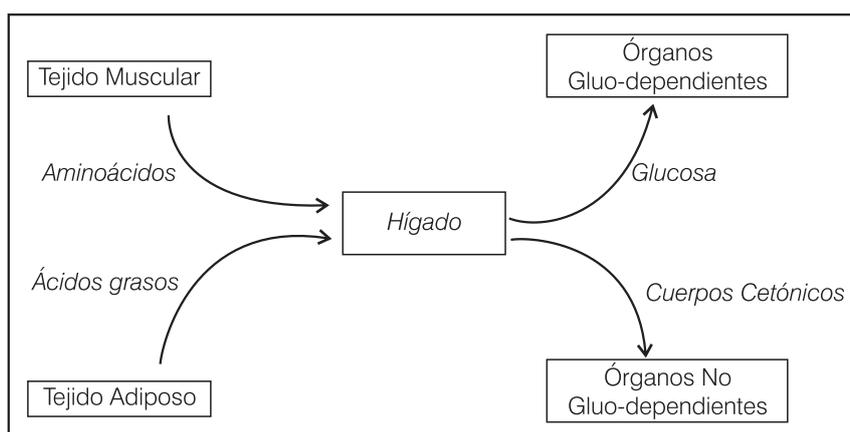


Figura 1. Fuentes alternativas de energía cuando la glicemia disminuye

Un adulto promedio aparentemente sano puede almacenar entre 400-500g de glucógeno entre el hígado (hasta 5-8% de su peso) y los músculos (1-3% de su peso), lo que representa una reserva de entre 1600- 2000 kcal; un 25% de su peso corporal como grasa lo que representa una reserva energética de aproximadamente 160 mil Kcal; y un 15-25% de su peso como proteína muscular que representa unas 30 mil Kcal de almacén (1) (tabla 1). Ahora bien, lo dicho no significa que el ser humano pueda consumir al máximo sus reservas corporales; de hecho, lo único que puede consumir en su totalidad es el glucógeno, seguido del 75% de su reserva

grasa y solo un 25% de su reserva proteica.

Aunque durante la primera semana de ayuno la pérdida de proteína es significativamente mayor a la pérdida de grasa, transcurrido este lapso, el sostén energético se basa casi por completo en lo proporcionado por la grasa. ¿por qué razón el cuerpo deja de oxidar proteínas de manera intensa para pasar luego a oxidar grasa principalmente? Porque busca de alguna manera salvaguardar la integridad funcional del individuo, debido a que parte de esa proteína almacenada está constituida por enzimas.

Tabla 1
Cantidad y disponibilidad de macronutrientes corporales

	Reserva corporal kg	Cantidad disponible kg	Gasto Diario Gr	Duración días
Carbohidrato	0.4	0.4	400	<1
Proteína	11.5	2.3	37	60-65
Grasa	10.0	7.5	139	48-61

Fuente: Waitzberg D, Gama J, Habr A, Faintuch J. Desnutrição. En Linetzky D: Nutrição Enteral e Parenteral na pratica clinica. 1ª Edición. Sao Paulo: Livraria Atheneu Editora (2).

Iniciado el ayuno, y conforme pasan las horas, se produce una caída de los niveles de glucosa e insulina en sangre con la consiguiente elevación del glucagon. Esta última hormona estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis a nivel hepático. Además inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado con lo cual aumenta la cantidad de ácidos grasos libres (necesarios para la cetogénesis) en el torrente circulatorio.

La hipoglucemia también origina la secreción de adrenalina por las glándulas suprarrenales. La adrenalina tiene dos efectos importantes: a) estimula la glucogenólisis con lo cual se liberan grandes cantidades de glucosa al torrente sanguíneo y, b) promueve la lipólisis en las células adiposas con lo que se fomenta una mayor liberación de ácidos grasos libres. Cuantitativamente hablando, la adrenalina pone a disposición del organismo más grasas que carbohidratos como fuente de energía.

Si el ayuno continua, se inicia la secreción de cortisol y hormona de crecimiento. El cortisol aumenta la actividad de todas las enzimas necesarias para convertir los aminoácidos en glucosa en el hepatocito, y provoca la

movilización de aminoácidos desde los tejidos extrahepáticos, sobre todo desde el músculo, con lo cual se aumenta la disponibilidad de sustrato para la gluconeogénesis. La hormona de crecimiento, por otro lado, estimula la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo para ser usados como fuentes de energía. A la vez, disminuye la utilización de glucosa como fuente de energía porque estimula su conversión en glucógeno con lo cual las células se saturan rápidamente y no absorben más glucosa. Esto genera un aumento de la glicemia y de la insulinemia, pero también disminuye la sensibilidad a la insulina.

Las adaptaciones citadas describen dos escenarios diferentes: una fase temprana del ayuno (primera semana) y una fase tardía (mayor a 7 días); la primera fase es básicamente gluconeogénica, mientras que la segunda fase es eminentemente cetogénica (tabla 2). Cabe mencionar, que este cambio en la matriz energética se produce siempre y cuando la única forma de injuria será el ayuno; en injurias con componente inflamatorio, la proteólisis muscular con fines gluconeogénicos se produce de principio a fin de la injuria, siendo la cetogénesis escasa.

Tabla 2
Adaptaciones orgánicas durante el ayuno

Aspecto	Fase gluconeogénica	Fase cetogénica
Duración	< 7 días	> 7 días
Lipólisis	Ligera	Intensa
Proteólisis	Intensa (62.5 a 75 g/d)	Ligera (3-4 g/d)
Gluconeogénesis	Intensa	Ligera
Cetogénesis	Ligera	Intensa

2. Cambios Bioquímicos Asociados con los carbohidratos

2.1. Glucogenolisis

El glucógeno es un polisacárido ubicado en el citoplasma de las células y se encuentra formado por cientos de unidades de glucosa distribuidas sistemáticamente como las hojas en las ramas de un árbol. Cuando la glicemia baja, sube el nivel plasmático de glucagon que a su vez estimula la síntesis de AMPc en el citoplasma celular; este AMPc estimula la acción de la enzima glucógeno fosforilasa que se encarga de liberar unidades de glucosa, retirándolas del glucogénos como quién arranca las hojas de la rama de un árbol.

Cuando la Insulina sube, el glucógeno disminuye y la glucógeno fosforilasa se inactiva.

2.2 Glucólisis

La glucólisis consiste de un conjunto de reacción que tienen lugar en el citoplasma y que en conjunto se encargan de oxidar (convertir) la glucosa en piruvato. La glucosa fosfato liberada desde los almacenes de glucógeno es convertida sucesivamente en fructuosa fosfato, gliceraldehido, varias formas de fosfoglicerato, fosfoenolpiruvato y finalmente, piruvato. Conviene señalar que existen tres reacciones que son irreversibles en la mayoría de células, pero que se vuelven reversibles en las células gluconeogénicas (figura 2).

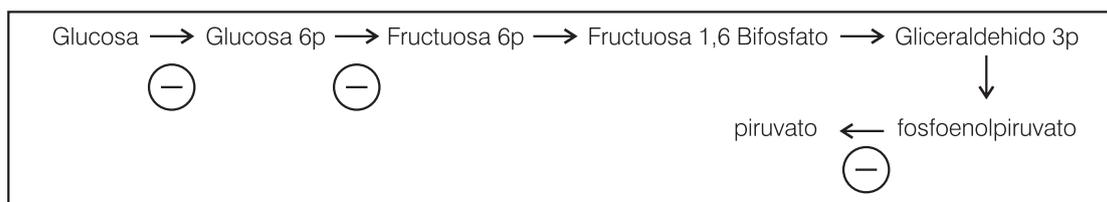


Figura 2. Esquema abreviado de la glucólisis señalando con un signo negativo las reacciones que son normalmente irreversibles.

2.3 Gluconeogénesis

La gluconeogénesis consiste en la producción de glucosa a partir de tres sustratos específicos: aminoácidos, glicerol y lactato. La gluconeogénesis solo se lleva a cabo en hígado, riñón e intestino delgado.

Bajo condiciones normales el piruvato producido en la glucólisis ingresa a la mitocondria donde se convierte en Acetil CoA (compuesto inicial del ciclo de Krebs). En el ayuno, la movilización de grasa desde los adipocitos hacia los hepatocitos incrementa, en estos últimos, los niveles mitocondriales de Acetil CoA; también se incrementan los niveles mitocondriales de piruvato a consecuencia de la llegada de lactato y alanina proveniente del músculo y que en el hepatocito se convierte en piruvato.

El exceso de piruvato deja de convertirse en

Acetil CoA y empieza a convertirse en Oxaloacetato. El incremento de oxaloacetato genera la acumulación de malato, que sale de la mitocondria junto con una dotación importante de oxaloacetato. En el citoplasma, ambos compuestos se convierten en fosfoenolpiruvato que bajo condiciones normales debería ser convertido en piruvato; sin embargo, durante el ayuno la elevación del glucagon inhiere la acción de la enzima piruvato cinasa que cataliza la formación de piruvato a partir de fosfoenolpiruvato; el fosfoenolpiruvato sigue entonces su camino hacia glucosa.

El glicerol proveniente de la lipólisis, ingresa al sistema por la vía del gliceráldehido. Los aminoácidos provenientes de la proteólisis muscular ingresan al sistema manteniendo constantes los niveles de los intermediarios del ciclo de Krebs (cetoglutarato, succinato, fumarato) (figura 3).

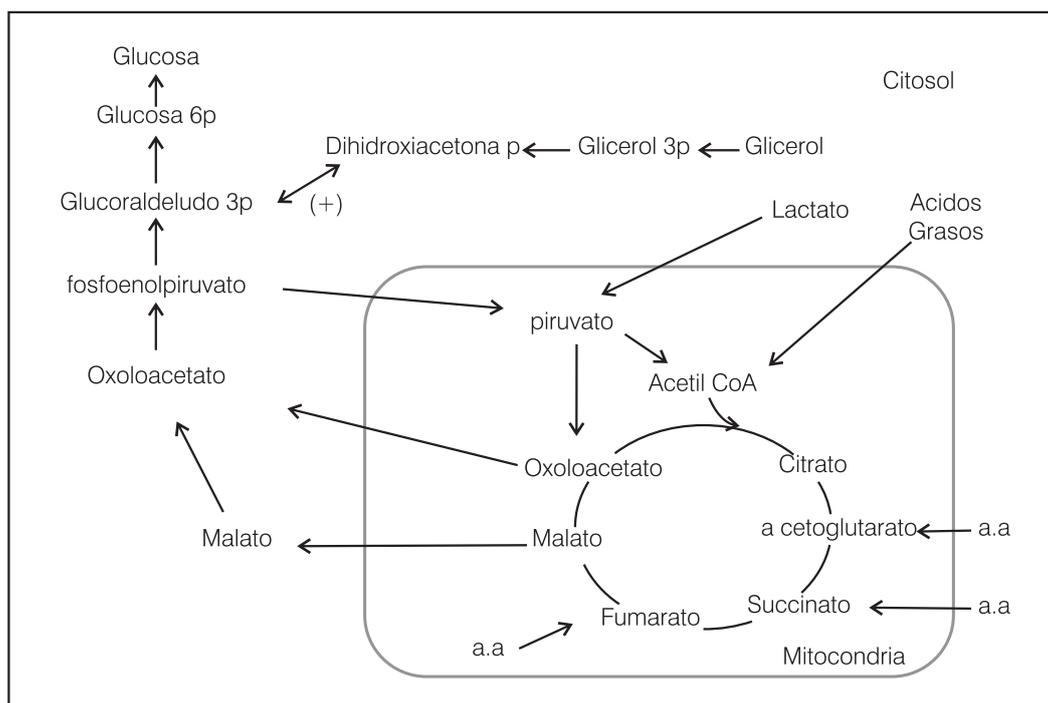


Figura 3. Gluconeogénesis

3. Cambios Bioquímicos Asociados con las grasas

3.1 Lipólisis

La lipólisis es el proceso por el cual se produce la degradación de un triglicérido en sus 4 constituyentes: un glicerol y tres ácidos grasos. Se lleva a cabo en los adipocitos por estímulo de la adrenalina. Esta hormona activa el receptor beta-adrenergico que se encuentra en la membrana celular adipocítica. El receptor activado desencadena una serie de señales que llevan a la formación de AMPc en el citoplasma; varias reacciones adicionales y posteriores culminan con la activación de una lipasa llamada Hormono Sensible; esta le quita en dos reacciones sucesivas dos ácidos grasos a cada triglicérido produciendo dos ácidos grasos libres y un monoglicérido. Este monoglicérido es degradado a glicerol y ácido graso libre por una lipasa monoglicérido. Los productos de la lipólisis son vertidos al torrente sanguíneo para dirigirse al hígado y continuar con el proceso metabólico.

3.2 Oxidación de ácidos grasos

El destino final de los ácidos grasos

provenientes del tejido adiposo es la mitocondria, sin embargo, es necesario hacer algunas precisiones: los ácidos grasos saturados de cadena corta y mediana ingresan directamente a la mitocondria y dentro son activados; los ácidos grasos saturados de cadena larga deben ser activados antes de ingresar a la mitocondria e ingresan a ella por un transporte mediado por carnitina; los ácidos grasos saturados e insaturados de cadenas mayores a 18 carbonos sufren una metabolización previa en el peroxisoma hepático hasta generar ácidos grasos de 8 a 12 carbonos que ingresan libremente a la mitocondria.

La Activación del ácido graso consiste en la adición de un enlace de alta energía y un grupo funcional CoA (de ácido graso libre pasan a ser Acil CoA) (figura 4). El Acil CoA, recién formado, atraviesa libremente la membrana externa de la mitocondria y gracias a reacciones sucesivas de tres enzimas dependientes de carnitina (la carnitina palmitoil transferasa I y II y la carnitina-acilcarnitina translocasa) ingresa al interior de la mitocondria para proseguir con el proceso de oxidación.

La oxidación de ácidos grasos o Beta Oxidación

4. Cambios Bioquímicos asociados con las proteínas

4.1 Proteólisis

La proteólisis es el proceso por el cual las proteínas son degradadas hasta aminoácidos. Existen tres sistemas de encargados de la proteólisis celular, dos citoplasmáticos: el sistema ubiquitina-proteosoma que es el más importante de todos y el sistema de las lisosimas y uno mitocondrial específico para proteínas ubicadas dentro de la mitocondria. Durante el

ayuno, aunque se conoce poco todavía del mecanismo, se estimula la acción del sistema ubiquitina-proteosoma. Con la re-introducción del alimento, este sistema se inhibe progresivamente.

4.2 Transaminación y Desaminación

Para que los aminoácidos liberados puedan ser empleados apropiadamente debe ser sometidos a reacción de transaminación (transferencia de grupo amino) y desaminación (pérdida del grupo amino) (figura 6)

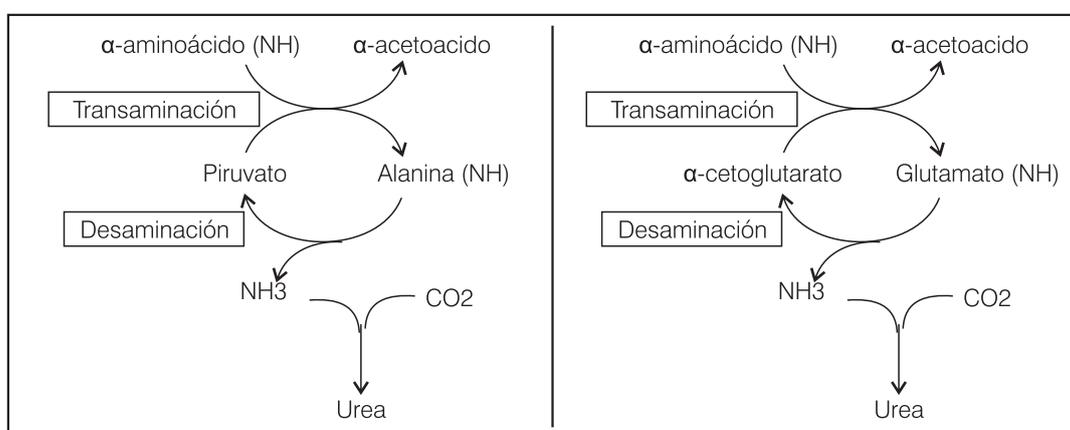


Figura 6. Reacciones de transaminación y desaminación

5. Ciclos Metabólicos de importancia clínica durante el ayuno

5.1 Ciclo de Cori

El músculo es incapaz de liberar glucosa al torrente sanguíneo, por esa razón, durante el ayuno, el piruvato es transformado en lactato. Este lactato abandona la célula, alcanza el torrente sanguíneo y llega al hígado donde es reconvertido a piruvato y luego a glucosa que es liberada al torrente sanguíneo para su uso por tejidos extra hepáticos. Aunque este proceso contribuye a aumentar la disponibilidad de glucosa, no puede ser sostenido por mucho tiempo porque la producción de lactato muscular genera solo 2 ATP mientras que la reconversión a glucosa en el hígado demanda 6 ATP lo que en términos calóricos genera un desbalance negativo para el cuerpo (7).

5.2 Ciclo de Alanina-glucosa

Como se dijo el músculo es incapaz de liberar glucosa al torrente sanguíneo. El piruvato formado en el miocito es transamido hacia alanina, la cual abandona la célula alcanza el torrente sanguíneo y llega al hepatocito donde se da el proceso inverso: la alanina es desaminada y origina piruvato. El piruvato sigue su camino hacia glucosa y el grupo amino liberado ingresa al ciclo de la urea para ser convertido en urea.

El ciclo de la alanina es útil por dos razones: una gluconeogénica (la llegada de piruvato al hepatocito para forma glucosa) y una detoxificadora al descargar nitrógeno tóxico que es luego convertido en urea.

5.3 Ciclo de la glutamina

Este ciclo se produce en reacciones sucesivas.

El nitrógeno que no logró ser procesado por el ciclo de la urea es captado por el alfa-cetoglutarato hepático para generar glutamato; este glutamato capta un grupo amino más, generándose glutamina. Esta glutamina sale del hígado y se dirige hacia el riñón donde es desaminada hacia glutamato primero y luego hacia alfa-cetoglutarato. Los dos grupos aminos liberados son expulsados del cuerpo a través de la orina.

El alfa-cetoglutarato resultante puede salir al torrente sanguíneo para retomar nuevamente el ciclo o después de 30 días de ayuno ingresar al ciclo de Krebs de las células renales y ser convertido en nueva glucosa.

5.4 El ciclo de la urea

Como se apuntó líneas arriba, la glutaminasa renal convierte el exceso de glutamina proveniente del hígado en glutamato y amoníaco que es excretado por la orina. Sin embargo, esa solo es una pequeña proporción de los casi 16.5g de nitrógeno que una persona en condiciones normales excreta diariamente. La mayor parte del nitrógeno se excreta como

urea, que es sintetizada en el hígado de manera compartida entre la matriz mitocondrial y el citosol del hepatocito. Estas reacciones son conocidas como ciclo de la urea o ciclo de Krebs-Henseleit.

La síntesis de un mol de urea requiere tres moles de ATP, un mol de amoníaco y otro de biotinil-CO₂ así como nitrógeno del amino alfa del aspartato. Cinco enzimas catalizan la reacción. De los seis aminoácidos participantes el N-acetilglutamato funciona únicamente como activador enzimático. El resto sirven como transportadores de átomos que finalmente se convierten en urea. La biosíntesis de la urea es un proceso cíclico en el cual se conserva ornitina, citrulina y arginina pero se pierde ion amonio, CO₂, ATP y aspartato.

*Recibido el 22 de Mayo del 2014.
Aceptado para Publicación el 22 de Junio del 2014.*

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Blackburn GL and Bothe A Jr: Assesment of malnutrition in cancer patients. *Can bull* 1978; 30:90-3
2. Waitzberg D, Gama J, Habr A, Faintuch J. Desnutrição. En Linetzky D: Nutrição Enteral e Parenteral na pratica clinica. 1ª Edición. Sao Paulo: Livraria Atheneu Editora.
3. Traber P. Hepatic Metabolism. En Kelley W: Text book of Internal Medicine. 2ª Edición. Philadelphia: JB. Lippincott Company.
4. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 8ª Edición. México: Interamericana Mc Graw-Hill
5. Cahill, G. F., Jr. Starvation in man. *N. Engl. J. Med.* 282:668, 1970.
6. Alberts B, Jonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Biología Molecular de la Célula. 4a Edición. Barcelona: Ediciones Omega. 2004.
7. Mayes P. Gluconeogénesis y control de la glucosa sanguínea. En: Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V: Bioquímica de Harper. 13ª Edición. México: Editorial el Manual Moderno.
8. Rodwell V. Catabolismo de proteínas y del nitrógeno de aminoácidos. En: Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V: Bioquímica de Harper. 13ª Edición. México: Editorial el Manual Moderno.
9. Alexander W. New data on enteral feeding selected nutrients, microbial translocation, and postsurgical sepsis. *J Crit Care Nutrition* 1994;2:14-19.

Correspondencia:

Robinson Cruz
Telefono: 221 5143
e-mail: robinson.cruz@iidenut.org