

Metabolismo de carbohidratos complejos

Metabolismo de cofactores y vitaminas

Metabolismo de ácidos complejos

Metabolismo de nucleótidos

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Metabolismo de carbohidratos

Respiración celular

Metabolismo de los lípidos

Metabolismo de los glúcidos

Metabolismo de los lípidos

Metabolismo de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular

Regulación e integración del organismo

Nutrición

Metabolismo de la energía

Editorial Ciencias Médicas

Metabolismo de otras sustancias

Metabolismo • Nutrición



Metabolismo de cofactores y vitaminas

Metabolismo de nucleótidos



Metabolismo de otros aminoácidos

Metabolismo de aminoácidos

Metabolismo de otras sustancias

Metabolismo
de carbohidratos complejos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Metabo
lipidos co

Metabolismo
de carbohidratos

Respiración celular

Metabolismo de los glúcidos

Metabolismo de los lípidos

Metabolismo de los compuestos nitrogenados
de bajo peso molecular

de aminoácidos

Regulación e integración del organismo

Nutrición

Metabolismo
de los lípidos

Metabolismo
de la energía

Metabolismo
de otras sustancias



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2018

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Cardellá Rosales, Lidia Leonor.

Metabolismo. Nutrición / Lidia Leonor Cardellá Rosales, Rolando Aníbal Hernández Fernández, Gisela María Pita Rodríguez. —La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2018.

318 p.: il., tab.

-

-

Metabolismo, Ciencias Nutricionales

Hernández Fernández, Rolando Aníbal. coaut.

Pita Rodríguez, Gisela María. coaut.

QU 120

Edición: MSc. Judith María Mugica Ruiz

Diseño y maquetación: D.I. José M. Oubiña González

Ilustraciones: Marcos Rubén Ramos Mesa

© Lidia Leonor Cardellá Rosales, Rolando Aníbal Hernández Fernández y
Gisela María Pita Rodríguez, 2018

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2018

ISBN 978-959-313-530-6

ISBN 978-959-313-531-3 (PDF)

ISBN 978-959-313-532-0 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado

La Habana, CP-10400, Cuba

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Teléfono: 7 836 1893

www.ecimed.sld.cu



Metabolismo
de carbohidratos complejos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Metabolismo
de lípidos complejos

Metabolismo
de nucleótidos

Autores principales

Lidia Leonor Cardellá Rosales

Doctora en Ciencias Biológicas. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Investigadora Titular. Profesora Titular, Consultante y de Mérito de la Escuela Latinoamericana de Medicina.

Rolando Aníbal Hernández Fernández

Máster en Educación Médica Superior. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Titular y Consultante del Departamento de Bioquímica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Gisela María Pita Rodríguez

Máster en Salud Ambiental. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora e Investigadora Auxiliar. Profesora Adjunta de la Escuela Latinoamericana de Medicina. Centro de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología.

Autores

Estrella Rubio Bernal

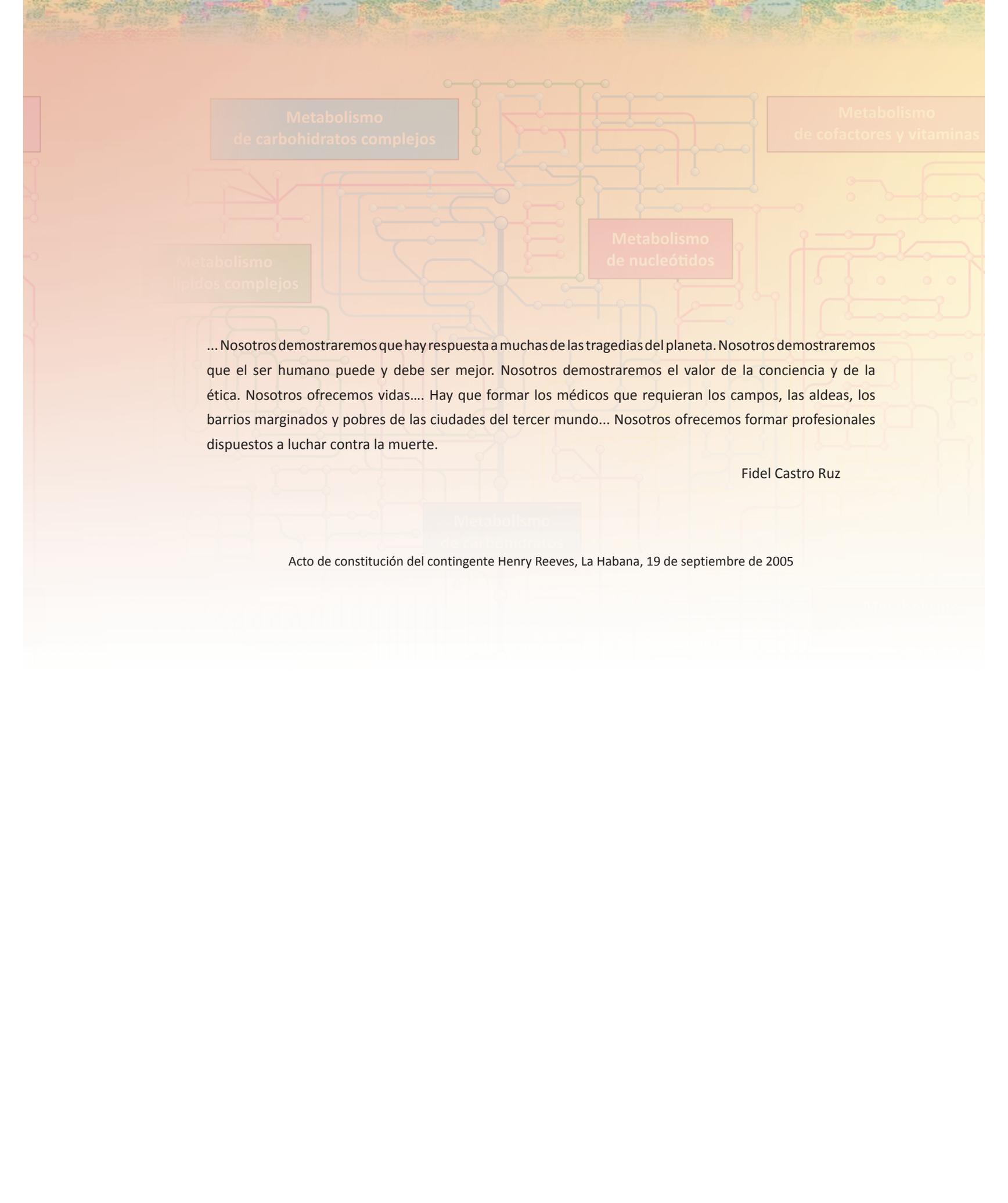
Máster en Ciencias en Bioquímica. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Auxiliar y Consultante de la Facultad Miguel Enríquez, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Ana María Gómez Álvarez

Máster en Nutrición. Especialista de I y II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Auxiliar. Escuela Latinoamericana de Medicina.

Sonia Clapés Hernández

Doctora en Ciencias de la Salud. Ingeniera Química. Profesora Titular. Investigadora Auxiliar. Instituto de Ciencias Básicas y preclínicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.



Metabolismo
de carbohidratos complejos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Metabolismo
de lípidos complejos

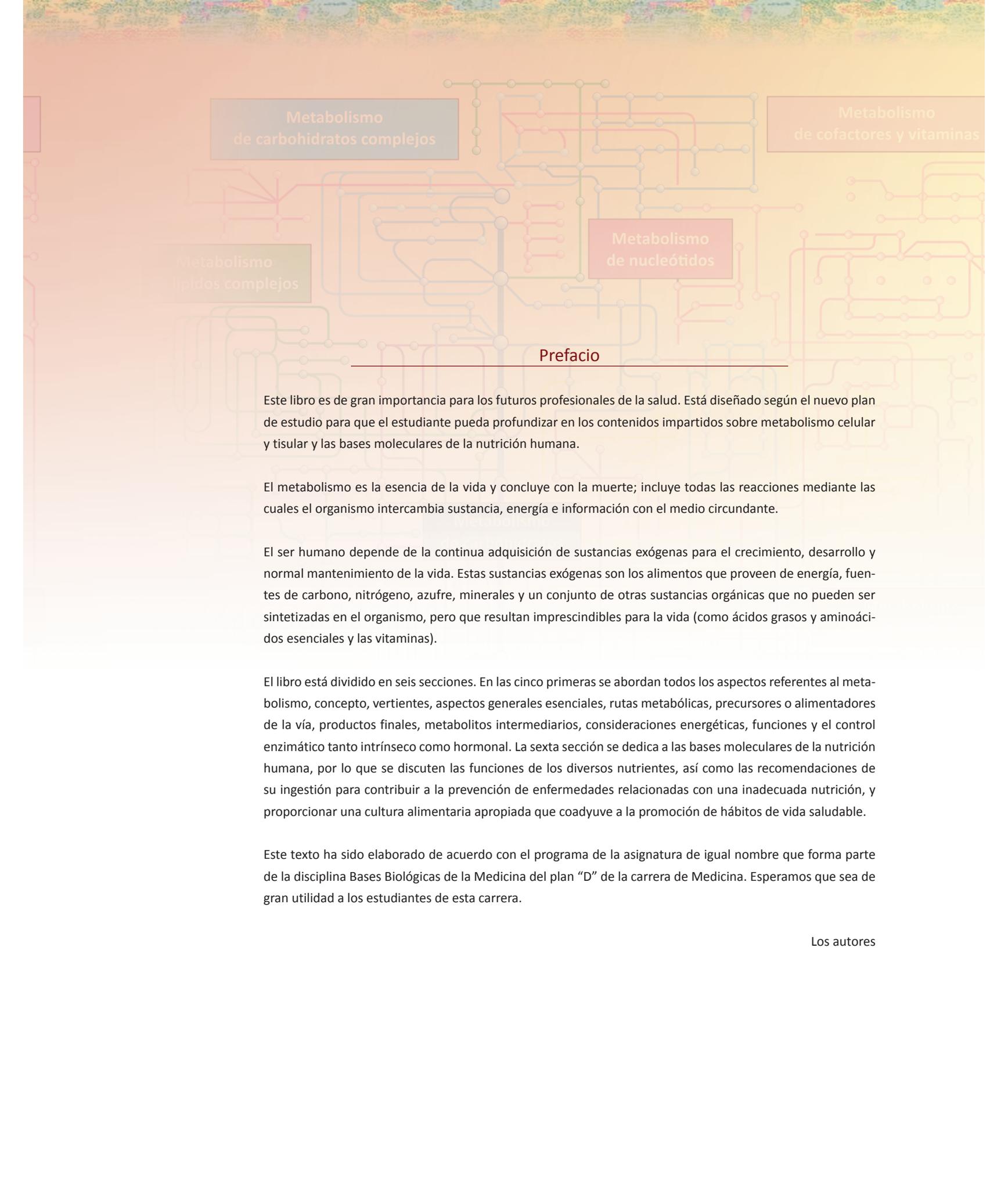
Metabolismo
de nucleótidos

... Nosotros demostraremos que hay respuesta a muchas de las tragedias del planeta. Nosotros demostraremos que el ser humano puede y debe ser mejor. Nosotros demostraremos el valor de la conciencia y de la ética. Nosotros ofrecemos vidas.... Hay que formar los médicos que requieran los campos, las aldeas, los barrios marginados y pobres de las ciudades del tercer mundo... Nosotros ofrecemos formar profesionales dispuestos a luchar contra la muerte.

Fidel Castro Ruz

Metabolismo
de carbohidratos

Acto de constitución del contingente Henry Reeves, La Habana, 19 de septiembre de 2005

A complex network of metabolic pathways is depicted in the background, consisting of numerous interconnected nodes and lines in various colors (red, green, blue, orange). Several rectangular boxes are overlaid on this network, each containing text related to a specific metabolic area. The boxes are: 'Metabolismo de carbohidratos complejos' (top left), 'Metabolismo de cofactores y vitaminas' (top right), 'Metabolismo lípidos complejos' (middle left), and 'Metabolismo de nucleótidos' (middle right). The overall color scheme is warm, with shades of orange, yellow, and red.

Metabolismo de carbohidratos complejos

Metabolismo de cofactores y vitaminas

Metabolismo lípidos complejos

Metabolismo de nucleótidos

Prefacio

Este libro es de gran importancia para los futuros profesionales de la salud. Está diseñado según el nuevo plan de estudio para que el estudiante pueda profundizar en los contenidos impartidos sobre metabolismo celular y tisular y las bases moleculares de la nutrición humana.

El metabolismo es la esencia de la vida y concluye con la muerte; incluye todas las reacciones mediante las cuales el organismo intercambia sustancia, energía e información con el medio circundante.

El ser humano depende de la continua adquisición de sustancias exógenas para el crecimiento, desarrollo y normal mantenimiento de la vida. Estas sustancias exógenas son los alimentos que proveen de energía, fuentes de carbono, nitrógeno, azufre, minerales y un conjunto de otras sustancias orgánicas que no pueden ser sintetizadas en el organismo, pero que resultan imprescindibles para la vida (como ácidos grasos y aminoácidos esenciales y las vitaminas).

El libro está dividido en seis secciones. En las cinco primeras se abordan todos los aspectos referentes al metabolismo, concepto, vertientes, aspectos generales esenciales, rutas metabólicas, precursores o alimentadores de la vía, productos finales, metabolitos intermediarios, consideraciones energéticas, funciones y el control enzimático tanto intrínseco como hormonal. La sexta sección se dedica a las bases moleculares de la nutrición humana, por lo que se discuten las funciones de los diversos nutrientes, así como las recomendaciones de su ingestión para contribuir a la prevención de enfermedades relacionadas con una inadecuada nutrición, y proporcionar una cultura alimentaria apropiada que coadyuve a la promoción de hábitos de vida saludable.

Este texto ha sido elaborado de acuerdo con el programa de la asignatura de igual nombre que forma parte de la disciplina Bases Biológicas de la Medicina del plan "D" de la carrera de Medicina. Esperamos que sea de gran utilidad a los estudiantes de esta carrera.

Los autores

Metabolismo
de carbohidratos complejos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Metabolismo
de lípidos complejos

Metabolismo
de nucleótidos

Contenido

Sección I. Respiración celular

Capítulo 1. Introducción al metabolismo/ 1

- Vertientes del metabolismo/ 1
- Vías metabólicas/ 1
- Ciclo metabólico/ 2
- El ATP como molécula transportadora de energía metabólicamente útil/ 2
- Reacciones de oxidación-reducción en el metabolismo/ 3
- Resumen/ 3
- Ejercicios/ 3

Capítulo 2. Respiración celular: ciclo de Krebs/ 4

- Mitocondria/ 4
 - Lanzadera del glicerol-fosfato/ 5
 - Lanzadera de los ácidos málico-aspárticos/ 5
- Ciclo de Krebs/ 5
 - Reacciones del ciclo de Krebs/ 6
 - Regulación del ciclo de Krebs/ 7
 - Vínculos del ciclo de Krebs con otros procesos metabólicos/ 7
 - Funciones del ciclo de Krebs/ 8
- Resumen/ 8
- Ejercicios/ 9

Capítulo 3. Cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa/ 10

- Cadena transportadora de electrones/ 10
 - Transportadores de electrones de la cadena/ 10
 - Ordenamiento de los transportadores en la cadena/ 11
 - Complejos respiratorios/ 12
 - Regulación de la cadena transportadora de electrones/ 15
- Fosforilación oxidativa/ 15
 - Regulación de la fosforilación oxidativa/ 16
 - Regulación de la respiración celular en su conjunto/ 16
 - Agentes que afectan el proceso de respiración celular/ 16
 - Inhibidores de la fosforilación oxidativa/ 17
 - Desacopladores/ 17
- Resumen/ 17
- Ejercicios/ 18

Capítulo 4. Estrés oxidativo/ 19

Metabolismo de carbohidratos complejos

Concepto de estrés oxidativo/ 19

Especies reactivas del oxígeno/ 20

Fuentes de especies reactivas del oxígeno/ 21

Doble carácter de las especies reactivas del oxígeno/ 22

Antioxidantes de mayor relevancia/ 22

Antioxidantes enzimáticos / 23

Vitaminas antioxidantes/ 25

Daño oxidativo a las biomoléculas/ 25

Daño oxidativo a las proteínas/ 25

Daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico/ 25

Daño a lípidos. Peroxidación lipídica/ 26

La señalización celular dependiente del estado redox celular/ 27

Métodos para evaluar la presencia de especies reactivas del oxígeno y productos de la oxidación a las biomoléculas/ 28

Relación entre estrés oxidativo y enfermedades/ 29

Resumen/ 30

Ejercicios/ 30

Resumen de la sección/ 30

Bibliografía/ 31

Metabolismo de cofactores y vitaminas

Metabolismo de lípidos complejos

Metabolismo de nucleótidos

Sección II. Metabolismo de los glúcidos

Capítulo 5. Incorporación de los monosacáridos a la célula/ 39

Digestión y absorción de los glúcidos de la dieta/ 39

Entrada de la glucosa a los tejidos y su fosforilación inicial/ 40

Resumen/ 42

Ejercicios/ 42

Capítulo 6. Metabolismo del glucógeno/ 43

Glucogénesis/ 43

Regulación de la glucogénesis/ 44

Glucogenólisis/ 45

Regulación de la glucogenólisis/ 46

Resumen/ 47

Ejercicios/ 47

Capítulo 7. Metabolismo de la glucosa/ 48

Glucólisis/ 48

Primera etapa de la glucólisis/ 48

Segunda etapa de la glucólisis/ 49

Balance energético de la glucólisis/ 52

Irreversibilidad de la vía glucolítica/ 52

Regulación de la vía glucolítica/ 52

Gluconeogénesis/ 53

Primer rodeo metabólico/ 53

Segundo rodeo metabólico/ 54

Tercer rodeo metabólico/ 54

Regulación de la gluconeogénesis/ 56

Incorporación de otras hexosas a la vía glucolítica/ 56

Incorporación de la manosa a la vía glucolítica/ 56

Incorporación de la galactosa a la vía glucolítica/ 56
Incorporación de la fructosa a la vía glucolítica/ 57
Ciclo de las pentosas/ 58
Especificidades históricas en el metabolismo de los glúcidos/ 58
Resumen/ 60
Ejercicios/ 61
Resumen de la sección/ 61
Bibliografía/ 62

Metabolismo
de carbohidratos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Metabolismo
de lípidos complejos

Metabolismo
de nucleótidos

Sección III. Metabolismo de los lípidos

Capítulo 8. Digestión y absorción de los lípidos dietéticos y su transporte sanguíneo/ 69

Digestión de los lípidos de la dieta/ 69
Digestión de los triacilglicerol/ 69
Digestión de los fosfátidos de glicerina/ 70
Digestión de los ésteres de colesterol/ 70
Regulación de la digestión de los lípidos de la dieta/ 70
Absorción de los lípidos dietéticos/ 70
Transporte de los lípidos en la sangre/ 71
Clasificación de las lipoproteínas/ 72
Las apoproteínas/ 72
Sistemas enzimáticos/ 72
Metabolismo de las lipoproteínas/ 73
Metabolismo de los quilomicrones/ 73
Metabolismo de las lipoproteínas VLDL y de las IDL/ 74
Metabolismo de las lipoproteínas LDL/ 74
Metabolismo de las HDL/ 75
Resumen/ 76
Ejercicios/ 77

Capítulo 9. Metabolismo de los triacilglicerol y los cuerpos cetónicos/ 78

Metabolismo de los triacilglicerol/ 78
Lipogénesis/ 78
La lipogénesis a partir de compuestos no lipídicos/ 78
Formación del ácido palmítico/ 79
Procesos de alargamiento y desaturación oxidativa y justificación metabólica de la existencia de los ácidos grasos esenciales/ 80
Activación de los precursores/ 81
Formación de los triacilglicerol/ 81
El hígado y el tejido adiposo en la lipogénesis/ 82
Lipólisis/ 82
Oxidación de los ácidos grasos/ 83
Activación de los ácidos grasos/ 83
Mecanismos moleculares en el control del metabolismo de los triacilglicerol/ 85
Control genético/ 86
Algunas hormonas relacionadas con el metabolismo de los triacilglicerol/ 86
Rol de la AMPK en el metabolismo lipídico/ 87
Regulación del contenido lipídico celular/ 87
Metabolismo de los cuerpos cetónicos/ 87
Cetogénesis / 88
Cetólisis/ 88
Regulación del metabolismo de los cuerpos cetónicos/ 88
Otros mecanismos de regulación/ 89

Cetosis/ 89

La acidosis metabólica como complicación frecuente de la cetosis/ 90

**Metabolismo
de carbohidratos comple**

Resumen/ 90

Ejercicios/ 91

**Metabolismo
de cofactores y vitaminas**

Capítulo 10. Metabolismo de los esteroides y de los fosfátidos de glicerina/ 92

Metabolismo de los esteroides/ 92

Captación hepática del colesterol de la dieta/ 92

Colesterol endógeno/ 92

Estilo de vida/ 104

**Metabolismo
de nucleótidos**

Aspectos claves del metabolismo de los fosfátidos de glicerina/ 104

Resumen/ 105

Ejercicios/ 106

Resumen de la sección/ 106

Bibliografía/ 107

**Metabolismo
lípidos complejos**

Sección IV. Metabolismo de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular

Capítulo 11. Incorporación de los aminoácidos provenientes de la dieta y del catabolismo celular/ 115

Digestión de las proteínas de la dieta. Sistema de proteasas digestivas/ 115

Proteólisis intracelular. Sistemas proteolíticos intracelulares/ 116

Sistemas proteolítico lisosomal/ 116

Las calpaínas/ 116

Proteasoma/ 117

Caspasas/ 118

Resumen/ 118

Ejercicios/ 118

Capítulo 12. Metabolismo general de los aminoácidos/ 119

Reacciones generales de los aminoácidos/ 119

Transaminación/ 119

Desaminación/ 121

Transdesaminación/ 121

Descarboxilación/ 122

Síntesis de aminoácidos/ 122

Catabolismo de aminoácidos/ 122

Destino de las cadenas carbonadas/ 123

Resumen/ 123

Ejercicios/ 124

Capítulo 13. Eliminación del amoníaco/ 125

Ciclo del nitrógeno en la naturaleza/ 125

Transporte de amoníaco en la sangre/ 125

Ciclo de la urea/ 125

Reacciones del ciclo de la urea/ 126

Metabolismo de otras biomoléculas nitrogenadas/ 126

Metabolismo de los nucleótidos/ 126

Metabolismo del grupo hemo/ 127

Resumen/ 128

Ejercicios/ 128

Resumen de la sección/ 128

Bibliografía/ 129

Sección V. Regulación e integración del organismo

Metabolismo
de carbohidratos

Capítulo 14. Integración y control del metabolismo/ 135

- Integración del metabolismo/ 135
- Regulación y control/ 137
- Control del metabolismo/ 137
 - Mecanismos de control autónomo/ 138
 - El controlador maestro del metabolismo/ 142
 - Control externo o no autónomo/ 145
- Resumen/ 149
- Ejercicios/ 149

Metabolismo
lípidos complejos

Metabolismo
de nucleótidos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Capítulo 15. Adaptación a situaciones específicas/ 150

- Aspectos conceptuales/ 150
- Ejercicio físico voluntario/ 150
- Ayuno prolongado/ 153
- Obesidad/ 158
- Diabetes mellitus/ 161
- Resumen/ 163
- Ejercicios/ 165
- Resumen de la sección/ 165
- Bibliografía/ 166

Sección VI. Nutrición

Capítulo 16. Las proteínas en la dieta humana/ 173

- Composición proteica corporal/ 173
- Requerimientos proteicos en el ser humano/ 174
- Valor proteico de los alimentos/ 175
- Digestión y absorción de proteína/ 175
- Necesidades de proteína/ 176
- Recambio proteico/ 176
- Método de cómputo o *score*/ 178
- Digestibilidad de las proteínas/ 178
- Estimación de los requerimientos proteicos en niveles seguros/ 178
- Cálculo de los niveles seguros de ingestión de la proteína dietética/ 179
- Valor biológico de las proteínas en la dieta/ 180
- Resumen/ 180
- Ejercicios/ 181

Capítulo 17. Los carbohidratos en la dieta humana/ 182

- Tipos de almidón/ 183
- Fibra dietética/ 184
- Índice glucémico/ 185
- Alteraciones relacionadas con la ingesta glucídica/ 186
 - Intolerancia a la lactosa/ 186
- Absorción y metabolismo de la fructosa/ 187
- Resumen/ 188
- Ejercicios/ 188

Capítulo 18. Los lípidos en la dieta humana/ 189

Metabolismo
de carbohidratos complejos

Tejido adiposo/ 190
Digestión/ 191
Factores asociados a trastornos del metabolismo de los lípidos/ 191
Resumen/ 193
Ejercicios/ 193

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Capítulo 19. Las vitaminas en la dieta humana/ 194

Metabolismo
lípidos complejos

Metabolismo
de nucleótidos

Tiamina (vitamina B₁)/ 195
Propiedades/ 195
Absorción, metabolismo y almacenamiento corporal/ 195
Fuentes alimentarias/ 196
Riboflavina (vitamina B₂)/ 196
Propiedades/ 196
Absorción y metabolismo/ 196
Fuentes alimentarias/ 196
Niacina (ácido nicotínico, nicotinamida, vitamina PP)/ 196
Propiedades/ 197
Absorción y metabolismo/ 197
Biosíntesis de niacina/ 197
Fuentes alimentarias/ 197
Vitamina B6 (piridoxina)/ 197
Absorción y metabolismo/ 198
Fuentes alimentarias/ 198
Folatos y ácido fólico/ 198
Propiedades/ 198
Digestión, absorción, transporte, metabolismo y eliminación/ 199
Fuentes alimentarias/ 200
Vitamina B₁₂ (cobalamina)/ 201
Propiedades/ 201
Digestión, absorción y metabolismo/ 201
Mecanismos de deterioro de la síntesis de ADN en la deficiencia de cobalamina/ 202
Fuentes alimentarias/ 203
Vitamina C (ácido ascórbico)/ 203
Propiedades/ 203
Absorción y metabolismo/ 204
Fuentes alimentarias/ 204
Biotina/ 204
Absorción y metabolismo/ 205
Ácido pantoténico/ 205
Absorción y metabolismo/ 205
Fuentes alimentarias/ 205
Ácido lipoico/ 205
Colina/ 205
Vitamina A (retinol)/ 205
Propiedades/ 205
Absorción, distribución, metabolismo, almacenamiento y eliminación/ 206
Fuentes alimentarias/ 209
Vitamina D/ 209
Propiedades/ 209
Absorción/ 210
Metabolismo hepático y renal de la vitamina D/ 210

Inactivación y excreción de la vitamina D/ 210

Control de la síntesis y degradación de vitamina D/ 211

Fuentes alimentarias/ 211

Almacenamiento/ 211

Vitamina E (tocoferol)/ 211

Absorción y metabolismo/ 212

Fuentes alimentarias/ 212

Vitamina K/ 212

Absorción y metabolismo/ 213

Fuentes alimentarias/ 213

Orientaciones para disminuir la pérdida de vitaminas en los alimentos/ 213

Resumen/ 213

Ejercicios/ 214

Capítulo 20. Los minerales en la dieta humana/ 215

Calcio/ 216

Propiedades y funciones/ 216

Absorción y utilización/ 216

Fuentes alimentarias/ 217

Fósforo/ 217

Absorción, metabolismo y excreción/ 218

Fuentes alimentarias/ 218

Magnesio/ 218

Absorción, metabolismo y excreción/ 219

Fuentes alimentarias/ 219

Hierro/ 219

Propiedades y funciones/ 220

Compartimentos del hierro corporal/ 220

Absorción y utilización/ 221

Fuentes alimentarias/ 227

Yodo/ 227

Propiedades y funciones/ 227

Absorción y metabolismo/ 227

Fuentes alimentarias/ 228

Flúor/ 228

Absorción, metabolismo y excreción/ 229

Fuentes alimentarias/ 229

Cinc/ 229

Absorción y utilización/ 229

Fuentes dietéticas/ 230

Otros elementos traza/ 230

Cobre/ 230

Absorción y metabolismo/ 231

Fuentes alimentarias/ 232

Selenio/ 232

Absorción y metabolismo/ 233

Fuentes alimentarias/ 234

Manganeso/ 234

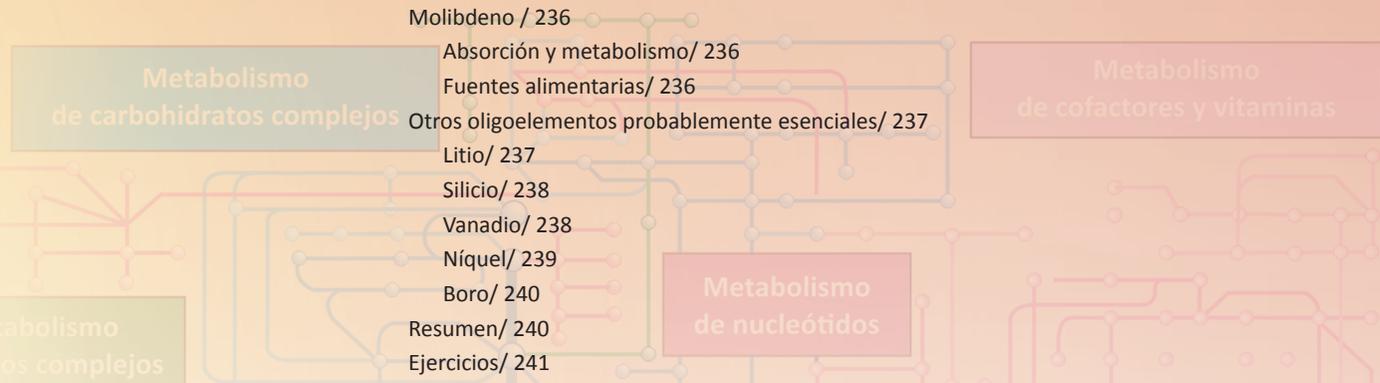
Absorción y metabolismo/ 235

Fuentes alimentarias/ 235

Cromo/ 235

Absorción y metabolismo/ 235

Fuentes alimentarias/ 236



Capítulo 21. Requerimientos moleculares y energéticos / 243

- Calidad nutritiva de los alimentos/ 242
- Metabolismo energético/ 242
 - Métodos para determinar el gasto energético/ 242
 - Unidades de energía/ 243
 - Métodos no calorimétricos/ 244
 - Método de agua doblemente marcada/ 244
 - Técnicas de campo sencillas/ 244
- Requerimientos nutricionales/ 244
- Recomendaciones nutricionales/ 245
- Metabolismo basal/ 245
 - Requerimientos energéticos en la infancia/ 246
 - Requerimientos energéticos en los adultos/ 248
- Clasificación del nivel de actividad física de las poblaciones de acuerdo con sus estilos de vida/ 249
 - Niveles de actividad física extremadamente bajos o altos/ 250
- Regulación del balance energético y de la composición corporal/ 250
- Resumen/ 253
- Ejercicios/ 253

Capítulo 22. Recomendaciones nutricionales/ 255

- Alimentación, nutrición y salud/ 255
- Recomendaciones nutricionales/ 255
- Recomendaciones de vitaminas/ 256
- Recomendaciones de minerales/ 257
- Guías de alimentación para la población cubana mayor de dos años/ 257
 - Cereales y viandas/ 257
 - Vegetales y frutas en la alimentación del ser humano/ 258
 - Carnes, pescado, pollo, huevo y frijoles/ 259
 - Leche y lácteos/ 261
 - Las grasas vegetales/ 261
 - Azúcar y dulces/ 262
- Educación nutricional de la población cubana/ 262
- Guías de alimentación para la embarazada/ 263
 - Procedimiento para la evaluación nutricional de la embarazada/ 264
- Guías de alimentación para los niños cubanos hasta los dos años/ 273
- Resumen/ 273
- Ejercicios/ 275
 - Anexo 1. Recomendaciones para la ingestión adecuada de energía y macronutrientes. Sexo femenino/ 276

Anexo 2. Recomendaciones para la ingestión adecuada de energía y macronutrientes.

Sexo masculino/ 278

Anexo 3. Recomendaciones de aminoácidos esenciales para la población cubana/ 280

Anexo 4. Recomendaciones adecuadas para la ingestión diaria de vitaminas para la población cubana/ 280

Anexo 5. Nivel máximo diario de ingestión tolerable (NMIT) de vitaminas/ 282

Anexo 6. Recomendaciones adecuadas para la ingestión diaria de minerales y elementos traza para la población cubana/ 283

Anexo 7. Nivel máximo diario de ingestión tolerable (NMIT) de minerales y oligoelementos/ 284

Capítulo 23. Desbalances nutricionales/ 284

Malnutrición/ 285

Marasmo/ 285

Kwashiorkor/ 286

Obesidad/ 286

Enfermedades cardiovasculares/ 287

Aterosclerosis/ 288

Hipertensión/ 288

Trastornos lipídicos/ 288

Diabetes mellitus/ 288

Cáncer/ 288

Malnutrición de vitaminas y minerales/ 289

Déficit de vitamina A, xeroftalmía/ 289

Déficit de yodo, hipotiroidismo y cretinismo/ 290

Déficit de hierro, anemia/ 291

Déficit de tiamina, beriberi/ 293

Déficit de riboflavina/ 293

Déficit de piridoxina/ 293

Déficit de niacina, pelagra/ 294

Déficit de vitamina D, raquitismo y osteomalacia/ 294

Déficit de vitamina C o escorbuto/ 294

Déficit de ácido pantoténico/ 295

Déficit de biotina/ 295

Déficit de ácido fólico y cobalamina/ 295

Déficit de vitamina E/ 296

Déficit de calcio/ 297

Déficit de magnesio/ 297

Déficit de cinc/ 297

Déficit de cobre/ 297

Déficit de flúor/ 298

Déficit de selenio/ 298

Déficit de manganeso/ 299

Déficit de cromo/ 299

Déficit de molibdeno/ 299

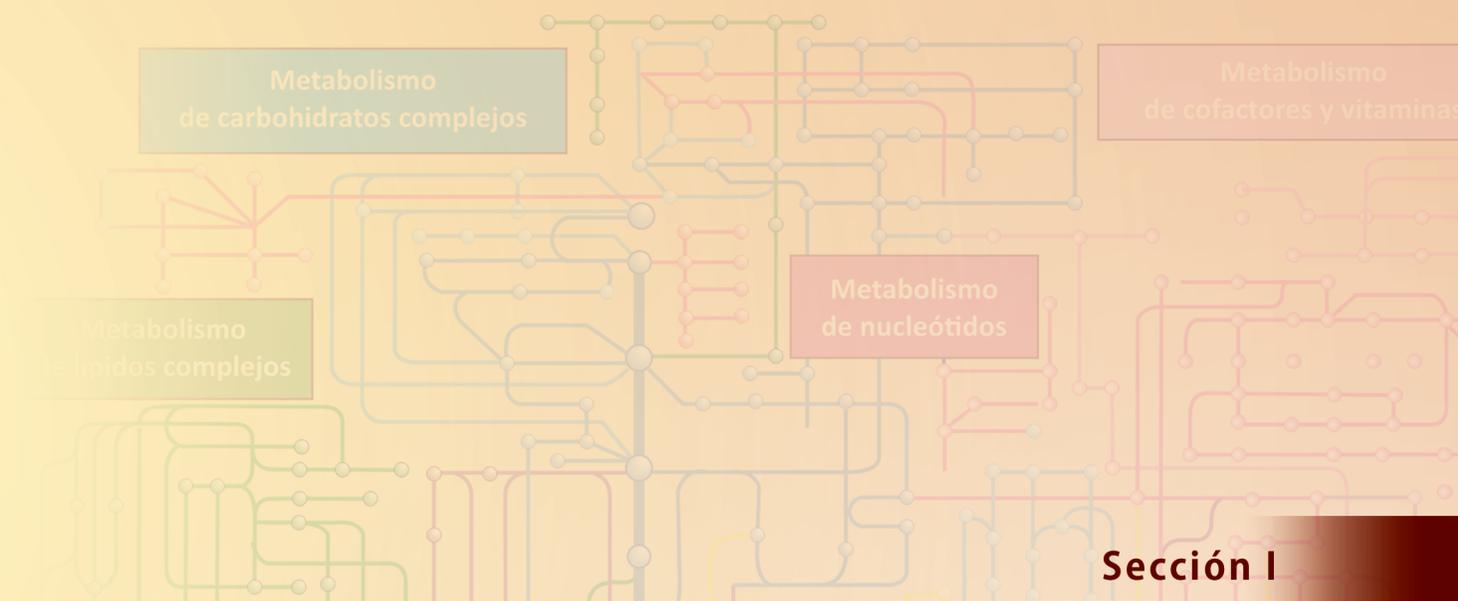
Toxicidades de vitaminas y minerales/ 299

Resumen/ 302

Ejercicios/ 303

Resumen de la sección/ 303

Bibliografía/ 304



Sección I

Respiración celular

Capítulo 1. Introducción al metabolismo

Capítulo 2. Respiración celular: ciclo de Krebs

Capítulo 3. Cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa

Capítulo 4. Estrés oxidativo

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Introducción a la sección

El metabolismo es la esencia de la vida, consiste en el intercambio de sustancias, energía e información con el medio y consta de dos vertientes, anabolismo y catabolismo. La primera comprende las reacciones en las que a partir de moléculas precursoras más simples se forman compuestos más complejos, requiere energía y suele incluir reacciones de reducción. La segunda vertiente, el catabolismo, incluye las reacciones degradativas, que transforman los compuestos más complejos en otros de menor tamaño y complejidad, son procesos exergónicos, que liberan energía, con frecuencia conservada en forma metabólicamente útil y precisan de cofactores oxidados ya que presentan reacciones de oxidación.

La respiración celular es el proceso que aporta la mayor cantidad de energía metabólicamente útil en los organismos aerobios, incluyendo el ser humano. Ocurre en la mitocondria, en la matriz, en la membrana interna y en el espacio intermembranoso de este organelo subcelular.

En el capítulo 1 de esta sección, se aborda la introducción al metabolismo, donde se analizan los aspectos generales esenciales, conceptos básicos, vías metabólicas y sus tipos, precursores o alimentadores de la vía, productos finales, metabolitos intermediarios, acoplamiento energético, así como las funciones generales del metabolismo.

En el capítulo 2, comienza el estudio de la respiración general, su concepto, importancia biológica, las etapas, vínculos entre ellas y la localización celular de cada una. Se trata en detalle la primera etapa del proceso, el ciclo de Krebs, las reacciones que intervienen en esta vía, su regulación y anaplerosis y se analiza su papel central en el metabolismo celular.

Las siguientes etapas de la respiración celular se desarrollan en el capítulo 3: la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa. Allí se revisan los transportadores de hidrógeno y electrones, su inclusión ordenada en los complejos respiratorios; además se detallan los aspectos esenciales involucrados en la formación de energía metabólicamente útil, esto es, la formación del gradiente protónico y la síntesis de ATP, y también se describen los agentes que afectan las distintas etapas de la respiración celular, como los inhibidores de la cadena transportadora de electrones y de la fosforilación oxidativa y los desacopladores que ocasionan la desvinculación entre estas dos últimas etapas de la respiración celular.

El capítulo 4 se dedica al estrés oxidativo. Los procesos que involucran a las especies reaccionantes del oxígeno (EROS) en la producción de efectos desfavorables en los organismos vivos, así como las vías que permiten al ser humano defenderse de tales efectos.



Capítulo 1

Introducción al metabolismo

El metabolismo incluye todas las reacciones mediante las cuales el organismo intercambia sustancia, energía e información con el entorno. Es la esencia de la vida y concluye con la muerte. Consta de dos vertientes: catabolismo y anabolismo.

Las funciones principales del metabolismo son:

- La incorporación de los nutrientes.
- La obtención de energía química necesaria para la vida, a partir de la degradación de los nutrientes y otras sustancias que se obtienen, tanto del medio como propias, almacenadas.
- La síntesis de las distintas biomoléculas requeridas para el mantenimiento de sus estructuras propias y la realización de sus funciones.
- La eliminación de sustancias de desecho.

Vertientes del metabolismo

El metabolismo incluye las vertientes de catabolismo y anabolismo. El anabolismo comprende las reacciones en las que a partir de moléculas precursoras más simples se forman compuestos más complejos. Estos procesos son endergónicos, requieren energía, y con frecuencia incluyen reacciones de reducción, por lo que suelen precisar cofactores reducidos. Las reacciones anabólicas se relacionan con las funciones de crecimiento, reproducción y reparación.

El catabolismo comprende las reacciones degradativas que transforman los compuestos más complejos en otros de menor tamaño y complejidad. Estos procesos son exergónicos, es decir, en ellos se libera energía, parte de la cual puede almacenarse en forma metabólicamente útil (como ATP, GTP, NADPH u otro). Requieren cofactores oxidados, pues a menudo presentan reacciones de oxidación (Fig. 1.1).

Aunque ambas vertientes del metabolismo son opuestas, no están aisladas, sino que están estrechamente vinculadas. Así, los productos de los procesos catabólicos suelen ser los precursores de las vías anabólicas; la energía liberada en los primeros es utilizada en las reacciones biosintéticas endergónicas del otro, al igual que los cofactores reducidos que se forman en las reacciones oxidativas del catabolismo se emplean en las reductoras del anabolismo.

En el organismo adulto normal existe un equilibrio entre anabolismo y catabolismo; en los primeros años de la vida se encuentra favorecido el primero, y al final de la vida, el segundo.

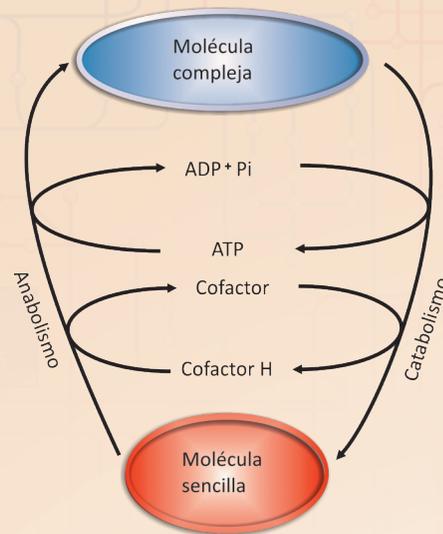


Fig. 1.1. Vertientes del metabolismo.

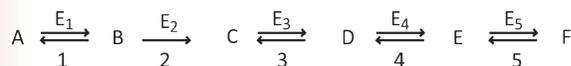
Vías metabólicas

Los procesos metabólicos se organizan en vías o rutas metabólicas. Una ruta metabólica es una secuencia ordenada de reacciones enzimáticamente catalizadas en las que el producto de una se convierte en el sustrato de la siguiente. Las transformaciones que ocurren en cada reacción suelen ser transformaciones pequeñas y simples, de modo que las grandes y complejas transformaciones de la vía completa se lleven a cabo por cambios graduales de cada reacción de la vía.

Las vías metabólicas presentan alguna o varias enzimas con acción reguladora que controlan la intensidad de la vía y que es frecuente se localicen en una de las reacciones iniciales de la ruta metabólica. Cada ruta metabólica consta de uno o más sustratos iniciales o precursores de la vía y uno o más productos finales. Los metabolitos que se encuentran entre ellos se denominan metabolitos intermediarios de la vía.

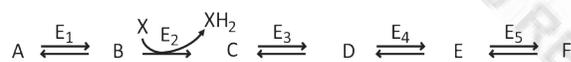
Es frecuente que al menos una de las reacciones de las rutas metabólicas, reacción exergónica, sea irreversible y, por ello, las vías en su conjunto también lo son.

En la secuencia hipotética que se esquematiza seguidamente cada reacción de la vía está enzimáticamente catalizada por las enzimas $E_1, E_2, E_3,$ etc. El sustrato inicial o precursor de la vía es A, en tanto F es el producto final, y B, C, D y E son los metabolitos intermediarios de esa ruta metabólica. La mayoría de las reacciones de la vía serán reversibles, mientras la catalizada por la enzima E_2 es irreversible y E_2 podría ser la enzima reguladora de la vía:



Algunas vías son universales, pues ocurren en la mayoría de los tejidos o en todos, como la degradación de la glucosa (glucólisis); otras se presentan solo en algunos tejidos o células, como la síntesis de urea (ureogénesis), su localización es en el hígado solamente e incluso puede tener una localización subcelular específica, como es el caso de la degradación de los ácidos grasos (β oxidación en la matriz mitocondrial).

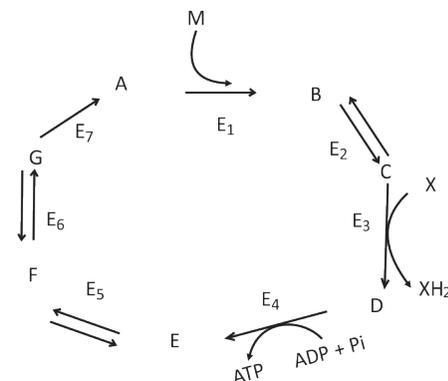
En las vías metabólicas también se deben identificar aquellas reacciones en las que se forma o se consume ATP, así como las reacciones en las que intervienen cofactores. En la ruta hipotética que se esquematiza a continuación, en la reacción catalizada por E_2 , un cofactor X capta dos átomos de hidrógeno aportados por el compuesto B, el cofactor se convierte en XH_2 en tanto el metabolito intermediario B se transforma en C. En dicha reacción, X es un agente oxidante, B se oxida al convertirse en C, en tanto X se reduce a XH_2 :



Ciclo metabólico

Cuando en una vía metabólica cada metabolito intermedio resulta producto de la reacción anterior y es sustrato de la siguiente, se le conoce como vía cerrada o ciclo metabólico. Los ciclos cumplen con las mismas características de la vía metabólica abierta. Al sustrato inicial o precursor principal, que aporta la sustancia que se va a transformar en el ciclo, se le denomina alimentador principal del ciclo.

En el ciclo metabólico que se representa seguidamente M sería el alimentador principal del ciclo, las reacciones catalizadas por E_2, E_5 y E_6 serían reversibles y las catalizadas por E_3, E_4 y E_7 serían irreversibles. La E_1 podría ser la enzima reguladora de la vía. En el ciclo se aprecia una reacción de oxidación en la que el cofactor X capta dos átomos de hidrógeno, por tanto, X se reduce y C se oxida al convertirse en D. En la reacción catalizada por la enzima E_4 , se sintetiza un ATP. Por todos los aspectos considerados en este ejemplo, se puede deducir que un ciclo metabólico correspondería a una ruta catabólica:



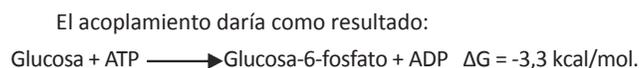
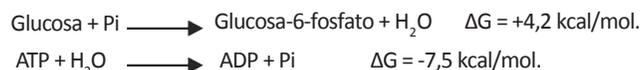
El ATP como molécula transportadora de energía metabólicamente útil

El adenosín trifosfato (ATP) es un compuesto que contiene dos enlaces anhídridos fosfóricos de alto contenido energético que al hidrolizarse liberan gran cantidad de energía, aproximadamente 7,5 kcal/mol (-31 kJ/mol) o el doble, en dependencia de si se hidrolizan uno o dos de esos enlaces. El ATP es además una molécula metastable, es decir, es termodinámicamente inestable pero que no se descompone en ausencia de un catalizador. El contenido energético del ATP es similar al de otros nucleósidos trifosfatados como el GTP; sin embargo, evolutivamente ha sido el ATP el que interviene preferencialmente aportando energía en la mayoría de las reacciones endergónicas. El ATP es la "moneda" de intercambio de energía en la mayoría de las reacciones y esta función es universal para células diferentes.

El ATP posee un elevado potencial de transferencia de grupo fosfato. En realidad, existen otros compuestos que tienen mayor potencial de transferencia de grupos fosfatos como 1,3 bisfosfoglicerato y el fosfato de creatina (49 y 43 kJ/mol, respectivamente); sin embargo, no funcionan como donadores de energía en reacciones endergónicas en las células, aunque sí son importantes ya que de ambos compuestos puede obtenerse ATP a partir de ADP + Pi.

En la mayoría de las ocasiones el ATP no se hidroliza, más bien se acopla con la reacción endergónica y como resultado del acoplamiento se obtiene la energía necesaria, como puede apreciarse en el ejemplo que se presenta a continuación.

La formación de glucosa-6-fosfato es necesaria, pues es el sustrato de varios procesos del metabolismo glucídico; su fosforilación es una reacción endergónica que requiere energía ($\Delta G = +4,2$ kcal/mol). En las células esta reacción se acopla a la hidrólisis de ATP, reacción exergónica con $\Delta G = -7,5$ kcal/mol de la siguiente forma:

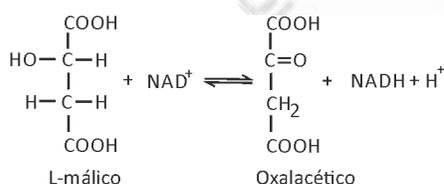


El acoplamiento de reacciones es un evento frecuente en las diferentes vías metabólicas y, además de asegurar la ocurrencia de las reacciones endergónicas, permite que no sea requerimiento la hidrólisis del ATP en cada ocasión y que pueda almacenarse la energía en el propio ATP o en algunas otras moléculas que las cederían en otra ocasión en que fuese requerida.

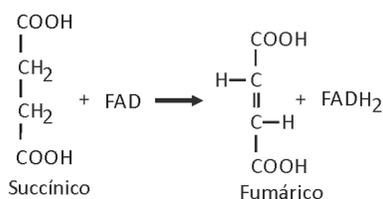
Reacciones de oxidación-reducción en el metabolismo

Como ya se expuso al tratar las reacciones anabólicas y catabólicas, las reacciones del anabolismo con frecuencia incluyen reacciones de reducción mientras que en las del catabolismo suelen estar presentes reacciones de oxidación. En las diferentes vías metabólicas, por tanto, algunas de las transformaciones que ocurren son de tipo redox y casi siempre se llevan a cabo con la participación de los cofactores de oxidación-reducción, los piridín o flavín nucleótidos.

Una de las reacciones del ciclo de Krebs, catalizada por la enzima L malato deshidrogenasa, es una reacción redox, en la que interviene como agente oxidante el cofactor NAD⁺, de este modo se reduce en la reacción, provocando la oxidación del L málico al convertirse en ácido oxalacético:



En la siguiente reacción, también de oxidación-reducción, el cofactor que participa es el FAD, el cual también actúa como agente oxidante, permitiendo la oxidación del ácido succínico al transformarse en ácido fumárico, en tanto él se reduce hasta FADH₂:



En diferentes reacciones del proceso de respiración celular y en muchas otras que se estudiarán en las diferentes vías metabólicas estarán presentes reacciones de este tipo. La energía que se libera en varias reacciones redox queda contenida en los cofactores reducidos, los cuales podrán ser utilizados en reacciones posteriores que permitan su liberación o en reacciones reductoras que precisen directamente de los cofactores reducidos.

El metabolismo está sujeto a complejos mecanismos de regulación que controlan la intensidad de su funcionamiento, lo cual garantiza la adaptación del organismo de acuerdo con las condiciones del entorno mediante activación o depresión de determinadas enzimas reguladoras de las diferentes rutas metabólicas.

Resumen

El metabolismo es la esencia de la vida y concluye con la muerte; incluye todas las reacciones mediante las cuales el organismo intercambia sustancia, energía e información con el medio circundante. El metabolismo consta de dos vertientes: anabolismo y catabolismo.

El anabolismo incluye las reacciones sintéticas, requiere energía y en él están presentes reacciones de reducción. El catabolismo comprende a las reacciones degradativas que liberan energía y en él existen reacciones oxidativas. Ambas vertientes se interrelacionan.

El metabolismo se organiza en vías o rutas metabólicas. Cada vía está formada por una secuencia de reacciones donde el producto de una se convierte en sustrato de la siguiente. Los cambios de cada reacción son simples, y el cambio profundo que se lleva a cabo en la vía completa ocurre por pequeños cambios graduales. Cada ruta metabólica consta de uno o más sustratos iniciales o precursores de la vía y uno o más productos finales. Los metabolitos que se encuentran entre ellos se denominan metabolitos intermediarios de la vía.

Las vías metabólicas presentan, al menos, una enzima reguladora que suele ubicarse en una de las reacciones iniciales de la ruta. Ello garantiza que las vías funcionen de acuerdo con las necesidades del organismo en cada momento.

En varias vías metabólicas se llevan a cabo reacciones de oxidación-reducción con la participación de cofactores piridín o flavín nucleótidos. En muchas ocasiones los cofactores reducidos que se forman en ellas conservan la energía liberada, de la que se puede disponer en reacciones posteriores.

El metabolismo está sujeto a complejos mecanismos de regulación que controlan la intensidad de su funcionamiento, lo que permite la adaptación del organismo a las condiciones cambiantes del medioambiente mediante activación o depresión de determinadas enzimas reguladoras de las diferentes rutas metabólicas.

Ejercicios

1. ¿Qué es el metabolismo y cuáles son sus vertientes?
2. Compare el anabolismo y el catabolismo de acuerdo con el tipo de reacciones que ocurren y las consideraciones energéticas.
3. Esquematice una ruta metabólica abierta, señale enzimas, sustrato iniciador, producto(s) final(es), metabolitos intermediarios y proponga una probable enzima reguladora de la vía.
4. ¿Cuándo una vía constituye un ciclo metabólico? Ejemplifique con una vía hipotética.
5. Fundamente las razones que hacen del ATP la molécula que funciona como transferidora de energía.
6. ¿En qué consiste el acoplamiento energético entre reacciones?
7. ¿Cuándo una reacción es redox? Ponga ejemplos de reacciones en las que intervengan cofactores reducidos.

Capítulo 2

Respiración celular: ciclo de Krebs

La respiración celular es el proceso mediante el cual el grupo acetilo del acetil-CoA se degrada, consumiendo oxígeno, hasta $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ y liberando energía, parte importante de la cual se almacena en moléculas de ATP. Es el proceso que aporta la mayor cantidad de ATP en los organismos aerobios incluyendo el ser humano. El acetil-CoA proviene del catabolismo de los principales nutrientes como puede apreciarse en la figura 2. 1.

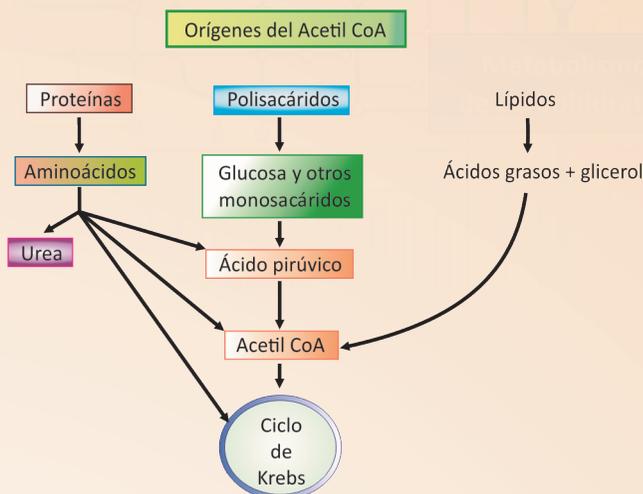


Fig. 2.1. Orígenes del acetil-CoA.

La degradación de los diferentes polisacáridos exógenos o almacenados en el organismo los convierte en monosacáridos, principalmente glucosa; estos se degradan hasta piruvato, el que se convierte en acetil-CoA. Los triacilgliceroles (también exógenos y los endógenos almacenados) se convierten en glicerol y ácidos grasos y estos últimos se degradan hasta acetil-CoA. Los aminoácidos provenientes del catabolismo de las proteínas, una vez que pierden su grupo amino, la cadena carbonada restante, pueden convertirse en piruvato y acetil-CoA, o transformarse en alguno de los metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs que se estudiará en este capítulo. De modo que se puede afirmar que el acetil-CoA proviene del catabolismo de los principales nutrientes: glúcidos, lípidos y proteínas.

La respiración celular consta de tres etapas: el ciclo de Krebs, la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa. El ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones se

vinculan mediante los cofactores reducidos que se forman en el ciclo y que constituyen sustratos de la cadena. El vínculo entre la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa es el gradiente protónico que se forma por el funcionamiento de la cadena y se utiliza en la formación del ATP en la fosforilación oxidativa (Fig. 2.2).

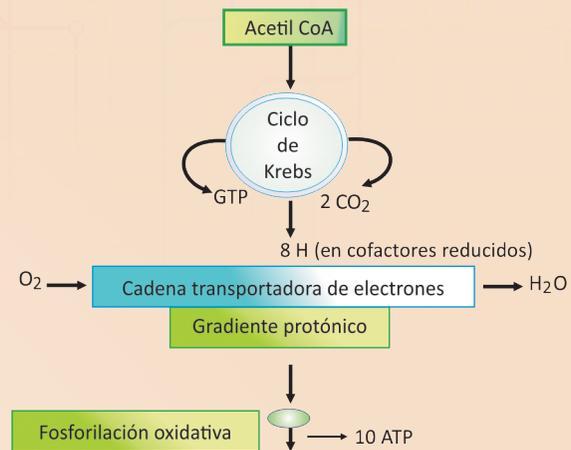
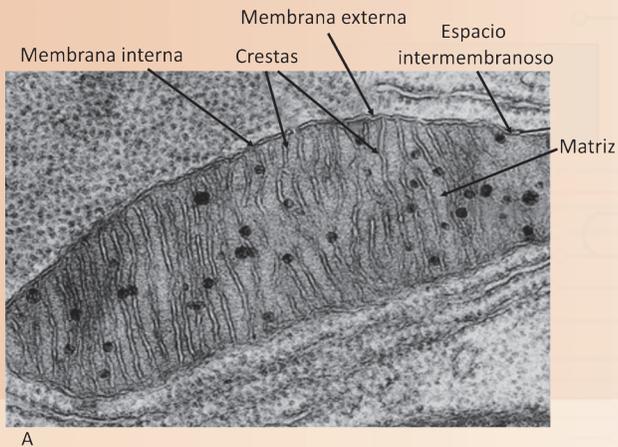


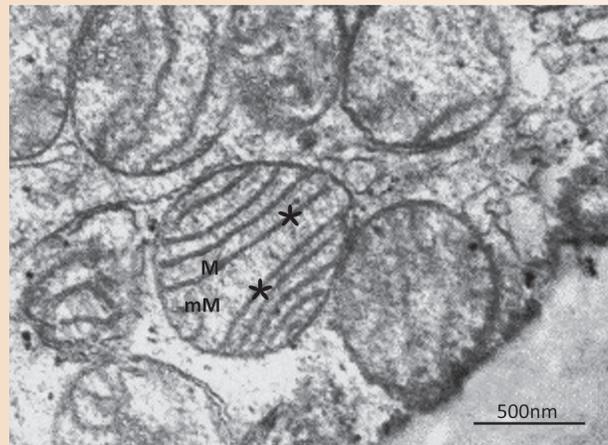
Fig. 2.2. Etapas de la respiración celular.

Mitocondria

Otto Warburg, en 1913, evidenció que las enzimas respiratorias estaban asociadas a las mitocondrias. La mitocondria es un organito membranoso citoplasmático que mide, como promedio, $2 \mu\text{m}$ de largo y $0,5 \mu\text{m}$ de ancho, aunque su tamaño y número varían de acuerdo con el tejido y la actividad celular. Este organito posee dos membranas: la externa, que la recubre, y la interna, que se repliega en su interior y forma las crestas; la matriz se encuentra en el interior de la membrana interna, alrededor de las crestas. La membrana externa es permeable al paso de diversas moléculas pequeñas y a iones, no así la interna, que resulta impermeable a casi todas las moléculas y donde se requiere la existencia de transportadores específicos para el paso de varias sustancias. Entre ambas membranas se halla el espacio intermembranoso, que reviste importancia en el funcionamiento de este organito (Fig. 2.3).



A



B

Fig. 2.3. La mitocondria. A) Partes de una mitocondria. B) Microfotografía electrónica donde se observa en citoplasma de adipocito de grasa para mitocondria (M) con su estructura característica, matriz mitocondrial (mM), crestas en este caso paralelas (*). Foto cortesía de la Dra. Marlene Benchimol-Universidade Santa Úrsula, Río De Janeiro Brasil.

La membrana interna mitocondrial es impermeable a la gran mayoría de las sustancias, de modo que su incorporación al interior de la mitocondria requiere de transportadores específicos. Los ácidos grasos se incorporan mediante las acil transferasas 1 y 2, mediadas por la carnitina. El piruvato por medio del transportador de piruvato con intercambio de OH^- es transportado desde el citosol hasta la matriz mitocondrial. Los cofactores reducidos utilizan dos sistemas transportadores principalmente: lanzadera del glicerol-fosfato y lanzadera del ácido málico-aspártico.

Lanzadera del glicerol-fosfato

Los hidrógenos son transferidos del NADH a la dihidroxiacetona-fosfato, y se convierten por reducción en glicerol-fosfato. El glicerol-fosfato se incorpora a la matriz mediado por una proteína transportadora específica. Una vez en la matriz, ocurre la reacción inversa, pero los hidrógenos quedan incorporados al FADH_2 . El sistema enzimático que interviene en la reacción citoplasmática y mitocondrial recibe el mismo nombre, glicerol-fosfato deshidrogenasa, pero ambos son estructuralmente diferentes. Este

sistema de lanzadera es unidireccional (Fig. 2.4). Es importante constatar que, dado que los equivalentes de reducción son finalmente captados por FAD, la cantidad de ATP que se formará será menor que la que se genera a partir de NADH.

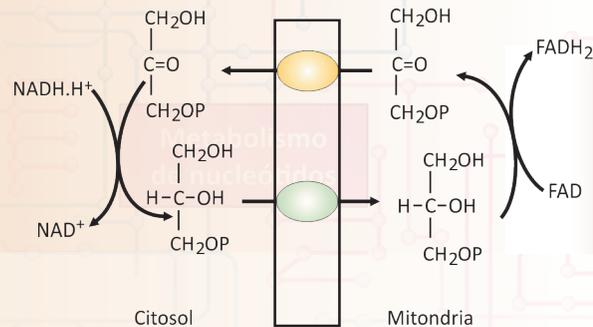


Fig. 2.4. Lanzadera del glicerol-fosfato.

Lanzadera de los ácidos málico-aspárticos

El sistema de la lanzadera de los ácidos málico-aspárticos que existe en los mamíferos consta de dos transportadores de membrana y de cuatro enzimas (Fig. 2.5). Este sistema a diferencia del anterior es bidireccional y depende de la concentración de cofactores reducidos en el citosol y en el interior de las mitocondrias.

En el lado citoplasmático de la membrana, los hidrógenos pasan del NADH al ácido oxalacético y se forma el ácido málico. Este es transportado a través de la membrana, y una vez dentro de la mitocondria, los hidrógenos quedan de nuevo en el NADH. El ácido oxalacético no puede atravesar la membrana ya que no existe transportador para este compuesto; sin embargo, el ácido aspártico sí lo tiene, por lo que el ácido oxalacético y el ácido aspártico se interconvierten reversiblemente por la acción de una transaminasa.

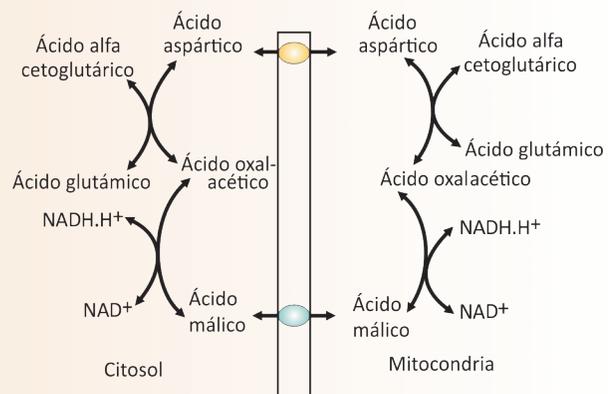


Fig. 2.5. Lanzadera del malato-aspártato.

Ciclo de Krebs

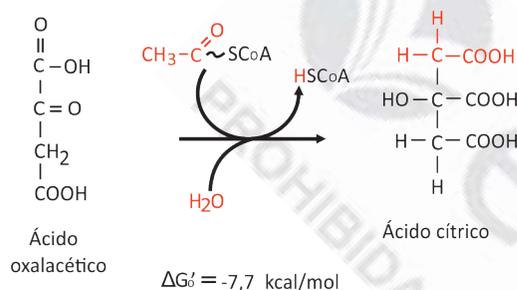
El ciclo de Krebs es un ciclo metabólico mediante el cual el grupo acetilo de la acetil-CoA (su alimentador principal) se degrada oxidativamente, dando como productos finales $2\text{CO}_2 + 3\text{NADH.H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{GTP}$. La energía que se libera en las

reacciones oxidativas se conserva en el GTP y en los cofactores reducidos, los cuales, en un proceso ulterior, aportarán los equivalentes de reducción, permitiendo así que se libere la energía contenida en ellos.

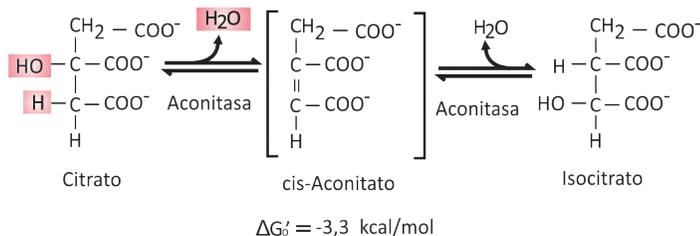
Reacciones del ciclo de Krebs

Se comenzará su estudio a partir de la incorporación del alimentador principal del ciclo, el acetil-CoA, reacción catalizada por la citrato sintasa. Como puede apreciarse seguidamente, el enlace tioéster se hidroliza y libera la energía suficiente para permitir la formación del ácido cítrico.

La unión del ácido oxalacético al citrato sintasa provoca un cambio de conformación que favorece la entrada del acetil-CoA de la que resulta una mayor proximidad entre ambos sustratos, lo que facilita la condensación entre ellos y la formación del citril-CoA. La formación de este metabolito provoca la hidrólisis de este compuesto, se libera la CoA y seguidamente el ácido cítrico:

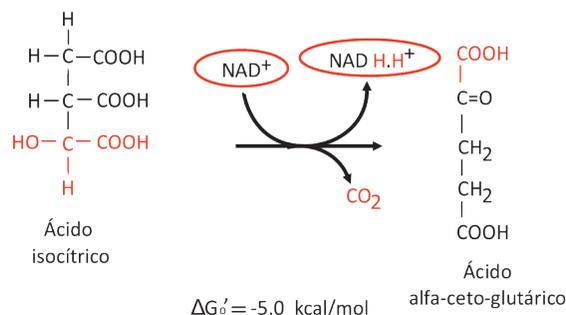


A continuación, el ácido cítrico se transforma, primero en un intermediario el cis aconítico, y al final en su isómero de función, el ácido isocítrico. La importancia de esta reacción es el cambio de un alcohol terciario en el ácido cítrico en uno secundario en el isocítrico:

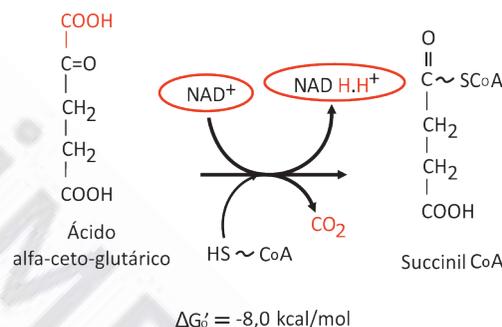


En la reacción siguiente se produce una descarboxilación y deshidrogenación, catalizada por la enzima isocitrato deshidrogenasa, y se forma ácido alfa cetoglutarico. La enzima es dependiente del NAD⁺, a diferencia de otra isocítrico deshidrogenasa citoplasmática, la cual es dependiente del NADP⁺. Primero ocurre la oxidación que transforma el ácido isocítrico en ácido oxalosucínico y luego este se descarboxila. Esta reacción es irreversible,

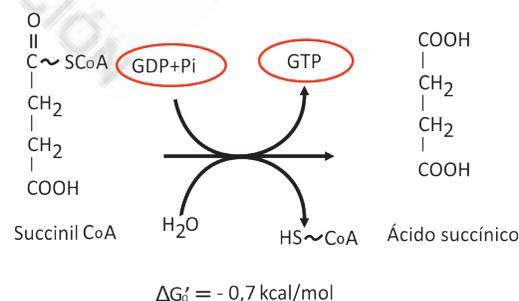
en ella se forma CO₂ y un NADH, esta es la principal enzima reguladora del ciclo como se tratará más adelante en este capítulo:



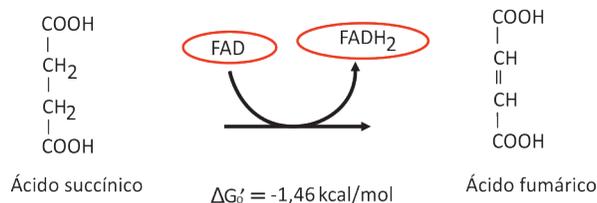
El ácido alfa cetoglutarico, por una reacción de descarboxilación oxidativa –reacción irreversible, que ocurre en varias etapas– se convierte en succinil-CoA. Esta reacción es catalizada por el complejo multienzimático alfa-cetoglutarato deshidrogenasa formado por tres enzimas: piruvato deshidrogenasa, dihidroli-poil transacetilasa y dihidroli-poil deshidrogenasa, y con la participación de cinco cofactores: pirofosfato de tiamina (PPT), ácido lipoico, FAD, NAD⁺ y coenzima A (CoASH). La reacción global se presenta a continuación; en esta reacción se forman los segundos CO₂ y NADH:



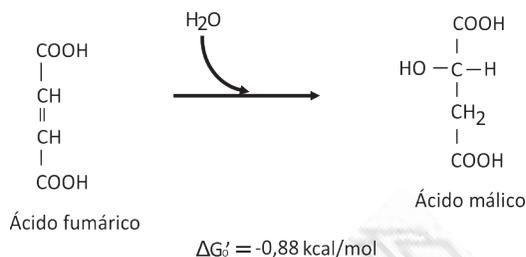
La enzima succinil-CoA sintetasa cataliza la reacción siguiente. La hidrólisis del enlace tioéster del succinil-CoA provee la energía necesaria para la formación de GTP a partir de GDP + Pi, en una reacción de fosforilación a nivel de sustrato:



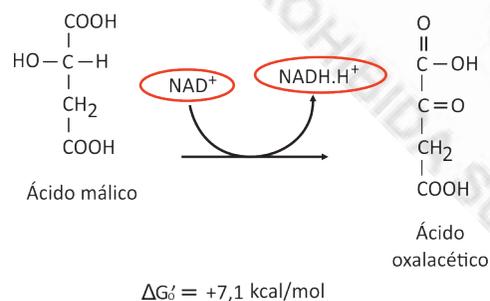
El ácido succínico será deshidrogenado en la próxima reacción por la enzima succinato deshidrogenasa y los hidrógenos son captados por el FAD, formándose como productos: ácido fumárico y FADH₂. Esta enzima no se encuentra en la matriz mitocondrial, sino que forma parte del complejo respiratorio II como se estudiará en el capítulo 3:



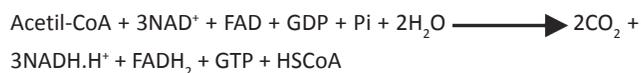
En la reacción siguiente, la enzima fumarasa, una liasa, convierte al ácido fumárico en ácido L-málico, reacción reversible:



Finalmente, el ciclo se cierra por la acción catalítica de la deshidrogenasa del ácido málico, que regenera ácido oxalacético y forma el NADH, último cofactor reducido del ciclo. Esta reacción irreversible se realiza impulsada por la reacción catalizada de citrato sintasa, altamente exergónica:



En el ciclo existen tres reacciones fuertemente exergónicas catalizadas por las enzimas citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa y alfa cetoglutarato deshidrogenasa la cual condiciona que las reacciones del ciclo de Krebs funcionen en el mismo sentido de las agujas del reloj cuando este está activado. La reacción global del ciclo en tales condiciones sería:



El ciclo de Krebs, en sí mismo, es un proceso catabólico, degradativo, con reacciones oxidativas y liberación de energía, parte de ella conservada en un GTP y otra en los cofactores reducidos, los 3 NADH y el FADH₂.

Regulación del ciclo de Krebs

Todas las reacciones del ciclo experimentan alguna regulación, pero son tres de ellas las enzimas reguladoras principales: la

citrato sintasa, la isocitrato deshidrogenasa y la alfa cetoglutarato deshidrogenasa.

Regulación de la citrato sintasa

Esta enzima se regula por la disponibilidad de sus sustratos acetil-CoA y ácido oxalacético. El ácido oxalacético debe estar ocupando el sitio activo de la sintasa para que pueda unirse también el acetil-CoA y ocurra la reacción. La disponibilidad del ácido oxalacético depende de la reacción catalizada por la málico deshidrogenasa y de su formación a partir de piruvato (reacción catalizada por la piruvato carboxilasa que se tratará más adelante). A niveles elevados de NAD⁺ la L-málico deshidrogenasa estará activada y la disponibilidad de ácido oxalacético se incrementará, de igual modo la disponibilidad de piruvato que proviene principalmente de la degradación de la glucosa promueve su formación mediante la acción de la piruvato carboxilasa.

Regulación de la alfa cetoglutarato deshidrogenasa

El complejo multienzimático de alfa cetoglutarato deshidrogenasa se regula por inhibición de sus productos finales succinil-CoA y NADH. El ATP también la inhibe, en tanto que los iones de Ca²⁺ la activan.

Regulación de la isocitrato deshidrogenasa

Esta es la más importante de las enzimas reguladoras del ciclo de Krebs, es el marcapaso del ciclo. Su mecanismo de regulación principal es alostérico. Su efector positivo es el ADP, y el ATP, el negativo. De modo que el nivel energético celular es fundamental en el funcionamiento del ciclo. Un bajo nivel energético, relación ADP/ATP alta, lo activa, en tanto un elevado nivel energético (alta relación ATP/ADP) lo inhibe.

Esta enzima también se regula por la elevada disponibilidad de NAD⁺ (la activa) o de NADH (la inactiva), que es además producto final.

Vínculos del ciclo de Krebs con otros procesos metabólicos

El ciclo de Krebs mantiene importantes vínculos con otras vías del metabolismo glucídico, lipídico y aminoacídico (Fig. 2.6). El ácido málico es un importante precursor de la síntesis de glucosa por el proceso de gluconeogénesis hepático, en tanto que el ácido cítrico es fuente del acetil-CoA citoplasmático necesario para la síntesis de ácidos grasos y colesterol, mientras el succinil-CoA es un precursor en la síntesis del grupo hemo.

Por otra parte, los cetoácidos oxalacético y alfa cetoglutarato se transforman reversiblemente por transaminación en ácido aspártico y ácido glutámico, respectivamente, por lo cual este es un importante vínculo del ciclo con el metabolismo aminoacídico.

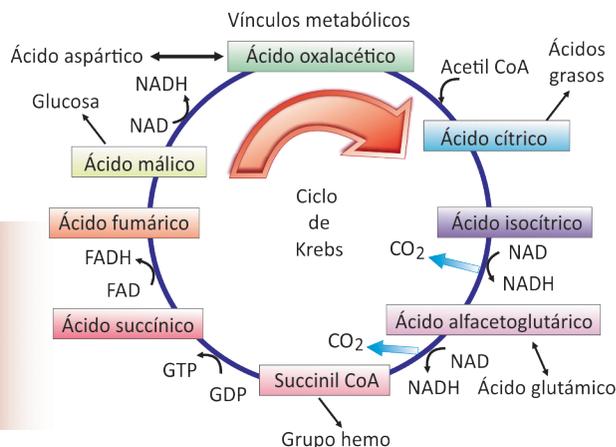
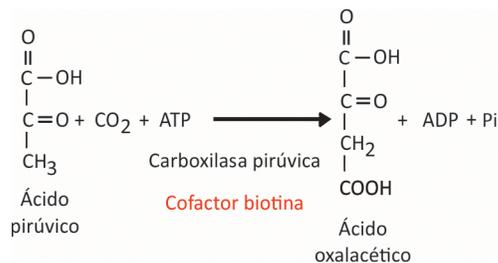


Fig. 2.6. Vínculos del ciclo de Krebs con otros procesos metabólicos.

Como fuera ya planteado, el ciclo en sí mismo es un proceso catabólico, pero mediante estos vínculos, muchos de sus metabolitos intermediarios intervienen en procesos anabólicos, por lo que el ciclo de Krebs es un proceso anfibiólico, es decir, anabólico y catabólico.

A través de todos estos vínculos metabólicos del ciclo, muchos de sus metabolitos intermediarios salen del ciclo y se incorporan a todos esos otros procesos, lo cual podría provocar que el ciclo se deprimiera. Sin embargo, esto no ocurre, ya que existen otras reacciones que aportan metabolitos al ciclo: estas reacciones son conocidas como reacciones anapleróticas o de relleno del ciclo.

Las propias reacciones de transaminación pueden formar ácido oxalacético y alfa cetoglutarato, respectivamente a partir de los aminoácidos aspártico y glutámico. La degradación de las cadenas hidrocarbonadas de distintos aminoácidos forma diversos metabolitos intermediarios del ciclo. A pesar de que todas ellas aportan metabolitos al ciclo, la reacción anaplerótica más importante del ciclo es la catalizada por la piruvato carboxilasa ya que su sustrato, el ácido pirúvico, suele estar disponible a partir de la degradación de la glucosa. En esta reacción participa la biotina, vitamina del complejo B, como cofactor. Dado que en la reacción se forma un nuevo enlace, se requiere la energía que aporta la hidrólisis del ATP:



La pirúvico carboxilasa es una enzima oligomérica, un homotetrámero, y a cada subunidad se le une una biotina. La reacción ocurre en dos etapas. En la primera etapa la biotina se carboxila con el aporte energético del ATP, y se forma la carboxilbiotinil en-

zima. En la segunda etapa, el grupo carboxilo es transferido al ácido pirúvico y se forma el ácido oxalacético. La reacción es activada alostéricamente por el acetil-CoA.

Funciones del ciclo de Krebs

Son varias e importantes las funciones del ciclo de Krebs, y se pueden resumir de la manera siguiente:

- Degradación del grupo acetilo de la acetil-CoA proveniente del catabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas y su eliminación en forma de CO_2 .
- Aporte energético, parte de la cual se conserva en forma de GTP o se conserva en los 3 NADH y el FADH_2 y que se podrá liberar en las etapas posteriores de la respiración celular, ya que estos cofactores se reoxidarán en la cadena transportadora de electrones y la energía liberada se almacena en el gradiente protónico que se utilizará en la formación de los ATP en la etapa de la fosforilación oxidativa.
- Aporte de sustratos para diferentes procesos anabólicos como gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y colesterol y grupos hemo.
- Vínculo importante con los aminoácidos mediante la transaminación reversible de los cetoácidos oxalacetado y alfa cetoglutarato, así como de la degradación de las cadenas hidrocarbonadas de aminoácidos que aportan metabolitos al ciclo.

El ciclo de Krebs es una vía central del metabolismo, a la que se incorporan los carbonos provenientes de la degradación de glúcidos, lípidos y proteínas. Aporta sustratos para diversos procesos biosintéticos de componentes diversos. Por todo ello, al ciclo de Krebs se le ha considerado, metafóricamente, el corazón del metabolismo.

Resumen

La respiración celular es el proceso metabólico mediante el cual el grupo acetilo del acetil-CoA se degrada, consumiendo oxígeno, hasta $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ y liberando energía, parte importante de la cual se almacena en las moléculas de ATP. Es el proceso que aporta la mayor cantidad de ATP a los organismos aerobios. Ocurre en la mitocondria y consta de tres etapas: ciclo de Krebs, cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa.

Las etapas están estrechamente vinculadas. El ciclo de Krebs se vincula con la cadena transportadora de electrones a través de los cofactores reducidos que se forman en el ciclo y son sustratos de la cadena. Esta última se vincula con la fosforilación oxidativa mediante el gradiente protónico que se forma acoplado al transporte de electrones de la cadena, el cual es utilizado en la fosforilación oxidativa para la formación del ATP.

El ciclo de Krebs, primera etapa de la respiración celular, se localiza en la matriz mitocondrial y consiste en la degradación del grupo acetilo de la acetil coenzima A hasta

$2\text{CO}_2 + 3\text{NADH.H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{GTP}$. En la primera reacción el acetil-CoA alimentador del ciclo se une al ácido oxalacético y forma ácido cítrico por acción de la citrato sintasa. En la siguiente reacción el cítrico se isomeriza a isocítrico y este último se convierte en ácido alfaetoglutarico por la acción catalítica de la isocitrato deshidrogenasa, reacción en la que se libera un CO_2 y se forma NADH. El alfaetoglutarico es convertido a succinil-CoA + NADH + CO_2 por la acción del complejo multienzimático alfaetoglutarato deshidrogenasa. En la reacción siguiente el succinil-CoA se convierte en succínico en una reacción de fosforilación a nivel de sustrato que permite la formación de un GTP. Seguidamente, la succinato deshidrogenasa convierte al ácido succínico en fumarico + FADH_2 y a continuación el fumarico por acción de la fumarasa es transformado a ácido L-málico, el cual finalmente genera el ácido oxalacético por la acción catalítica de la malato deshidrogenasa.

Ejercicios

1. Localice en un esquema de la mitocondria los procesos que en ella se desarrollan.
2. En un esquema señale los procesos que dan origen a la acetilCoA.
3. Cite el nombre de la enzima o las enzimas del ciclo de los ácidos tricarbónicos que se relacionan con las proposiciones siguientes:
 - a) Enzimas que llevan a cabo reacciones de deshidrogenación.
 - b) Enzimas que llevan a cabo reacciones de descarboxilación.
 - c) Enzimas reguladoras principales.
 - d) Enzima que interviene en una fosforilación a nivel de sustrato.
4. ¿En qué reacciones interviene el NAD^+ y en cuál el FAD?
5. ¿Cómo se regula el ciclo de Krebs?
6. Explique el significado de anaplerosis en relación con el ciclo de Krebs.
7. Mencione la principal enzima anaplerótica del ciclo de Krebs.


PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN
ecimed



Capítulo 3

Cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa

La segunda y tercera etapas de la respiración celular la conforman la denominada cadena respiratoria, la cual consta de dos procesos: la cadena transportadora de electrones, proceso fuertemente exergónico, y la fosforilación oxidativa, proceso biosintético y endergónico, localizados ambos en la membrana interna de la mitocondria. A continuación, se abordará primero, la cadena transportadora de electrones, y después la fosforilación oxidativa.

Cadena transportadora de electrones

La cadena transportadora de electrones consiste en una secuencia ordenada de reacciones de oxidación-reducción, mediante las cuales la energía contenida en los equivalentes de reducción de los cofactores NADH y FADH₂, formados en las reacciones del ciclo de Krebs o en otros procesos metabólicos, son transferidos a transportadores específicos de electrones por medio de reacciones exergónicas, y la energía liberada es, en parte, almacenada en un gradiente protónico y el resto es liberada como calor. Los electrones así transferidos son finalmente captados por el oxígeno molecular, último receptor de los electrones, que se reduce y forma agua.

Transportadores de electrones de la cadena

Los transportadores de hidrógeno y electrones, que se encuentran formando parte de la cadena, son proteínas conjugadas con la excepción de la ubiquinona o coenzima Q, que tiene naturaleza lipídica. Los transportadores de hidrógeno son dos flavoproteínas: la flavoproteína I, que posee FMN como grupo

prostético y la flavoproteína II, que tiene FAD como su grupo prostético.

Son transportadores de electrones las proteínas hierro-azufre (proteínas ferro sulfurosas o hierro no hemínico) de las que existen varios tipos dependiendo de la cantidad de hierro y azufre inorgánico que contengan. Las de la cadena transportadora son los complejos 2Fe-2S con dos átomos de hierro, dos átomos de azufre inorgánico y cuatro de cisteínas; de esos transportadores existen cinco en el complejo I y dos en los complejos II y III. De los complejos 4Fe-4S constituidos por cuatro átomos de hierro, cuatro de azufre inorgánico y cuatro de residuos de cisteína existen tres en el complejo I y dos en el II (Fig. 3.1). Estas proteínas transfieren un electrón, y el hierro pasa de Fe³⁺ a Fe²⁺ al reducirse.

Los citocromos son hemoproteínas que funcionan como transportadores de electrones; existen varios tipos: citocromos c₁, c, b, a y a₃. Los cuatros átomos de N de la porfirina se coordinan con un ion de hierro que puede estar en forma oxidada (Fe³⁺) o reducida (Fe²⁺). Cada tipo de citocromo presenta bandas de absorción máxima en su estado reducido (Fe²⁺): “el tipo a” cerca de 600 nm, “el tipo b” cerca de 560 nm y “el tipo c” cerca de 550 nm. Los citocromos a y b no se unen por enlace covalente a la proteína, aunque están fuertemente asociados; en tanto, los tipos c se unen por enlace covalente a residuos de cisteína de la proteína. Los de tipo a y b y algunos c son proteínas integrales en la membrana interna mitocondrial; el citocromo c de la cadena es una proteína extrínseca que se asocia por interacciones electrostáticas a la superficie externa de la membrana interna de la mitocondria (Fig. 3.2).

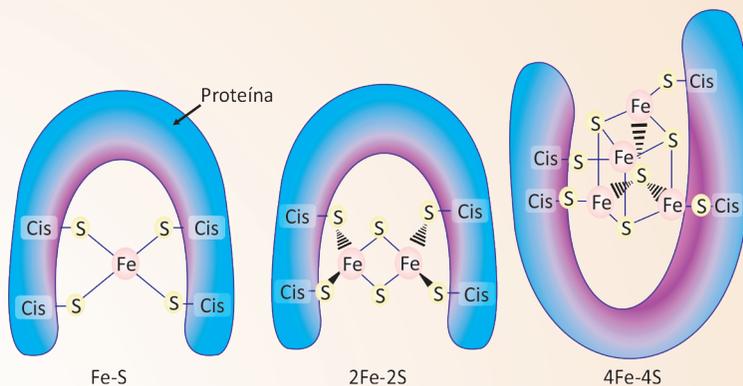


Fig. 3.1. Proteínas hierro-azufre (Fe-S). Proteínas de las que existen varios tipos depende de la cantidad de hierro y azufre inorgánico que contengan.

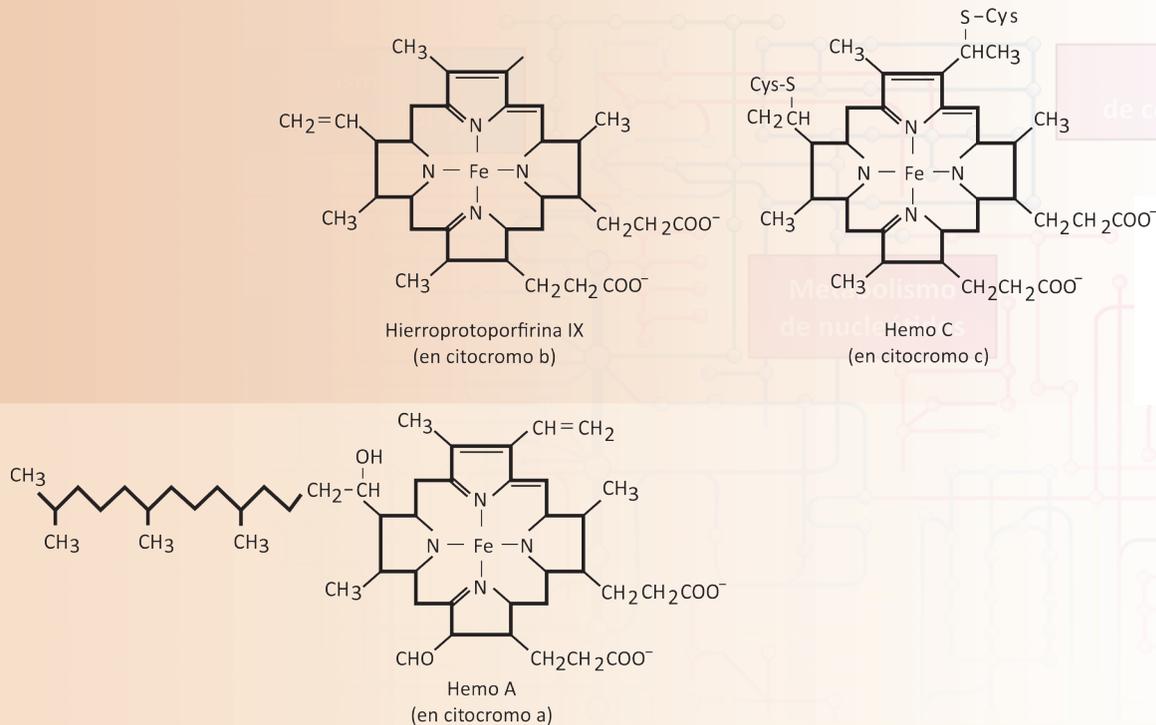


Fig. 3.2. Citocromos. Son hemoproteínas que funcionan como transportadores de electrones, en la cadena transportadora existen de varios tipos: citocromos c_1 , c, b, a y a_3 . Los cuatro átomos de N de la porfirina se coordinan con un ión de hierro que puede estar en forma oxidada (Fe^{3+}) o reducida (Fe^{2+}).

También hay cuproproteínas que forman parte de las proteínas transportadoras de la cadena. Las cuproproteínas están formadas por iones de Cu^{2+} asociados al citocromo a (CuA) y al citocromo a_3 (CuB).

El componente lipídico de la cadena, la coenzima Q, puede transportar hidrógenos y electrones, y por ello desempeña un papel muy importante en la cadena, pues forma un ciclo, ciclo de la coenzima Q, que vincula los transportadores de hidrógeno con los de electrones y que se tratará más adelante. En la figura 3.3 se pueden apreciar las distintas formas que presenta esta coenzima según su estado oxidado, reducido o como radical de semiquinona.

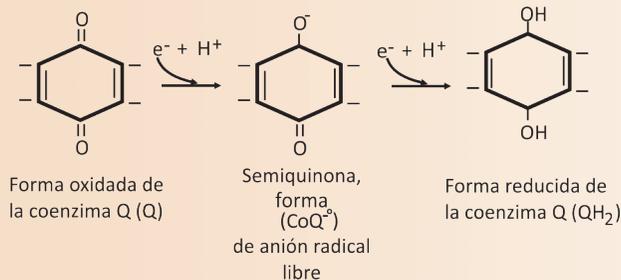


Fig. 3.3. Coenzima Q o ubiquinona. Es el único transportador de la cadena de naturaleza lipídica.

Es importante aclarar que las reacciones redox exergónicas son las que ocurren de forma espontánea entre una sustancia con mayor potencial de reducción y otra con menor potencial de reducción (o mayor de oxidación). En la tabla 3.1 se presentan los valores del potencial de reducción de los distintos transportado-

res de la cadena. Se ha demostrado científicamente que el ordenamiento de los transportadores de la cadena respeta esta regla.

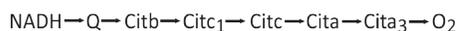
Tabla 3.1. Potenciales de reducción de los componentes de la cadena transportadora de electrones

	E_o volt
$NAD^+ + H^+ + 2e^-$	$NADH.H^+$ -0,32
$FMN + 2H^+ + 2e^-$	$FMNH_2$ -0,30
$FAD + 2H^+ + 2e^-$	$FADH_2$ -0,18
$CoQ + 2H^+ + 2e^-$	$CoQH_2$ 0,045
$Cit\ b(Fe^{3+}) + e^-$	$Cit\ b(Fe^{2+})$ 0,077
$Cit\ c_1(Fe^{3+}) + e^-$	$Cit\ c_1(Fe^{2+})$ 0,22
$Cit\ c(Fe^{3+}) + e^-$	$Cit\ c(Fe^{2+})$ 0,254
$Cit\ a(Fe^{3+}) + e^-$	$Cit\ a(Fe^{2+})$ 0,29
$Cit\ a_3(Fe^{3+}) + e^-$	$Cit\ a_3(Fe^{2+})$ 0,55
$\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^-$	H_2O 0,816

Ordenamiento de los transportadores en la cadena

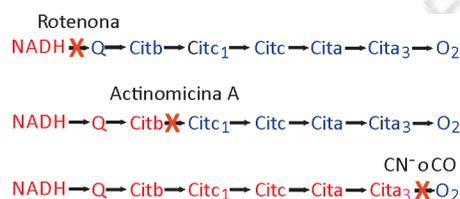
El orden en que se disponen los transportadores en la cadena ha sido determinado teniendo en cuenta tres criterios: el potencial de reducción de los distintos transportadores, las experiencias de sustitución del aceptor final y el uso de inhibidores.

Debe saberse que el potencial de los cofactores (tanto para las flavín-nucleótidos como para las Fe-S y los citocromos) se modifica por su unión a las proteínas y por la concentración relativa de las formas oxidadas y reducidas. Atendiendo a este criterio la secuencia funcional de los transportadores en la cadena sería el siguiente (véase la tabla anterior):



El segundo criterio utilizado para la determinación de la secuencia consiste en el empleo de todos los transportadores en forma totalmente reducida y sin el O_2 como aceptor final. Entonces, de repente, se introduce el O_2 en el sistema, la velocidad en la que cada transportador se oxida (medida espectrofotométricamente) evidencia el orden con respecto al O_2 ; el más cercano al O_2 al final de la cadena cede primero sus electrones, luego el que le antecede y así sucesivamente. Varios estudios han confirmado la secuencia anterior.

Las experiencias con el empleo de inhibidores de la cadena (sustancias que bloquean el flujo electrónico), tercer criterio, confirmaron la secuencia de los transportadores. Como es fácil comprender los transportadores que están localizados antes del inhibidor se mantienen reducidos, en tanto los ubicados después del inhibidor se mantienen oxidados ya que no reciben electrones. A manera de ejemplo se muestran seguidamente los resultados con el empleo de tres inhibidores diferentes que actúan en sitios distintos de la cadena; se representan en rojo los transportadores que se mantienen en forma reducida y en azul los que se mantienen oxidados:



Complejos respiratorios

Los transportadores de electrones están organizados en complejos supramoleculares que pueden ser aislados experimentalmente. El tratamiento de la membrana interna mitocondrial con ciertos detergentes, como la digitonina, permitió obtener cuatro complejos funcionales, cada uno capaz de catalizar la transferencia de electrones a través de una parte de la cadena:

- El complejo I de NADH hacia CoQ.
- El complejo II de ácido succínico a CoQ.
- El complejo III de CoQH_2 hasta el citocromo c.
- El complejo IV del citocromo c reducido hasta el O_2 .

En la actualidad se conocen todas las características estructurales y los componentes de cada complejo. Con técnicas de fraccionamiento celular se han podido reproducir *in vitro* las reacciones que ocurren entre los diferentes complejos, en fracciones

aisladas de preparados de mitocondria con tratamientos combinados en las que se provocó la ruptura osmótica utilizando digitonina como detergente y cromatografía de intercambio iónico.

Por un tratamiento similar se ha podido aislar el complejo V (ATP sintasa), pero esta enzima *in vitro* cataliza la hidrólisis de ATP (acción de ATPasa). Solo en condiciones *in vivo*, con la estructura íntegra de la membrana interna que permite la existencia del gradiente protónico, es capaz de catalizar la síntesis de ATP.

El complejo respiratorio I está formado por la flavoproteína I, NADH deshidrogenasa (con FMN como cofactor), proteínas Fe-S y transfiere los electrones desde el NADH hasta la CoQ; de este modo oxida al NADH y reduce la CoQ formando QH_2 . Por ello se le conoce como NADH coenzima Q oxidoreductasa, y bombea 4 H^+ desde la matriz hasta el espacio intermembranoso (Fig. 3.4).

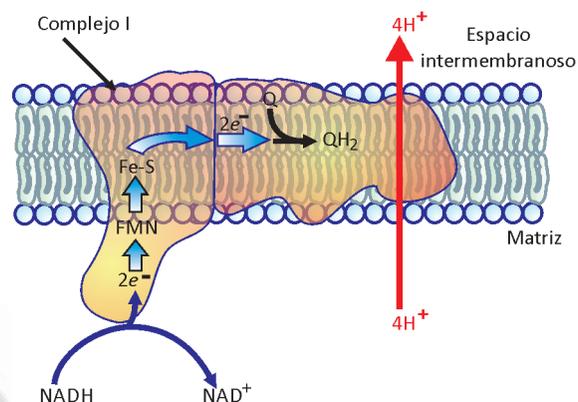


Fig. 3.4. Complejo respiratorio I.

El complejo respiratorio II contiene la flavoproteína II, succínico deshidrogenasa (cofactor FAD). Posee proteínas Fe-S y transfiere los electrones desde el ácido succínico hasta la coenzima Q; oxida al succínico y reduce la CoQ, por ello se le denomina ácido succínico coenzima Q oxidoreductasa. Este complejo no bombea protones (Fig. 3.5). Algunos cofactores reducidos, FADH_2 , procedentes de otras vías metabólicas también actúan a este nivel, y reducen a la coenzima Q.

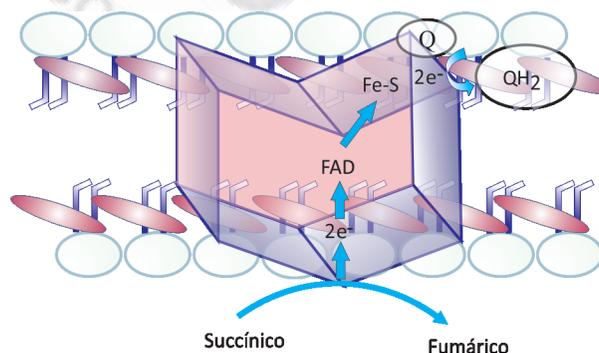


Fig. 3.5. Complejo respiratorio II.

El complejo respiratorio III está formado por dos subunidades proteicas y contiene al citocromo c_1 y al citocromo b (b_L y b_H), que difieren en su localización en el complejo), centro Fe-S y coenzima Q (Q_N más cerca de la matriz y Q_P más cerca del espacio intermembranoso) como se muestra en la figura 3.6.

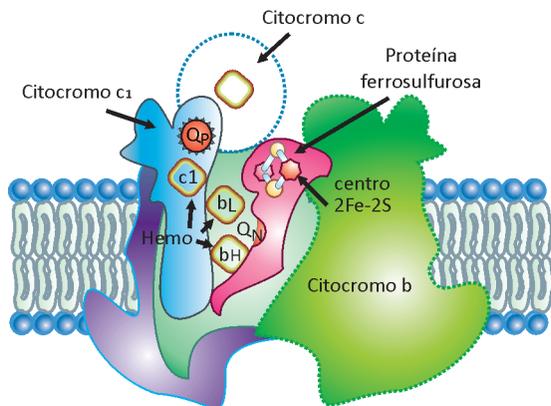
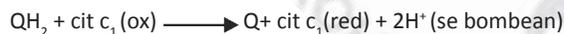


Fig. 3.6. Complejo respiratorio III.

En este complejo III ocurre el ciclo de la coenzima Q, la cual tiene un papel fundamental en acoplar el flujo de hidrógeno y el paso de electrones y protones; a partir de este complejo todos los transportadores posteriores transfieren únicamente electrones.

El ciclo de la coenzima Q consiste en dos etapas de oxidación (Fig. 3.7 A, B):

– En la primera, la QH_2 entrega un electrón al citocromo c_1 y este al Fe-S y luego al citocromo c:



El $\text{cit } c_1$ reducido transfiere el electrón al complejo Fe-S y este al $\text{cit } c$.

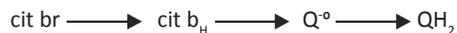
El otro electrón se lo transfiere al citocromo b_L y este al b_H y a una Q, formando el radical semiquinona (Q^\bullet) y bombeando los $2 H^+$:



– En la segunda etapa del ciclo se produce la oxidación otra molécula de QH_2 entrega electrón de nuevo a una coenzima Q, esta al citocromo c_1 , al centro Fe-S, y al citocromo c; se bombean $2 H^+$ y se completa el paso de dos electrones al citocromo c que continuará la cadena, así como el bombeo de los cuatro protones:



El otro electrón se transfiere de nuevo al citocromo b_L y este al b_H y este ahora a la CoQ en forma de radical (semiquinona) que entonces pasa a la forma totalmente reducida y el ciclo se cierra:



El complejo IV está formado por varias subunidades, de ellas tres son esenciales para su funcionamiento. La subunidad I (en amarillo en la figura) contiene los hemos de los citocromos a y a_3 y Cu_B ; el hemo de a_3 y Cu_B forman un centro Fe-Cu. La subunidad II (en azul en la figura) contiene dos complejos de iones Cu unidos al centro Cu_A por grupos SH de residuos de cisteína que semejan centros 2Fe-2S. La subunidad III (verde claro) es necesaria para

el funcionamiento del complejo, aunque su función no está suficientemente clara. El citocromo c reducido interactúa con la subunidad II por un sitio que se proyecta fuera de membrana hacia el espacio intermembranoso.

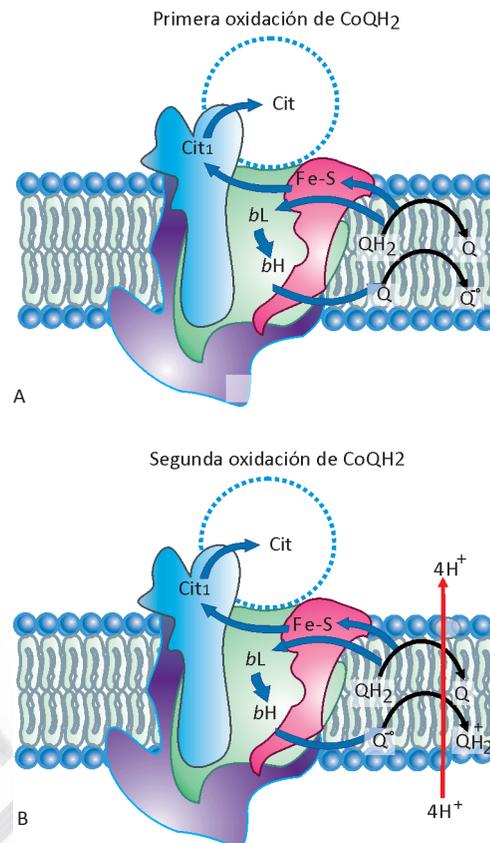


Fig. 3.7. Ciclo de la coenzima Q. A. Primera oxidación; B. Segunda oxidación.

En el funcionamiento de este complejo dos moléculas de citocromo c reducido transfieren cada una un electrón al centro Cu_A ; desde aquí los electrones pasan a través del citocromo hasta el centro Fe-Cu del citocromo a_3 y Cu_B . El oxígeno se une al hemo del citocromo a_3 y es reducido a su derivado peroxi (O_2^{2-}) por dos electrones del centro Fe-Cu.

Dos nuevos electrones del citocromo c reducido convierten al derivado peroxi (O_2^{2-}) en dos moléculas de H_2O . De esta forma se consumen cuatro moléculas de citocromo c reducido, se forman dos moléculas de H_2O y se bombean cuatro protones. Por lo tanto, cuando se refiere la función del complejo IV por cada dos electrones transferidos por el citocromo c se contabiliza la formación de una molécula de agua (con consumo de $\frac{1}{2} O_2$ y el bombeo de $2 H^+$) (Fig. 3.8).

Como se dijo, el oxígeno molecular es el aceptor final ideal debido a que tiene alta afinidad por los electrones y provee una fuerza termodinámica elevada que favorece la transferencia de los electrones. El mecanismo de reducción del O_2 con cuatro electrones formando el derivado peroxi (O_2^{2-}) como intermediario, y dando como producto dos moléculas de H_2O disminuye la formación de peligrosas especies reactivas del oxígeno (ROS), como el anión superóxido que se generaría, si

su reducción fuera parcial; así la reducción por un electrón generaría el anión superóxido y la transferencia de dos electrones formaría el anión peróxido (Fig. 3.9).

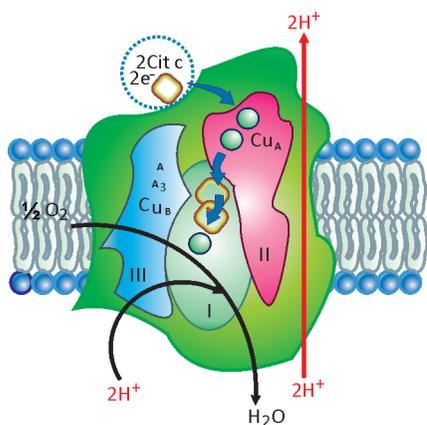


Fig. 3.8. Complejo respiratorio IV.

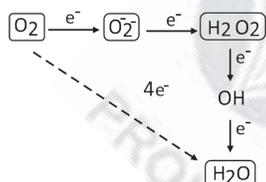


Fig. 3.9. Reducción tetravalente del oxígeno molecular.

A pesar de este mecanismo protector, resulta inevitable que se formen pequeñas cantidades de anión superóxido y de peróxido de hidrógeno, que pueden ser muy dañinas para diversas estructuras celulares como el ADN, proteínas y lípidos. En el capítulo 4 de esta sección se estudia el estrés oxidativo relacionado con la prevalencia de radicales libres del oxígeno, así como los mecanismos de defensa contra estas especies propias del organismo o de compuestos exógenos.

Los complejos respiratorios I, II, III y IV ubicados en la membrana interna mitocondrial están vectorialmente ordenados como puede apreciarse en la figura 3.10. Las vías de transferencia de los electrones que pueden ir de NADH-CoQ-complejo III-complejo IV-O₂ o de succínico-CoQ-complejo III-complejo IV-O₂ ya que el O₂ es el último aceptor de electrones. Los complejos I y III bombean 4 H⁺ y el complejo IV bombea 2; el complejo II no bombea protones. La totalidad de protones bombeados desde la matriz hacia el espacio intermembranoso es de 10 H⁺ por cada dos electrones transferidos desde el NADH. Por otro lado, si son aportados por el FADH₂ solo se bombean 6 protones. El bombeo de los protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso condiciona la formación del gradiente protónico ya que la membrana interna es impermeable a los H⁺.

La reacción neta desde NADH.H⁺ hasta el O₂ es fuertemente exergónica con un $\Delta G_0' = 220 \text{ kJ/mol}$. Esta energía se libera de forma gradual en las diferentes reacciones de los distintos complejos.

El gradiente protónico provoca una diferencia de pH de alrededor de $\Delta \text{pH} = 0,75$ unidades y la matriz es más alcalina. El gradiente protónico formado ejerce una fuerza protón motriz que tiene dos componentes: la energía química potencial del ΔpH entre la matriz y el espacio intermembranoso que puede expresarse como $\Delta G_0' = RT \ln (C_2/C_1)$, donde C₂ es la (H⁺) en el espacio intermembranoso y C₁ la (H⁺) en la matriz. El otro componente es la $\Delta \psi$ que es la diferencia del potencial eléctrico entre los dos lados de la membrana interna mitocondrial.

En las condiciones fisiológicas de la membrana interna mitocondrial, el pH en el espacio intermembranoso es 1,4 unidades menor que en la matriz y el potencial de membrana es de 0,14 V; su potencial interior es negativo (N) y el posterior positivo (P).

La fuerza protón motriz vendrá dada por:

$$\begin{aligned}
 \Delta G_0' &= 2,3 RT \Delta \text{pH} + F \Delta \psi \\
 &= (5,70 \text{ kJ/mol}) \Delta \text{pH} + (96,5 \text{ kJ/mol}) \Delta \psi
 \end{aligned}$$

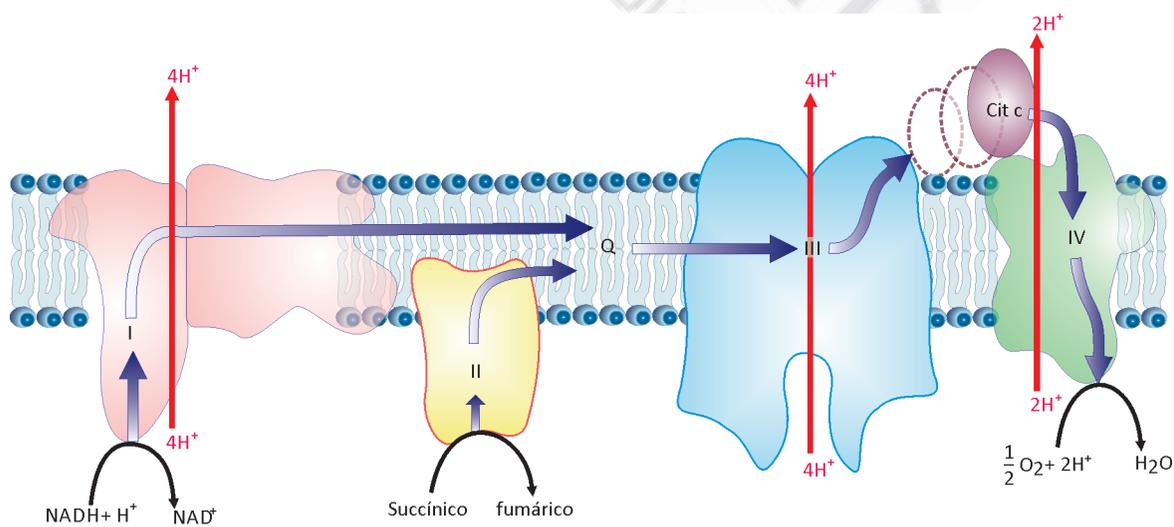


Fig. 3.10. Ubicación de los complejos respiratorios.

Es interesante enfatizar la gran eficiencia del proceso de la cadena transportadora, ya que de los 220 kJ/mol que se liberan en las reacciones redox se conservan alrededor de 200 kJ/mol en el gradiente, esto es, un 91 %.

Regulación de la cadena transportadora de electrones

La cadena transportadora de electrones se regula por la disponibilidad de cofactores reducidos que le entregan sus equivalentes de reducción y proceden del ciclo de Krebs y de otros procesos metabólicos, como la β oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis aerobia. Para su normal funcionamiento requiere de O_2 , ya que la disponibilidad de este gas es un factor regulador.

Fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa constituye la tercera y última etapa de la respiración celular. En ella se forma el ATP a partir de ADP + Pi, reacción catalizada por la ATP sintasa utilizando la energía almacenada en el gradiente protónico.

La enzima ATP sintasa posee una estructura compleja con varias subunidades y porciones. La enzima consta de una cabeza proyectada hacia la matriz (unidad F_1), donde se encuentra el centro activo, de la porción F_0 , insertada en la membrana interna y en relación con el espacio intermembranoso, la cual consta de los canales por donde pasan los H^+ y, por último, el cuello que une a ambas partes.

La porción F_1 está formada por seis subunidades (3 α y 3 β) y, aunque el sitio activo está localizado en las betas, las subunidades alfa son necesarias para la función catalítica de la enzima. El cuello está formado por dos subunidades: γ (gamma) y ϵ (épsilon) y la porción F_0 presenta una estructura en forma de cilindro que contiene 10-12 subunidades c que actúan como canales para el paso de los protones; las subunidades a, b, y la

delta (δ) están fuertemente unidas a F_1 contribuyendo a que esta porción se fije a la membrana interna (Fig. 3.11).

Las subunidades β pueden adoptar tres conformaciones que son esenciales para su funcionamiento: la β -empty (0 o vacía), la β -ADP (L) que une ADP y Pi del medio y la β -ATP (T) con ATP fuertemente unido. Los cambios conformacionales están dirigidos por el paso de H^+ por F_0 . Al alcanzar el gradiente protónico determinado valor energético, se abren los canales c de F_0 , pasan los H^+ , lo que provoca que el cilindro rote, transmita a la subunidad γ (gamma) dicha rotación y esta interactúe con las unidades β provocando el cambio de conformación; así, cuando pasan los H^+ por c, la rotación se transmite a γ y esta contacta con una subunidad β y la fuerza a pasar a la conformación β -empty liberándose el ATP al medio (Fig. 3.12).

Cada vez que γ rota 120° , dicha subunidad se pone en contacto con una subunidad β diferente y ese contacto provoca el paso a la conformación β -empty con lo que se libera el ATP al medio. Las tres subunidades β actúan de tal manera que cuando una adopta la conformación β -empty, la vecina asume la β -ADP y la siguiente la β -ATP; de modo que una rotación completa de la subunidad γ condiciona que cada subunidad β pase a través de las tres conformaciones posibles y tres ATP son sintetizados y liberados de la enzima.

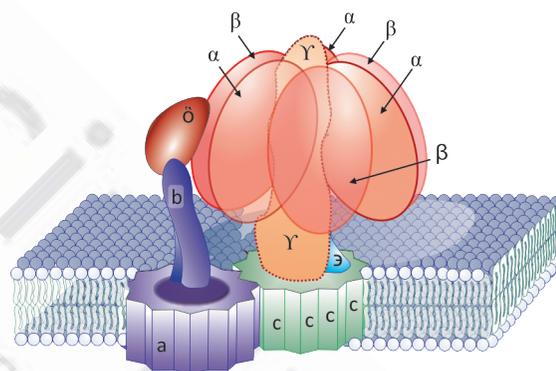


Fig. 3.11. Estructura de la enzima ATP sintasa.

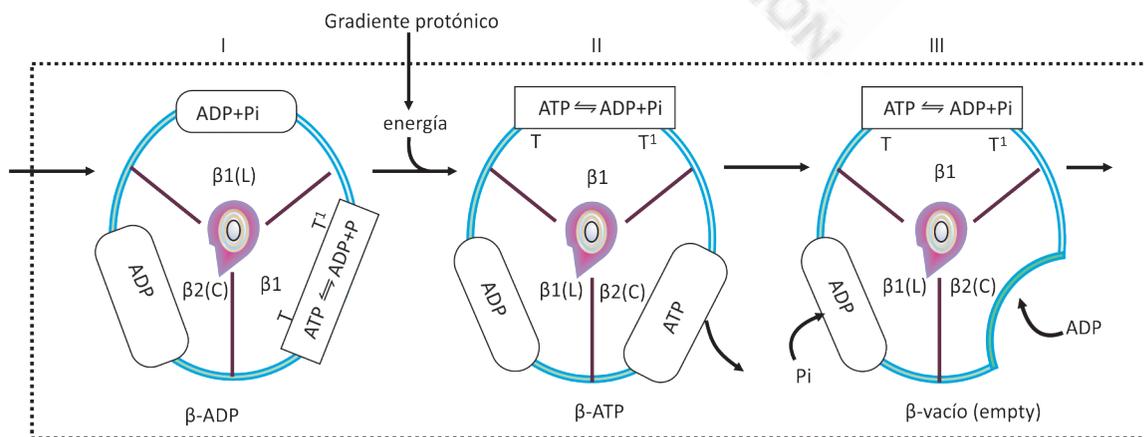


Fig. 3.12. Conformaciones de las subunidades β .

Para la síntesis de un ATP se requiere el paso de 3H^+ por F_o , a lo cual hay que sumar un H^+ que se precisa por la translocasa de fosfato que ha de funcionar para la salida del ATP y la entrada de ADP a la mitocondria, por ello se requieren 4 mol de H^+ para la síntesis de 1 mol de ATP (Fig. 3.13). El paso de los H^+ del gradiente por los F_o disipa el gradiente.

Por todo lo anterior, es fácil deducir que, si los electrones son aportados por el NADH a la cadena transportadora, lo que permite el bombeo de 10 mol de H^+ , se forman 2,5 mol de ATP; en tanto que, si son aportados por el complejo II o por el FADH_2 , los H^+ bombeados son solo 6 y en tal caso se formarán solamente 1,5 mol de ATP.

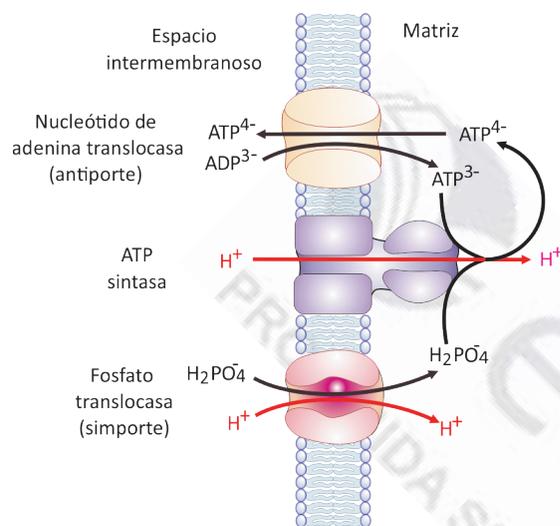


Fig. 3.13. Translocasa de fosfato y translocasa de nucleótido de adenina.

La teoría quimiosmótica formulada por Peter Mitchell desde 1961 ha sido universalmente aceptada como el mecanismo por el cual ocurre la fosforilación oxidativa. La teoría quimiosmótica plantea los siguientes postulados:

- El transporte de electrones por los complejos de la cadena respiratoria crea un gradiente de protones.
- La membrana interna de la mitocondria es impermeable a los protones.
- Los transportadores de electrones están organizados en la membrana de forma vectorial de modo que los protones son extraídos de la matriz hacia el espacio intermembranoso.
- La ATP sintetasa está situada vectorialmente en la membrana y libera el ATP sintetizado por ella hacia la matriz.

Regulación de la fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa está regulada por varios factores. Resulta activada por el ADP, inhibida por iones Ca^{2+} , un pobre gradiente protónico y una relación ATP/ADP elevada.

Regulación de la respiración celular en su conjunto

Como fuera tratado al desarrollar cada etapa, la respiración celular estará regulada por:

1. La disponibilidad de acetil-CoA, su sustrato iniciador y del ácido oxalacético que es esencial para la incorporación del grupo acetilo del acetil-CoA al ciclo de Krebs.
2. Por el nivel energético celular dado por las concentraciones relativas de ADP y ATP, lo que determina la actividad de la enzima isocitrato deshidrogenasa, enzima alostérica y principal reguladora del ciclo, activada por el ADP e inhibida por el ATP. También el ADP activa y el ATP inhibe la enzima ATP sintasa de la fosforilación oxidativa. Esta enzima también resulta inhibida por el Ca^{2+} .
3. La disponibilidad de oxígeno molecular, último receptor de electrones de la cadena transportadora de electrones, esencial para su normal funcionamiento.
4. La disponibilidad de cofactores reducidos, sustratos de la cadena transportadora de electrones, los que serán oxidados en esta etapa. Este es un aspecto esencial para el normal funcionamiento del ciclo de Krebs, ya que si los cofactores se acumulan en forma reducida el ciclo se inhibe. El aumento de la concentración de NADH inhibe, por producto final, a las enzimas isocitrato deshidrogenasa y alfa cetoglutarato deshidrogenasa del ciclo, esta última también se inhibe si aumentan los niveles de succinil CoA (también producto final).
5. El gradiente protónico es necesario para la activación de la ATP sintasa y la síntesis de ATP, de modo que es fundamental la formación de un gradiente protónico adecuado; su no formación o la formación de un pobre gradiente protónico inhibe esta enzima. Por otra parte, es necesario que al utilizarse el gradiente con el paso de los protones a través de los canales de la ATP sintasa, el gradiente se disipe, para que el transporte de electrones pueda realizarse y se produzca la formación de un nuevo gradiente. En caso de que el gradiente no se disipe, el transporte electrónico se detendría, pues el elevado requerimiento energético necesario para el bombeo (por encima del gradiente existente) no lo permitiría.

Agentes que afectan el proceso de respiración celular

El normal funcionamiento de las diferentes etapas de la respiración celular resulta afectado por la presencia de inhibidores y desacopladores. Existen dos tipos de inhibidores: de la cadena transportadora de electrones y de la fosforilación oxidativa.

Inhibidores de la cadena transportadora de electrones

Los inhibidores de la cadena transportadora de electrones son sustancias que se unen fuertemente a alguno de los transportadores y les impiden su normal funcionamiento, por lo que bloquean la transferencia de los electrones. Son muchas las sustancias que actúan como inhibidores de la cadena y de acuerdo con el transportador al que se unan bloquearán distintos puntos de la cadena. Al bloquear el paso de los equivalentes de reducción los inhibidores de la cadena tienen los siguientes efectos:

- Inhiben el transporte de electrones.
- Inhiben la formación de H_2O .
- Disminuyen el consumo de O_2 .
- Disminuye la oxidación de los cofactores reducidos que se acumulan en forma reducida; y las consecuencias para el proceso que le antecede y el que le sucede serán:
 - Inhibe el ciclo de Krebs, ya que los cofactores reducidos que se acumulan inhiben las reacciones de las enzimas isocitrato y alfa cetoglutarato deshidrogenasas.
 - Además, tiene como consecuencia para el proceso que la sucede, pues inhibe la síntesis de ATP ya que al bloquearse el transporte electrónico no se forma el gradiente protónico y, por ende, no se activa la ATP sintasa.

Existen numerosas sustancias que actúan como inhibidores de la cadena transportadora de electrones, algunas de las cuales ya fueron tratadas en este capítulo en ocasión de la determinación de la secuencia de los transportadores. Existen otras, como algunos derivados barbitúricos, que inhiben el complejo I y la thioiltrifluoroacetona, que inhibe al complejo II.

Inhibidores de la fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa constituye la tercera y última etapa de la respiración celular. En ella se forma el ATP a partir de $ADP + P_i$, reacción que es catalizada por la ATP sintasa utilizando la energía del gradiente protónico.

Los inhibidores de la fosforilación oxidativa son sustancias que impiden la utilización del gradiente por la ATP sintasa. Como consecuencia no se puede formar ATP. Además, por el hecho de que no se disipa el gradiente, se detiene el flujo de electrones en la cadena transportadora de electrones, por lo que disminuye el consumo de O_2 y la formación de H_2O . La inhibición del flujo electrónico no permite la reoxidación de los cofactores reducidos, los cuales se acumulan e inhiben en el ciclo de Krebs al inhibir las enzimas isocitrato y alfa cetoglutarato deshidrogenasas. Un ejemplo es la oligomicina que se une a la F_o de la ATP sintasa e impide el flujo de los H^+ .

Como puede apreciarse, los efectos de ambos tipos de inhibidores son los mismos, aunque sus mecanismos de acción difieren.

Desacopladores

Los desacopladores son sustancias que vuelven libremente permeable la membrana interna mitocondrial a los H^+ , de modo que estos atraviesan libremente la membrana interna y como consecuencia no se forma el gradiente protónico. Al no existir el gradiente protónico no se sintetiza ATP, pero se mantiene la transferencia de electrones en la cadena y las oxidaciones en el ciclo de Krebs e incluso estas pueden acelerarse. La energía de las reacciones redox, que no pueden formar el gradiente, se libera en forma de calor. Un ejemplo de desacoplador es el 2,4 dinitrofenol.

Las tres etapas de la respiración celular deben funcionar armónicamente y, como están relacionadas entre sí mediante sus vínculos, cuando una etapa se afecta, modifica el comportamiento de las otras y la respiración celular pierde su integralidad funcional.

Resumen

La cadena respiratoria se localiza en la membrana interna mitocondrial y consta de dos procesos: la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa.

La cadena transportadora de electrones consiste en una secuencia ordenada de reacciones redox mediante la cual se transfieren los equivalentes de reducción desde el NADH, el succínico o $FADH_2$ provenientes del ciclo de Krebs o de otros procesos metabólicos hasta el oxígeno molecular. Parte de la energía liberada en estas reacciones se almacena en forma de un gradiente protónico; el resto se libera en forma de calor. Los transportadores son proteínas conjugadas (flavoproteínas, proteínas hierro-azufre, citocromos y cuproproteínas) con la excepción de la coenzima Q o ubiquinona que posee naturaleza lipídica.

Los transportadores se organizan formando cuatro complejos respiratorios: complejo I (NADH CoQ oxidoreductasa), el cual oxida el NADH y reduce a la coenzima Q; el complejo II (ácido succínico coenzima Q oxidoreductasa), que oxida al ácido succínico y reduce la coenzima Q; el complejo III (coenzima QH_2 citocromo c oxidoreductasa), que oxida a la coenzima Q y reduce al citocromo c, y el complejo IV (citocromo c oxidasa), que oxida al citocromo c, reduce al oxígeno y forma H_2O .

El paso de los electrones a través de los transportadores de la cadena provoca el bombeo de los protones que forman el gradiente protónico. Los complejos I y III bombean cuatro protones, el IV bombea dos y el complejo II no bombea protones. Si los equivalentes de reducción son aportados por el NADH se bombean 10 H^+ y si son aportados por el succínico o el $FADH_2$ solo se bombean seis.

La fosforilación oxidativa consiste en la síntesis de ATP a partir de $ADP + P_i$ utilizando la energía aportada por el gradiente protónico. Este proceso es catalizado por la enzima ATP sintasa, una proteína formada por varias subunidades integradas en tres partes. La porción F_1 orientada hacia la matriz contiene el centro activo de

la enzima y está integrada por las subunidades β (centro activo) y α que resulta necesaria para la acción de la enzima. La porción Fo tiene forma de cilindro (con 12 unidades c) y actúa como canal para el paso de los protones, está incluida en la membrana interna. Las subunidades γ y ϵ forman el cuello que une a ambas porciones.

Al alcanzar el gradiente protónico determinado valor energético (pH límite), se abren los canales c de Fo, pasan los H^+ , lo que provoca que el cilindro rote, transmita a la subunidad γ (gamma) dicha rotación y esta interactúe con las unidades β provocando la liberación del ATP sintetizado y la disipación del gradiente protónico.

Para la síntesis de 1 mol de ATP se requiere el paso de 4 H^+ por el canal de Fo de modo que a partir de NADH se forman 2,5 mol de ATP y a partir de $FADH_2$ se forman 1,5 mol de ATP.

El mecanismo de fosforilación oxidativa se basa en la teoría quimiosmótica descrita por Mitchell, la cual plantea que el transporte de electrones por los complejos de la cadena respiratoria crea un gradiente de protones y que la membrana interna de la mitocondria es impermeable a los protones. Los transportadores de electrones están organizados en la membrana de forma vectorial de modo que los protones son extraídos de la matriz hacia el espacio intermembranoso y la ATP sintetasa está situada vectorialmente en la membrana y libera el ATP sintetizado por ella hacia la matriz.

El proceso de la respiración celular en su conjunto consiste en la degradación del grupo acetil del acetil-CoA + oxígeno hasta $CO_2 + H_2O + ATP$. Su importancia radica en que es el proceso que aporta mayor cantidad de ATP en los organismos aerobios. Consta de tres etapas: ciclo de Krebs, cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa.

Es importante tener en cuenta que cada etapa es eficientemente regulada y contribuye a la regulación del proceso íntegro de la respiración celular. Así, se regula por:

- A nivel del ciclo de Krebs:
 - Disponibilidad de acetil-CoA y de ácido oxalacético.
 - Relación ATP/ADP.
 - Niveles de NADH.
- A nivel de la ATP sintetasa:
 - Inhibida por Ca^{2+} , pobre gradiente protónico y relación ATP/ADP alta.
- A nivel de la cadena transportadora de electrones:
 - Disponibilidad de cofactores reducidos y O_2 .

Este proceso se afecta por varios agentes, como los inhibidores de la cadena transportadora de electrones, los inhibidores de la fosforilación oxidativa y los desacopladores.

Los inhibidores de la cadena transportadora de electrones son sustancias que se unen fuertemente a alguno de los transportadores y les impiden su normal funcionamiento. Al bloquear el paso de los equivalentes de reducción, inhiben el transporte de electrones, la formación de H_2O , y disminuyen el consumo de O_2 , no se forma el gradiente protónico, por lo que no se activa la ATP sintasa y se inhibe la síntesis de ATP, además, disminuye la oxidación de los sustratos ya que se acumulan los cofactores reducidos y el ciclo

de Krebs se inhibe por el efecto del NADH sobre algunas de sus enzimas.

Los inhibidores de la fosforilación oxidativa son sustancias que impiden la utilización del gradiente por la enzima ATP sintasa y, por tanto, esta no se activa y no forma ATP. Además, al no disiparse el gradiente, se detiene el flujo de electrones en la cadena transportadora de electrones, disminuye la formación de H_2O y el consumo de O_2 , disminuye la oxidación de los sustratos, ya que se acumulan los cofactores reducidos y el ciclo de Krebs se inhibe.

Los desacopladores son sustancias que hacen libremente permeable la membrana interna mitocondrial a los H^+ , de modo que estos atraviesan libremente la membrana interna y, en consecuencia, no se forma el gradiente protónico, por lo que no se sintetiza ATP; pero se mantiene la transferencia de electrones en la cadena y las oxidaciones en el ciclo de Krebs e incluso estas pueden acelerarse. La energía liberada que no forma el gradiente se libera en forma de calor.

Cuando una etapa de la respiración celular se afecta, repercute en el comportamiento de las otras y la respiración celular pierde su integralidad funcional. Las tres etapas de la respiración celular deben funcionar armónicamente ya que se relacionan entre sí mediante sus vínculos.

Ejercicios

1. Mencione la localización y los procesos que integran la cadena respiratoria.
2. Mencione los transportadores que forman la cadena transportadora de electrones y refiérase a su naturaleza química.
3. Explique las funciones de los cuatro complejos respiratorios.
4. ¿Cómo se forma el gradiente protónico?
5. ¿En cuáles condiciones se utiliza el gradiente protónico?
6. Describa la estructura de la ATP sintasa.
7. Explique la formación del ATP por la enzima ATP sintasa.
8. Caracterice la función de cada complejo respiratorio especificando a qué molécula o componente oxida y a cuál reduce. A partir de ello dé nombre al complejo.
9. Identifique los complejos en los que se bombean protones.
10. Mencione el mecanismo general de acción de los inhibidores de la cadena transportadora de electrones, así como sus consecuencias para:
 - a) Oxidación de los sustratos.
 - b) Consumo de oxígeno.
 - c) Formación de agua.
 - d) Formación del gradiente.
 - e) Formación de ATP.
11. Ubique el sitio de acción de un inhibidor de la cadena transportadora de electrones si se pudo determinar que la CoQ estaba en forma reducida y los citocromos b, c, c_1 el a y el a_3 en forma oxidada.
12. Calcule los moles de ATP que se forman por cada acetil-CoA que se incorpora al ciclo de Krebs. Compare los inhibidores de la cadena transportadora de electrones y de la fosforilación oxidativa en cuanto a mecanismo de acción y a los efectos sobre los procesos de la respiración celular.



Capítulo 4

Estrés oxidativo

El “estrés oxidativo” es un término que comenzó a utilizarse en el año 1985. Surge luego de consolidarse el conocimiento de que la homeostasis de sustancias involucrada en la química redox celular se encontraba alterada en algunas enfermedades. El término fue enunciado por primera vez por Helmun Sies, uno de los autores que más ha desarrollado el sistema de contenidos y conceptos en este tema. Además, introdujo, con anterioridad, el término “especies reactivas del oxígeno”, en el año 1980. Según el propio Sies, “el estrés oxidativo ha sido formulado como un concepto en la biología del estado redox, la medicina y la bioquímica, y la investigación en este tema comprende la biología celular, fisiología y la fisiopatología de las enfermedades”.

El descubrimiento de la superóxido dismutasa fue uno de los principales hallazgos del pasado siglo xx en el campo de la medicina. Cuando en el año 1969 Irwin Fridovich y Joe Mc Cord dieron a conocer al mundo la caracterización de la enzima superóxido dismutasa (SOD), se incorporaron al campo de la bioquímica conceptos y conocimientos que hasta ese momento habían sido privativos de los físicos, químicos y biólogos estudiosos de las radiaciones ionizantes. Esto permitió que las ciencias biomédicas se involucraran en el estudio de las consecuencias que para el organismo podían provocar las especies reactivas del oxígeno.

Gracias al descubrimiento de las funciones de esta enzima en la eliminación de radicales superóxido, se le dio credibilidad a la teoría expuesta, en el año 1954, por Rebeca Greichman. Esta científica argentina aseguraba que las especies reactivas del oxígeno participaban en reacciones que conducían a daño celular y en los procesos de envejecimiento.

El reto de este capítulo es transmitir a los futuros profesionales de la salud el conocimiento que aquí se ha reunido, que no aparece con frecuencia en los libros de Bioquímica, por lo que se encuentra algo disperso en la literatura sobre el tema.

Concepto de estrés oxidativo

El concepto de estrés oxidativo se ha modificado a lo largo de cuatro décadas, así como el método de estudio de los mecanismos involucrados. El término “estrés oxidativo” ha sido enunciado por diferentes autores; entre las más importantes definiciones está la de Sies y Halliwell, en la que se considera al estrés oxi-

dativo como “la medida de la prevalencia de radicales libres del oxígeno en un sistema biológico”.

A comienzo de la década de los 90 se produjo un estallido de publicaciones relacionadas con la temática. Solo en el año 1992 se habían editado más de 100 libros, cientos de monografías y surgieron revistas especializadas sobre el tema como la *Free radical research*, *Free Radical Biology and Medicine*, *Redox Reports*, *Antioxidant Redox* y otras menos difundidas.

Entre los años 90 y los primeros de la década del 2000, fue desarrollada una verdadera campaña mundial por parte de las empresas farmacéuticas para probar los beneficios del consumo de los cocteles vitamínicos para la salud humana. En esa desenfadada carrera se llevaron a cabo centenares de proyectos de investigación (Tabla 4.1) en los que se enrolaron miles de seres humanos y se utilizaron animales de experimentación. Los resultados de algunos proyectos, que tuvieron nefastas consecuencias, obligaron a las sociedades científicas de varios países desarrollados a poner un poco de cordura ante tal desenfreno. Parecían tiempos de conquista por la supremacía del coctel de antioxidantes más potente.

La aplicación más importante que parecía subyacer en la hipótesis que sustentó el uso de vitaminas como la vitamina E (alfa tocoferol) como cardioprotectora es que la peroxidación lipídica es un evento crucial en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades de origen cardiovascular. Siendo la vitamina E un antioxidante que actúa bloqueando esta reacción, se suponía que podía detener la cadena de eventos mediante los cuales transcurre la peroxidación y el daño de las membranas celulares. Desde 1990 y hasta octubre del 2005 aproximadamente, se desarrollaron unos 55 proyectos aleatorizados, controlados y a doble ciegas que involucraban a miles de sujetos a los que se les administró vitamina E (alfa-tocoferol) entre otras vitaminas antioxidantes.

Toda esta tendencia a sobrevalorar el papel que moléculas tan pequeñas, algunas veces aisladas, podían desempeñar en mecanismos tan complejos, retrasó los estudios para llegar a las bases moleculares de la acción del estrés oxidativo, en su verdadera función y el efecto que provocaban en los seres vivos.

A pesar del fracaso de estos ensayos clínicos, se continuó el estudio del tema relacionado con las especies reactivas del oxígeno (ERO) y algunos desajustes de la salud y de allí surgen

numerosas publicaciones con diferente grado de rigor científico. En el año 2015 la entrada de la frase conseguía más de 12 millones de artículos en Google y en la mitad del 2016 más de medio millón. Esto se debe a que varias enfermedades e incluso procesos fisiológicos que permiten al organismo cumplir con sus funciones diarias se asocian a cambios redox celular. La tendencia de la investigación en esta temática ha tomado un camino diferente, con mayor profundidad, lo que evidencia que es un tema de creciente interés y que el conocimiento sobre esta temática se ha profundizado.

Es común que, en el acercamiento a esta temática, prevalezca la idea de que la situación que se ha dado en llamar estrés oxidativo se asocia con efectos nocivos para el organismo. El estrés, cualquiera que sea su naturaleza, es una situación de alarma para el organismo y este necesita de dichas señales, que de no producirse evitan que las células sobrevivan y con ellas los diferentes niveles de organización biológica. Del mismo modo el

organismo necesita responder y adaptarse frente a cambios en el estado redox de las células o estrés oxidativo. Hoy es evidente que las reacciones de oxidación-reducción en las células son utilizadas en procesos fundamentales, dentro de los cuales se encuentra la regulación de la expresión génica. Así entonces, el concepto de estrés oxidativo se actualizó para incluir el rol de la señalización redox.

Para comprender la naturaleza de la agresión oxidativa es imprescindible conocer la naturaleza química de las principales especies reactivas del oxígeno y la forma en que se producen.

Especies reactivas del oxígeno

Las especies reactivas del oxígeno (ERO) son moléculas relativamente pequeñas, altamente reactivas y derivadas de reducciones sucesivas del oxígeno molecular, tal y como se muestra en la figura 4.1.

Tabla 4.1. Algunos estudios aleatorizados, controlados y a doble ciegas realizados entre los años 1990 y 2005 en los que se utilizaron antioxidantes vitamínicos

Estudio	Número de pacientes	Característica de los pacientes	Dosis vitamina E	Tiempo de tratamiento	Efecto
HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)	4761 vitamina E 4780 placebo	Más de 55 años de edad y riesgo de ECV	400 UI/día	5 años	No mejoría: infartos, ataque cardiaco, muerte por ECV
SPACE (Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease)	2060	Pacientes con hemodiálisis 99 97 placebo	800 mg/día	2 años	Ningún beneficio sobre la progresión de aterosclerosis. En el primer año sin cambio. Luego se redujo en 70 % los episodios de infartos
PPP (Primary Prevention Project)	4784	alto riesgo ECV	300 mg/día	Paró prematuramente	Sin efecto
WHS (Woman healthy study)	1240	Personas sanas	600 U/día	10 años	Sin beneficios
CHAOS (Cambridge heart antioxidant study)	810	Diabéticos tipo 2	1600 U/día	10 semanas	Disminuye LDLox
ATBC (Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study)	1800	HTA	1200	Incremento de hemorragias	Suspendido

Leyenda: ECV, enfermedad cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; LDL, lipoproteínas de baja densidad

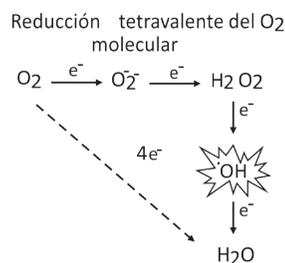


Fig. 4.1. Reducción tetravalente del oxígeno molecular. La captación del primer electrón produce el radical ion superóxido que al reducirse forma el anión peróxido, el cual se protona inmediatamente y forma el radical hidroxilo al captar el tercer electrón. La entrada del cuarto electrón forma el agua.

Las especies reactivas del oxígeno comprenden un amplio rango de sustancias químicas que incluyen al radical superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, peroxinitrito, ácido hipocloroso, singulete de oxígeno, radical hidroxilo y otras (Tabla 4.2). Cada una de ellas son heterogéneas desde el punto de vista químico, su producción se localiza en diferentes compartimentos celulares, presentan formas de reaccionar diferentes y las reacciones en que participan poseen sus propios parámetros cinéticos. Otro elemento que las distingue es la capacidad de difusión en los sistemas biológicos, su distribución celular y su efecto en un determinado contexto biológico. Por esta razón, el impacto o efecto de cada una de esas especies es diferente, así que, agrupar todas las especies reactivas del oxígeno como si fueran una simple entidad es un error.

Tabla 4.2. Principales especies reactivas del oxígeno

$^1\text{O}_2$	Singulete de oxígeno
$\text{HO}\cdot$	Radical hidroxilo
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno
$\text{RO}\cdot$	Radical alcoxilo
$\text{ROO}\cdot$	Radical peroxilo
ROOH	Hidroperóxido de alquilo
$\cdot\text{CH}_3$	Radical metilo
$\text{NO}\cdot$	Óxido nítrico
$\cdot\text{NO}_2$	Dióxido de nitrógeno
N_2O	Óxido nitroso
$\text{NOO}\cdot$	Radical peroxinitrito

Estas especies pueden o no ser iones o radicales libres y contienen oxígeno (en su mayoría), presentan una reactividad aun mayor que la del oxígeno molecular como su nombre indica. Se producen de forma endógena en las reacciones metabólicas del organismo y cumplen importantes funciones celulares. También

pueden llegar al organismo por inspiración de aire contaminado (benzopirenos de la combustión de combustibles fósiles en las maquinarias), en la dieta, al ingerir lípidos recalentados u oxidados por el proceso de cocción de los alimentos, por la acción de fármacos como antibióticos y citostáticos, por acción de radiaciones ionizantes, uso de tabaco, entre otras fuentes. Su acumulación excesiva rompe la homeostasis celular correspondiente, lo cual conduce a una situación de estrés oxidativo.

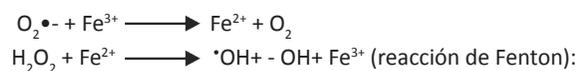
Fuentes de especies reactivas del oxígeno

Una fuente principal de especies reactivas del oxígeno es la cadena transportadora de electrones mitocondrial, proceso que forma parte de la respiración celular (Fig. 4.2). Las células fagocíticas durante el estallido respiratorio forman también una cantidad considerable de estas especies.

Los principales procesos en los que se forman las especies reactivas del oxígeno son:

- En la cadena transportadora de electrones de la mitocondria.
- Por las células fagocíticas que producen radical superóxido y este peróxido de hidrógeno.
- En la reacción de Fenton.
- Por acción de oxidasas como las enzimas NADPH/NADH oxidasa.
- Fijación de los radicales libres a una cadena de alquilo, iniciando la peroxidación de esta. Si se trata de un lípido se llama peroxidación lipídica.
- Defensa antimicrobiana, por la activación de la mieloperoxidasa (MPO) que utiliza el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- Síntesis de prostaglandinas.

El radical superóxido se forma a partir de enzimas como las oxidasas dependientes de NADPH y NADH y la xantina oxidasa. El H_2O_2 se forma fundamentalmente por la dismutación del radical superóxido en presencia o no de la enzima superóxido dismutasa. La gran capacidad que el H_2O_2 posee para dañar las biomoléculas se debe a su participación en la reacción de Fenton, donde reacciona con iones metálicos de la serie redox como el par $\text{Fe}^{2+/+3}$ para formar el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y agua (H_2O). El proceso global entre $\text{O}_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 se conoce con el nombre de reacción de Haber-Weiss. La reacción entre el H_2O_2 y la especie química en su forma reducida de los iones de la serie de transición de la tabla periódica como el hierro, cobre, cromo, manganeso, y otros, forman radical $\cdot\text{OH}$ y se conoce como reacción de Fenton:



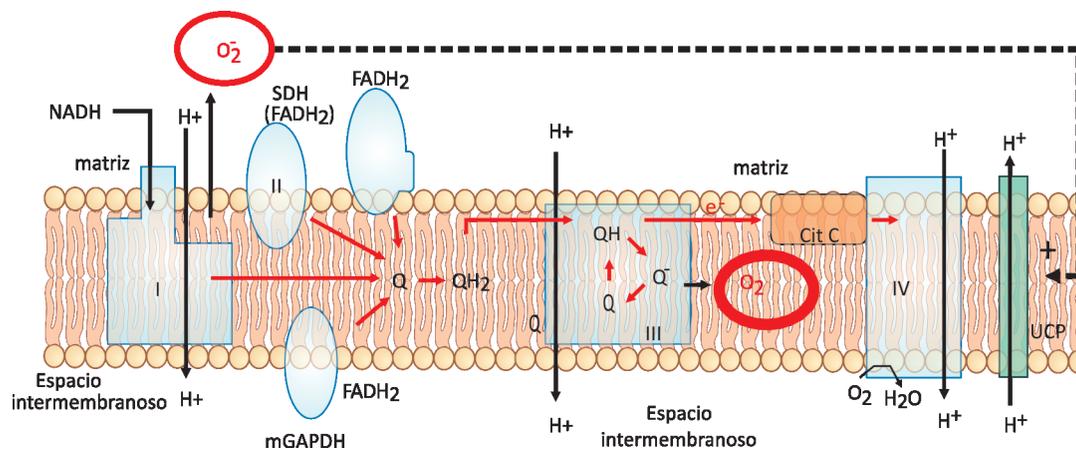


Fig. 4.2. Sitios de formación de las especies reactivas del oxígeno en la cadena respiratoria mitocondrial. En condiciones fisiológicas entre el 2-5 % del oxígeno que entra en la cadena respiratoria se reduce de forma univalente para dar lugar a la formación del radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$). Este se reduce para formar ion peróxido, el cual se protona para formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Se muestra el bombeo de protones hacia el espacio intermembranoso y la liberación de especies reactivas del oxígeno en la membrana por los complejos I y III de la cadena de transporte electrónico. SDH, succínica deshidrogenasa; $FADH_2$, cofactor flavina adenina dinucleótido reducido; NADH, nicotinamin adenín dinucleótido reducido; mGAPDH gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa; Q, coenzima; Cit, citocromo c; UCP, proteína desacopladora de la cadena respiratoria.

Las especies reactivas del nitrógeno (ERN) son aquellas que se producen en el metabolismo oxidativo del nitrógeno: óxido nítrico (NO^{\bullet}) y el anión peroxinitrito ($OONO^{\bullet-}$).

Especies reactivas del cloro. El ácido hipocloroso ($HOCl$), que se forma en la reacción de la mieloperoxidasa durante el estallido fagocítico, ha sido clasificado por algunos autores como una especie reactiva del oxígeno derivada del cloro o especies reactivas del cloro.

La enzima mieloperoxidasa (MPO) (EC 1.11.2.2) está presente en los fagosomas de los neutrófilos y de los monocitos. Es responsable de la actividad microbicida contra un amplio espectro de organismos. En la célula polimorfa nucleada estimulada, esta enzima cataliza la producción de ácido hipocloroso, y otros intermedios tóxicos que aumentan poderosamente la actividad microbicida. Forman parte del pus y son las que proporcionan el color del mismo.

El ácido hipocloroso forma parte de un grupo de sustancias microbicidas conocidas como “moléculas antimicrobianas no antibióticas” que por su amplio espectro, rápida acción y amplio margen de seguridad puede ser utilizado para controlar y prevenir un amplio número de infecciones de piel y mucosas. Es sintetizado por células del sistema inmunitario (neutrófilos y macrófagos) durante el proceso inmunológico conocido como “estallido respiratorio”, durante la fagocitosis de antígenos en reacción catalizada por la enzima mieloperoxidasa con la participación de peróxido de hidrógeno y un ion de cloro, tal como se representa en la ecuación que aparece a continuación. Funciona como una sustancia quimiotáctica que participa en el control microbiano y activación del sistema de defensa.



Doble carácter de las especies reactivas del oxígeno

Existe un margen relativamente estrecho en que las especies reactivas del oxígeno pueden pasar de ejercer una acción beneficiosa a provocar daño. El límite es diferente para cada tipo de células, según la función que realice. Se ha comprobado que ni-

veles fisiológicos de estas especies se generan en el músculo para mantener la actividad contráctil y el tono muscular, pero cuando la generación es excesiva se produce una disfunción muscular que genera debilidad y fatiga.

Bajos niveles de peróxido de hidrógeno son necesarios para la movilización de la insulina que se produce en los islotes pancreáticos y que conlleva que esta sea liberada, sin embargo, esas mismas especies pueden dañar las células especializadas en la producción de insulina cuando se rompe el balance u homeostasis.

Son muchos más los ejemplos en los que el estrés oxidativo se ha implicado en la aparición o progresión de diversos síndromes y enfermedades, entre los cuales se encuentra el cáncer, la aterosclerosis, estados de isquemia reperusión, enfermedades de origen inflamatorio, renales, diabetes mellitus y preeclampsia, entre otras. No obstante, no hay evidencias de una asociación causal inequívoca entre la presencia de sustancias prooxidantes y daño oxidativo y la aparición de los síntomas asociados a una enfermedad.

El metabolismo basado en el consumo de oxígeno es el más eficiente sistema para producir energía a partir de nutrientes, pero la formación de especies reactivas del oxígeno como consecuencia de la producción de ATP es un desafío fisiológico para las células. Se conocerá cómo el organismo puede lidiar con situaciones donde se incrementan estas especies.

Las reacciones donde participan las especies reactivas del oxígeno pueden conducir a la oxidación de biomoléculas como lípidos, proteínas y ADN y otras moléculas como carbohidratos cuyos productos de oxidación pueden activar señales intracelulares e intercelulares y dar lugar a eventos como apoptosis y adhesión celular.

Antioxidantes de mayor relevancia

Para evitar el daño celular debido a estos procesos, la mayoría de los sistemas biológicos han desarrollado una combinación de antioxidantes capaces de convertir las especies reactivas del oxígeno en derivados menos reactivos o no reactivos. El

organismo humano está equipado con un poderoso sistema de defensa antioxidante. La distribución de antioxidantes en los diferentes compartimentos celulares representa una eficiente estrategia para la regulación del estatus redox celular (Fig. 4.3).

Halliwell y Gutteridge, en 1999, definieron que la categoría de antioxidante se le puede atribuir a una sustancia que, "presente a concentraciones bajas comparadas con las de un sustrato oxidable, previene o retrasa significativamente la oxidación de dicho sustrato". La fisiología de los tejidos y órganos depende del equilibrio entre mecanismos bioquímicos y biofísicos, factores y agentes internos y externos que regulándose entre sí mantienen la homeostasis y el estado de salud del organismo en su conjunto. De ahí se deduce que cualquier situación que afecte este balance puede acarrear consecuencias letales para la célula y a la larga para el organismo entero.

Existen varias clasificaciones del sistema de defensa antioxidante, que abarcan diferentes criterios como el de haber sido producido por el organismo o no; así, se nombran como antioxidantes endógenos o exógenos. Las diferencias en los pesos moleculares conducen a una clasificación de acuerdo con el bajo o alto peso molecular. También se clasifican de acuerdo con su función biológica en sistemas enzimáticos y no enzimáticos; con arreglo al nivel de protección en que participan, como primario, secundario, terciarios etc. No puede decirse que hay una clasificación mejor que la otra, su valor radica en la acción que se quiera describir o ponderar en una situación dada. Algunos ejemplos se muestran en la tabla 4.3.

Antioxidantes enzimáticos

Las enzimas que generan especies reactivas del oxígeno están sujetas a un fino control a nivel de su síntesis y de su actividad enzimática. Las más activas e implicadas en la detoxificación son brevemente descritas a continuación.

Superóxido dismutasas (SOD). Las SOD (EC 1.15.1.1) son enzimas con una masa molecular entre 32-130 kDa. Su actividad catalítica consiste en transformar por dismutación dos moléculas de radical superóxido que generan peróxido de hidrógeno más oxígeno molecular como productos:



Todas poseen iones de metales de transición en su centro activo, los cuales participan en el mecanismo catalítico. En las células eucariontes existen tres tipos de SOD: a) la dependiente de cobre y zinc, (CuZn-SOD), descubierta por Irwing Fridovich y Joe McCord en 1968, de localización citosólica y con una masa molecular de 32 KDa; b) la dependiente de manganeso (Mn-SOD), de localización mitocondrial y con masa de 40 KDa y, c) la enzima extracelular (EC-SOD), que es la de mayor peso molecular y fue descubierta en 1982 por Marklund.

Catalasa (CAT). La CAT (EC 1.11.1.6) es una enzima de alto peso molecular, con una masa de 240 kDa que se localiza principalmente en los peroxisomas y cataliza la degradación del peróxido de hidrógeno.



Glutatión peroxidasa. La GP (EC 1.11.1.19) está ampliamente distribuida en diferentes tejidos de los mamíferos. Es una enzima dependiente de selenio con un átomo del metal en cada uno de las cuatro subunidades idénticas, lo que es esencial en su capacidad de catalizar la reducción del H₂O₂ o de lipoperóxidos (LOOH) por medio del uso del glutatión reducido (GSH) el cual genera glutatión oxidado (GSSG):

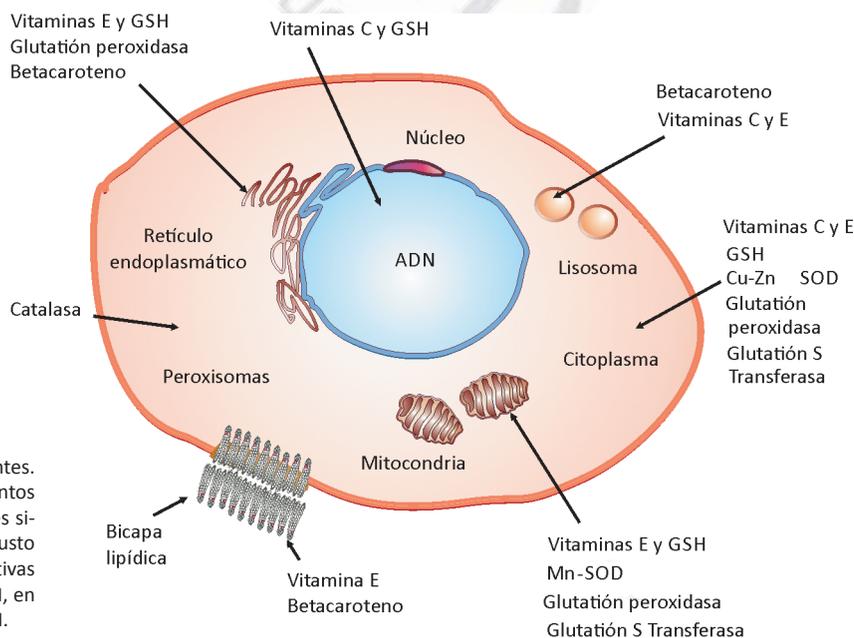


Fig. 4.3. Localización de los principales antioxidantes. Nótese que el glutatión existe en varios compartimentos celulares. Su concentración es similar en los diferentes sitios donde se encuentra, es mayor en la mitocondria, justo donde se genera la mayor cantidad de especies reactivas del oxígeno. En el citosol se encuentra entre 1-11 mM, en el núcleo de 3-15 mM y en la mitocondria de 5-11 mM.

Tabla 4.3. Clasificación de los antioxidantes

De acuerdo con la fuente	
Antioxidantes endógenos	Albúmina, bilirrubina, glutatión y enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) las cuales transforman en especies como el radical superóxido y el peróxido de hidrógeno a especies menos reactivas
Antioxidantes exógenos	Tocoferoles, carotenoides, vitamina C y otros
De acuerdo con su peso molecular	
Antioxidantes de bajo peso molecular	Bilirrubina, glutatión, vitaminas antioxidantes, entre otros
Antioxidantes de alto peso molecular	Proteínas como albumina, transferrina, ceruloplasmina, enzimas antioxidantes, ADN polimerasa, etc.
De acuerdo con el nivel de protección en que participan	
Primario	Aquellas enzimas que eliminan directamente especies reactivas, ejemplo SOS, Cat, Gpx, proteínas plasmáticas, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH)
Secundario	Vitaminas antioxidantes, bilirrubina, uratos etc.
Terciario	Sistema enzimático de reparación al ADN, metionina sulfóxido reductasa, sistema ubiquitina-proteasoma, proteína del <i>shock</i> térmico

Un número apreciable de tejidos animales posee ambas enzimas; sin embargo, se observa que a concentraciones bajas de H_2O_2 , la actividad que predomina es la de glutatión peroxidasa, es efectiva la catalasa cuando la concentración de H_2O_2 es alta. Lo anterior es consecuencia de la diferente afinidad (y K_M) de ambas enzimas por su sustrato.

Glutatión reductasa (GR). La relación GSH/GSSG se mantiene alta en la célula, debido a la presencia de sistemas enzimáticos que catalizan la reducción del glutatión oxidado, regenerando con ello la forma reducida del antioxidante. La glutatión reductasa (GR, EC 1.6.4.2) es una enzima citoplasmática

dependiente de NADPH que cataliza la reducción del glutatión oxidado a glutatión reducido, el cual puede ser utilizado por la enzima GP para la reducción del H_2O_2 . El NADPH que actúa como cofactor es suministrado fundamentalmente por la vía de las pentosas fosfato:



Glutatión reducido (GSH). El glutatión (γ -glutamil cisteinil glicina) es un tripéptido que desempeña diversas funciones metabólicas de gran importancia, principalmente relacionadas con la protección antioxidante de las células. En una célula sana, el equilibrio de las especies químicas que forman pares redox se encuentra desplazado hacia la forma reducida. El GSH se considera que funciona como un "buffer redox", ya que detecta cambios en el potencial redox total del medio celular.

El GSH es el tiol no proteínico más abundante en las células de mamíferos y constituye el principal antioxidante endógeno de carácter no enzimático. Literalmente, no se puede sobrevivir sin este antioxidante; una deficiencia de GSH puede causar hemólisis y estrés oxidativo. El GSH es esencial en el metabolismo intermediario, para la desintoxicación de diferentes sustancias como el paracetamol (acetaminofén), y para el correcto funcionamiento de otros antioxidantes importantes como las vitaminas C y E. Puede reaccionar directamente con los radicales libres sin necesidad de intervención enzimática, o bien por medio de la enzima glutatión peroxidasa (GP).

La síntesis de *novo* (Fig. 4.4) de este tripéptido se encuentra bajo el control de dos enzimas: glutamil cisteína ligasa (GCL) y glutatión sintetasa (GS).

La acción antioxidante de este péptido se debe al grupo sulfidriilo (SH) del residuo de cisteína, por lo que es capaz de ejercer su papel protector solo cuando se presenta en su forma reducida (GSH), de lo contrario está formando puentes disulfuro. La forma oxidada del glutatión se origina cuando dos moléculas de GSH se oxidan, cede un hidrógeno cada una y se combinan entre sí por un puente disulfuro, lo que da lugar a la forma oxidada (GSSG) donde se encuentran unidas dos moléculas de glutatión por un puente disulfuro. La enzima glutatión reductasa (GR) que se encarga de regenerar el GSSG a su forma reducida se encuentra predominantemente en el citosol, y existe también cierta actividad en la mitocondria.

La alteración del cociente GSH/GSSG por incremento del denominador, lo cual ocurre en condiciones de estrés oxidativo, constituye un indicador que se utiliza en la investigación para evaluar la presencia de esta condición. En el entorno fisiológico celular, la concentración de GSH es de dos a tres órdenes de magnitud mayores que la de GSSG.

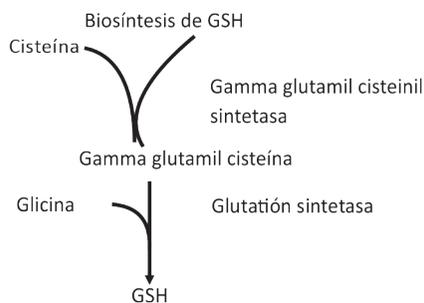


Fig. 4.4. Síntesis de *de novo* de glutatión reducido. La síntesis de este tripéptido consta de dos etapas y cada una de ellas está gobernada por una enzima. El riguroso control de la síntesis de esta pequeña molécula revela la importancia que tiene para la célula mantener las reservas de cisteína.

Vitaminas antioxidantes

Las vitaminas C y E actúan de forma conjunta como eliminadores de radicales. La vitamina C actúa fundamentalmente en el medio extracelular por su carácter hidrosoluble. Por otra parte, la vitamina E, de naturaleza hidrofóbica, penetra a la célula unida a un transportador y puede actuar tanto en la interfase como la membrana celular. Actúa concertadamente con el ácido ascórbico en el plasma, mientras que en las membranas lo hace con la coenzima Q10.

La vitamina E, dado su carácter lipofílico, constituye el principal antioxidante de las membranas celulares y la lipoproteína plasmática de baja densidad conocida como LDL. De este modo, los ácidos grasos son protegidos del ataque de los radicales libres y, por lo tanto, de su posible oxidación.

Los carotenoides (α y β carotenos, licopeno, etc.) y la vitamina A presentan actividad antioxidante bien documentada *in vitro* y evidenciada en modelos animales. La vitamina A es una sustancia liposoluble que se encuentra en forma de éster como retinol palmitato. Sus carotenoides precursores se degradan en las células intestinales a retinaldehídos y luego se reducen a retinol, el cual es reesterificado y se almacena en el hígado como palmitato de retinol. Cuando la vitamina es liberada del hígado, lo hace unida a la proteína de unión al retinol, que por sus siglas en inglés se conoce como RBP (*retinol binding protein*). Participa en la regulación de las vías metabólicas, la expresión genética, el crecimiento y la diferenciación celular.

Daño oxidativo a las biomoléculas

Daño oxidativo a las proteínas

Incluso en condiciones de normal funcionamiento del organismo, se acumulan proteínas modificadas por oxidación como consecuencia de la inevitable formación de especies reactivas.

Las proteínas modificadas que se acumulan dentro y fuera de la célula experimentan alteraciones significativas en sus fun-

ciones, por lo que deben de ser sustituidas por la maquinaria de síntesis proteínica celular. En la eliminación intervienen las enzimas proteolíticas, cuya acción evita la acumulación de las proteínas dañadas.

Aunque los residuos de cisteína son los más fácilmente oxidables, todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, principalmente por el radical hidroxilo. En los procesos de daño oxidativo a las proteínas, algunos aminoácidos como lisina, prolina y arginina se oxidan y dan lugar a grupos carbonilo. También contribuyen a la acumulación de carbonilo las reacciones secundarias de ciertas cadenas laterales con productos de la peroxidación de lípidos y con azúcares reductores. Los derivados con grupos carbonilo pueden también incrementarse a expensas de la ruptura oxidativa del esqueleto peptídico. Como los grupos carbonilos constituyen productos fundamentales de las reacciones oxidativas, el contenido de grupos carbonilo de las proteínas se emplea como un indicador de daño oxidativo a estas últimas.

La metionina oxidada es la única capaz de inducir reparación en las proteínas. La enzima metionina sulfóxido reductasa participa en el único proceso de reparación de proteínas oxidadas que se conoce. Esta reacción es muy importante porque la conservación de los residuos de metionina es de vital importancia para la síntesis proteica que tiene lugar en los ribosomas.

Como consecuencias bioquímicas de las modificaciones oxidativas a las proteínas se pueden señalar:

- Pérdida de la función de receptores, enzimas, proteínas de transporte.
- Alteración de la función de las enzimas reparadoras del ADN.
- Pérdida de la fidelidad del ADN polimerasas para replicar el ADN.
- Aumento o disminución de la susceptibilidad a la proteólisis (ejemplo, la enzima glutamina sintetasa).
- Aumento de la inmunogenicidad por generación de nuevos antígenos que provocan respuestas inmunitarias (ejemplo, 4-OH-nonenal-LDL).

Como consecuencias de la oxidación de grupos sulfhidrilo proteicos se puede decir que los cambios en el estado de oxidación de los grupos SH constituyen señales dentro de la célula que provocan una respuesta celular. Un ejemplo de ello se muestra en la figura 4.5, la cual corresponde a una representación de la enzima ATPasa que funciona como una bomba de intercambio de sodio y potasio iónico, enzima que anclada en la membrana celular ejerce su acción cuando se encuentra con los grupos sulfhidrilos en su forma reducida.

Daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico

El daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico (ADN) se produce cuando la molécula reacciona de forma directa con radicales

como el hidroxilo. Más concretamente, el daño estructural por radicales libres puede ocurrir de dos modos principales:

1. Reacción con los residuos desoxirribosa.
2. Reacción de adición a las bases del ADN.

La modificación oxidativa más frecuente suele ocurrir a nivel de la guanosina, y da lugar a la 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-oxodG). Su importancia reside en su poder mutagénico, ya que durante la replicación producirá transversiones guanina-timina. Además, se han identificado otros veinte productos de oxidación.

La concentración del nucleósido 8-oxodG se utiliza como índice del daño oxidativo al ADN y puede cuantificarse por espectrometría de masas, o por la técnica cromatográfica de fase reversa, para ello se utiliza un dispositivo conocido como *high performance liquid chromatography* (HPLC, por sus siglas en inglés) con detección electroquímica. Según estudios efectuados por muchos investigadores, el daño oxidativo al ADN constituye uno de los mecanismos que conducen al cáncer.

Por otra parte, se debe destacar que el daño oxidativo asociado a proteínas y al ADN no debe ser considerado de manera independiente. La acumulación de formas inactivas de enzimas reparadoras del ADN puede aumentar la acumulación de daño oxidativo al ADN, por lo que se pueden potenciar uno a otro. Cuando la replicación del ADN dañado tiene lugar antes de la reparación, o cuando moléculas de ADN dañado se reparan de manera incorrecta, tienen lugar mutaciones. Así pues, las lesiones oxidativas al ADN parecen estar implicadas no solo en el envejecimiento celular, sino también en la patogénesis de las enfermedades crónicas que aparecen en la adultez, como la diabetes.

Daño a lípidos. Peroxidación lipídica

Quizás la más estudiada de las reacciones en las que participan las especies reactivas es aquella que experimentan los lípidos, en particular los ácidos grasos polinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés). Estos son vulnerables al ataque del radical hidroxilo y otros radicales peroxilo por un mecanismo de oxidación radicalico en cadena en el cual prácticamente todos los PUFA que se encuentran en la vecindad son oxidados (Fig. 4.6). Los productos secundarios de las reacciones de peroxidación lipídica son también capaces de modificar a las proteínas.

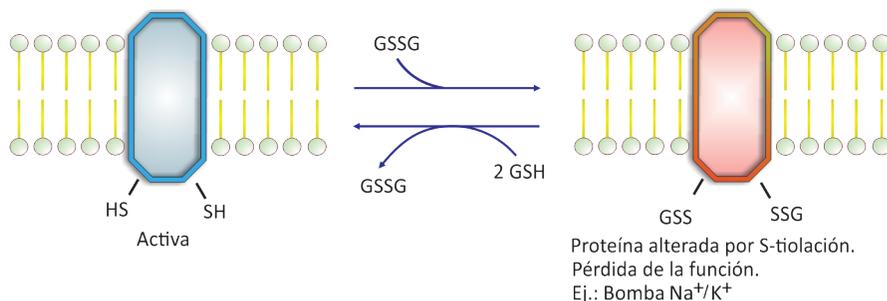


Fig. 4.5. Cambios en el estado de oxidación de los grupos sulfhidrilo en una proteína de membrana. En el esquema se observa en color morado la enzima funcional con los grupos SH (sulfhidrilo) en su estado reducido que le permite a la enzima cumplir su función en el intercambio de sodio y calcio iónico. La actividad disminuye de forma considerable cuando se oxidan los grupos SH (proteína en color azul) y se adicionan moléculas de glutatión en una reacción que inactiva a dichos grupos.

Los radicales peróxidos una vez formados pueden reaccionar a su vez con cadenas laterales de otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes. Por su naturaleza esta es una reacción potencialmente dañina, pues un solo radical es capaz de desencadenar una serie de eventos que conducen a la producción de un gran número de especies reactivas de carácter electrofílico. Esos productos, como los aldehídos tóxicos (malondialdehído y 4-hidroxinonenal), reaccionan rápidamente con los componentes celulares, además potencialmente tienen mayor facilidad para unirse con el ADN, por lo que causan mutaciones en el ADN, y producen daños estructurales y funcionales al reaccionar con proteínas. Se sabe que esos productos de las reacciones oxidativas, con frecuencia más pequeños y algunas veces cargados, pueden difundir lejos de su lugar de producción y causar edema celular, además de influir sobre la permeabilidad vascular, la inflamación y la quimiotaxis.

Consecuencias de la peroxidación lipídica para la membrana celular:

1. Disminución de la fluidez de las membranas biológicas.
2. Inactivación de enzimas y receptores asociados a la membrana celular.
3. Aumento de la permeabilidad al Ca^{2+} .

Aunque entre las modificaciones oxidativas a los lípidos predomina el efecto nocivo, se debe señalar que bajos niveles de oxidación condicionan cierta tolerancia de las células contra el estrés oxidativo.

Entre las funciones que cumplen las especies reactivas del oxígeno, la relacionada con la transmisión de señales celulares ha sido la más compleja de describir. Estas funciones celulares ya de por sí complejas y finamente reguladas, pueden ser interferidas por pequeños cambios en las concentraciones de estas especies o en la relación en que se encuentran unas especies con respecto a otras. Las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ERO/ERN) pueden actuar también como mensajeros que proporcionan señales celulares que permiten a las células ajustarse a la situación fisiológica regulando vías específicas. Se considera que el peróxido de hidrógeno es el mensajero más importante, de forma tal que a diferentes niveles tiene el potencial de inducir crecimiento, diferenciación o activar las vías de muerte celular.

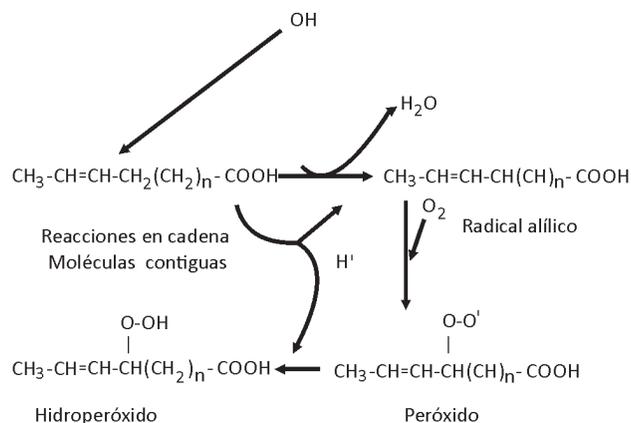


Fig. 4.6. Esquema general de las reacciones de peroxidación lipídica. Una molécula de radical hidroxilo ataca un hidrógeno alílico (aquel que se encuentra unido por enlace covalente simple con un carbono que a su vez está enlazado por simple enlace con otro carbono comprometido en un doble enlace) de un ácido graso monoinsaturado o polinsaturado, entregando el electrón libre a dicho carbono, al cual luego se le adiciona una molécula de oxígeno y se forma un peróxido, con el radical centrado en uno de los átomos de oxígeno. El producto final es un hidroperóxido o un peróxido orgánico.

La señalización celular dependiente del estado redox celular

La naturaleza ha integrado las reacciones redox en una gran variedad de vías de transducción de señales que regula funciones vitales. Solo hay que observar la pléyade de procesos celulares en los cuales las especies reactivas del oxígeno se encuentran implicadas. Estas funciones abarcan eventos como la regulación del ciclo celular, así como la disyuntiva entre la vida y muerte de la célula, sea esta por apoptosis o necrosis. Las señales redox son específicas en un contexto celular dado; gobiernan procesos de acuerdo con el sitio de generación, la distribución espacial, la duración temporal, etc. de la especie reactiva (s) en cuestión.

La dinámica del metabolismo redox necesita de estrategias celulares para detectar los cambios y transmitir la señal a la que luego la célula responderá con una ejecución dada. Para este fin la célula se vale de las modificaciones reversibles de los grupos sulfhidrilos de los residuos de cisteína de la célula. El grupo tiol (RSH) puede transitar por diferentes estados de oxidación desde 2 a 4. Así entonces los ácidos cis-sulfénico (Cis-SOH) y sulfínico (Cis-SO₂H) son importantes mecanismos de regulación de la función proteica (Fig. 4.7).

Se conoce que además de la sulfonilación, otras modificaciones postransduccionales como la glutationilación, tiene la capacidad de modular los procesos celulares que abarcan desde la división celular y la proliferación a la muerte celular, el control del ritmo circadiano y la secreción específica de sustancias por las células especializadas.

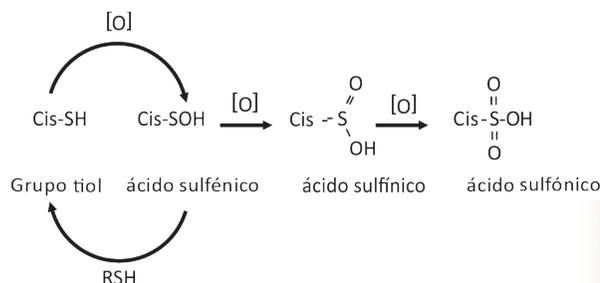


Fig. 4.7. Reacciones de oxidación del grupo sulfhidrilo de la cisteína que en presencia de abundante oxígeno da lugar a modificaciones hasta llegar al ácido sulfónico.

Al mismo tiempo, los cambios redox se asocian a señales que incluyen eventos de fosforilación y desfosforilación. Al menos dos factores de transcripción se encuentran bajo el control del estado redox celular: el NFκB (Fig. 4.8) y el AP1. Ambos se encuentran en el citosol y bajo condiciones oxidativas, de acuerdo con el potencial que aporte el cociente GSH/GSSG se producen eventos de fosforilación que conducen a su translocación al núcleo.

Los efectos de la S-glutationilación de los residuos de cisteínas han sido constatados en proteínas reguladas por cambios redox como p53, AP-1, NFκB y Pax 8. Como se ha mencionado, el cociente del contenido de glutatión en sus formas reducida y oxidado (GSH/GSSG) constituye el principal elemento implicado en la regulación redox y su fluctuación constituye el estímulo para las modificaciones de este tipo.

En los últimos 10 a 12 años se ha acumulado suficiente evidencia para demostrar que el estatus redox de la célula puede regular la modificación de histonas por acetilación, metilación y fosforilación. Estas modificaciones conducen a la remodelación de la cromatina y al reclutamiento de ARN polimerasa II además de factores de transcripción basal. Todo lo anterior explica la movilización de mediadores inflamatorios en situaciones de estrés oxidativo continuado. En la tabla 4.4 se muestran algunas moléculas que participan en transmisión de señales celulares dependientes del estado redox celular.

También los productos de la peroxidación lipídica en concentraciones subletales son capaces de actuar como mediadores de la comunicación celular y, por ende, de inducir una respuesta adaptativa. Dicha respuesta puede incrementar la capacidad defensiva de la célula. Se ha argumentado que esta respuesta se produce por la vía del factor de transcripción eritroideo 2, conocido como Nrf2 y su acción conjunta con el sistema *Kelch like* ECH proteína 1.

Por otra parte, se conoce que la relación entre los cofactores NADH/NAD⁺ es central para el catabolismo y la producción de ATP, mientras que la relación entre otro par de cofactores como el NADPH/NADP es una señal activadora de procesos anabólicos y de control de las proteínas que participan en el control redox.

Modulación de la activación de NFκB por antioxidantes

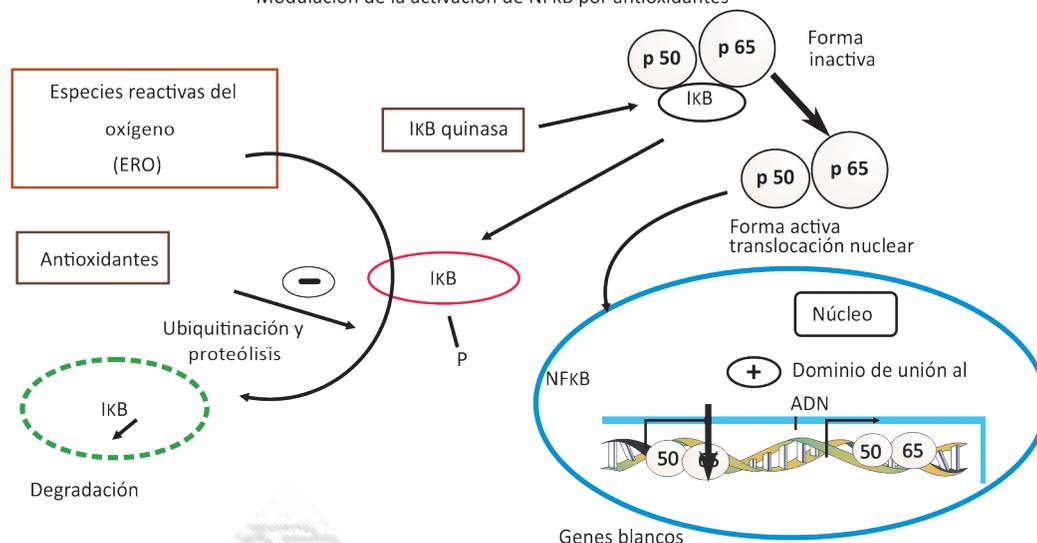


Fig. 4.8. Modulación de la activación de NFκB por antioxidantes. El factor de transcripción NFκB existe como un trímero en el citosol de la célula, una vez que se fosforila la subunidad IκB que es llamada la subunidad inhibitoria, es marcada por ubiquitina e identificada como blanco para su degradación; el dímero resultante se transloca al núcleo, uniéndose a la región específica del ADN, desde donde controla la expresión de varios genes. Entre los genes regulados por NF-κB se encuentran: bcl-2, bclxL, TRAF1, TRAF2, SOD, y A20, los cuales promueven sobrevivencia celular por inhibición de apoptosis. Los antioxidantes pueden bloquear esta cadena de eventos.

Tabla 4.4. Moléculas que participan en transmisión de señales celulares dependientes del estado redox celular

Moléculas	Efecto de oxidantes
Proteína tirosina quinasa	Activación
Proteína tirosina fosfatasa	Inactivación
Proteína serina/treonina quinasa	
MAPK	Activación
PKC	Inactivación
Pequeñas proteínas G	Activación
Señales por incremento de Ca ²⁺	Activación
Factores de transcripción	
AP-1	Activación
NF-κB	Activación

Ejemplos de factores de transcripción regulados por condiciones redox en células eucariotes:

- AP-1 (*activator protein-1*), un dímero que consiste de combinaciones de dos de los miembros de la familia Jun y Fos.

- NFκB (*nuclear factor inducing immunoglobulin k light chain in b-cells*) que consiste de un heterodímero de dos subunidades, p50 y p65, por el peso molecular de cada una de ellas.

Métodos para evaluar la presencia de especies reactivas del oxígeno y productos de la oxidación a las biomoléculas

La propia naturaleza reactiva de estas sustancias químicas hace difíciles e inexactos los métodos para su determinación. Aunque se han desarrollado cuantiosos y complejos métodos e instrumentos, no existe en la actualidad alguno que permita evaluar inequívocamente la concentración de tales analitos en los fluidos biológicos. Los métodos desarrollados son de uso exclusivo para la investigación, ya que hasta el momento no cumplen los requisitos para asegurar una evaluación clínica.

Características que deben tener los marcadores de estrés oxidativo para ser incorporados en las determinaciones de laboratorios clínicos:

- Los productos de la oxidación deben ser estables.
- Se deben acumular a concentraciones detectables.
- Deben estar involucrados directamente en el proceso de enfermedad.
- Que la variabilidad en la persona sea baja.
- Deben de reflejar vías de oxidación específicas.
- Correlación entre la concentración y la gravedad del proceso de enfermedad.

Los expertos en el tema reconocen que constatar el daño oxidativo a las biomoléculas permite evaluar mejor la intensidad del estrés oxidativo. Si las biomoléculas resultan dañadas, se pone en evidencia el fracaso de los sistemas antioxidantes para su protección. Los métodos más utilizados incluyen instrumentos costosos como los cromatógrafos de gases y líquidos, con dispositivos de detección sumamente especializados y que precisan de operarios bien entrenados. Las técnicas inmunoenzimáticas son la principal elección al intentar evaluar marcadores de esta naturaleza. Estas últimas permiten evaluar con mayor rigurosidad los productos de oxidación del ADN como la oxidación de la base guanosina en el nucleósido 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-oxodG) y los isoprostanos como el 8-Epi-prostaglandina-F2 alfa (8-iso-PGF2a), los cuales se producen como consecuencia de la oxidación a lípidos. Este isoprostanoides es el marcador más fidedigno de la peroxidación lipídica (POL), lo que se debe a que es el producto de una vía de degradación no enzimática del ácido araquidónico que solo se activa en condiciones de estrés oxidativo. El otro marcador de la POL que más se ha utilizado es el malondialdehído (MDA); sin embargo, su acumulación no solo responde a reacciones oxidativas de lípidos, ya que la glicosilación no enzimática de proteínas y la oxidación de carbohidratos también contribuyen a su acumulación.

La dificultad de medir el daño oxidativo y los niveles de ERO, especialmente *in vivo*, conjuntamente con la incertidumbre de la interpretación de esos resultados, significa que aún es grande el desconocimiento acerca del papel que desempeña, a pesar del avance que en las dos últimas décadas se ha alcanzado en este sentido.

Relación entre estrés oxidativo y enfermedades

Dado el poder de atravesar membranas biológicas de algunas especies reactivas y la capacidad de producir daño a biomoléculas como el ADN, proteínas, lípidos y carbohidratos, varias enfermedades se han relacionado con la acumulación de estas especies. Algo que no se ha podido encontrar con suficiente claridad es una relación de causalidad que permita definir que la aparición de la enfermedad está determinada por las especies reactivas del oxígeno. Sin embargo, en algunos casos es tal la contundencia de la asociación entre su acumulación y la presencia e incluso el agravamiento de los signos y síntomas de la enfermedad que se han denominado enfermedades redox. Tal es el caso de la diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus es un síndrome que afecta a un porcentaje amplio de la población mundial y que se disemina como una verdadera epidemia; está profundamente relacionada con

eventos oxidativos y su consecuencia a corto plazo: la acumulación de especies reactivas del oxígeno y moléculas resultantes de las reacciones oxidativas a las biomoléculas. Algo más convincente aún es que las enfermedades asociadas al síndrome diabético también se relacionan con eventos oxidativos. En el primer lustro del siglo XXI, Michael Brownlee (Departments of Medicine and Pathology, and Diabetes Research and Training Center, Albert Einstein College of Medicine of New York) demostró que varias vías metabólicas se activan en la diabetes y todas ellas conducen a la acumulación de especies reactivas del oxígeno, especialmente radical superóxido. La hiperglucemia sostenida conduce a la aparición de las complicaciones que desestabilizan y comprometen la integridad de varios órganos y sistemas, y en cada uno de esos caminos las ERO se encuentran implicadas (Fig.4.9).

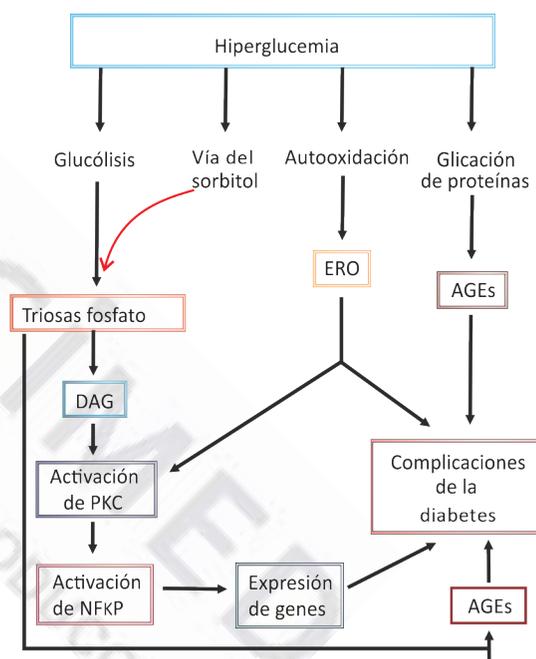


Fig. 4.9. Relación entre la hiperglucemia y las complicaciones de la diabetes con las especies reactivas del oxígeno. El incremento de la glucosa en sangre eleva su permanencia en este fluido y con ello la posibilidad de su autooxidación y glicosilación, además de activar la vía del sorbitol que confluye con la vía glucolítica para incrementar la formación de triosas fosfato. Todo lo anterior conduce al incremento del diacil glicerol (DAG), mensajero que activa varias isoformas de una quinasa (PKC) que fosforila en residuos de serina y treonina cuya acción sobre la unidad inhibitoria (I κ B) del factor nuclear NF κ B lo activa. Una vez fosforilada la subunidad I κ B es marcada con ubiquitina, degradada y el dímero resultante se transloca al núcleo donde activa una pléyade de genes dentro de los cuales se encuentran aquellos que conducen a las complicaciones de la diabetes. Por otra parte, la oxidación de la glucosa da lugar a especies reactivas del oxígeno (ERO), que unido a la acumulación de los productos finales de glicosilación avanzada (AGE) condicionan aún más el escenario para la aparición de las complicaciones por los niveles elevados de glucosa.

Las alteraciones del ADN originadas por el ataque de las especies oxidantes son parte de los eventos de mayor riesgo para desarrollar el cáncer, y la oxidación de las LDL constituye uno de los mecanismos que participa en la génesis de la placa ateromatosa, lo que se reconoce como el evento crucial para el desarrollo de la aterosclerosis. La acumulación de proteínas oxidadas pudiera explicar la progresión o el origen de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Muchos de los eventos relacionados con la comunicación celular pudieran contribuir a las enfermedades del sistema inmunitario. La fisiopatología de la hipertensión arterial tiene una base muy sólida no solo en su relación con la acumulación de especies reactivas del oxígeno, o la disminución de la disponibilidad de vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), sino en la activación o interferencia con el sistema renina angiotensina aldosterona. Incluso el envejecimiento, puede ser explicado por la acumulación de productos de reacciones oxidativas y la disminución de la capacidad de los antioxidantes de contrarrestarlas.

Resumen

El estrés oxidativo es una condición en la cual los antioxidantes no logran contrarrestar las reacciones de oxidación de las biomoléculas, por lo que estas se acumulan y producen un daño que puede alcanzar a todos los niveles de organización biológica.

Las principales especies reactivas del oxígeno se forman en las mitocondrias, en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, durante la respuesta del sistema inmunitario ante el ataque microbiano y por las enzimas oxidasas dependientes de NADH y NADPH. Las especies reactivas que más daño producen son el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno.

Los antioxidantes son sustancias de composición química variable que actúan ya sea convirtiendo especies muy reactivas en otras de menor reactividad o inocuas. El consumo de antioxidantes en grandes dosis, ya sean aislados o combinados, no ha demostrado ser beneficioso en todos los ensayos clínicos. El consumo de píldoras antioxidantes de forma aisladas no es una buena práctica para la salud. La recomendación para el consumo de antioxidantes es que sean incorporados a través del consumo de frutas y vegetales en diferentes horarios del día.

Ya se conoce que las especies derivadas del oxígeno cumplen funciones relacionadas con la transmisión de señales, por lo que participan en la comunicación celular. Este es un ejemplo de su acción beneficiosa.

Varias enfermedades se han asociado a la acumulación de especies reactivas del oxígeno, pero no existe una relación causal inequívoca. Algunas de estas enfermedades son las de origen inflamatorio, la diabetes mellitus y el cáncer.

Ejercicios

1. ¿En qué consiste la condición denominada estrés oxidativo?
2. ¿Cuáles especies reactivas derivan de las reacciones que intervienen en la reducción tetravalente del oxígeno molecular?
3. Elabore una lista con los antioxidantes más conocidos y coloque al lado la función que realiza y la clasificación de cada uno.
4. Justifique la importancia de la función antioxidante del glutatión reducido.
5. ¿Cuáles son las reacciones que producen las especies reactivas del oxígeno en el organismo?
6. Explique mediante un ejemplo el papel de las sustancias derivadas de los procesos oxidativos en la comunicación celular.
7. ¿Qué enfermedades se han relacionado con la acumulación de especies reactivas del oxígeno y biomoléculas oxidadas?

Resumen de la sección

El metabolismo es la esencia de la vida y concluye con la muerte; abarca todas las reacciones mediante las cuales el organismo intercambia sustancia, energía e información con el medio circundante. El anabolismo engloba las reacciones sintéticas, requiere energía y están presentes reacciones de reducción. El catabolismo comprende a las reacciones degradativas que liberan energía y existen reacciones oxidativas. Ambas vertientes se interrelacionan.

El metabolismo se organiza en vías o rutas metabólicas. Cada vía está formada por una secuencia de reacciones donde el producto de una se convierte en sustrato de la siguiente. Cada ruta metabólica consta de uno o más sustratos iniciales o precursores de la vía y uno o más productos finales. Los metabolitos que se encuentran entre ellos se denominan metabolitos intermediarios de la vía. Las vías metabólicas presentan, al menos, una enzima reguladora que suele ubicarse en una de las reacciones iniciales de la ruta. El metabolismo está sujeto a complejos mecanismos de regulación que controlan la intensidad de su funcionamiento, lo que permite la adaptación del organismo a las condiciones cambiantes del medio ambiente mediante activación o depresión de determinadas enzimas reguladoras de las diferentes rutas metabólicas.

La respiración celular es el proceso metabólico mediante el cual el grupo acetilo del acetil-CoA se degrada, con consumo de oxígeno, hasta $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ con liberación de energía, parte importante de la cual se almacena en moléculas de ATP. Es el proceso que aporta la mayor cantidad de ATP a los organismos aerobios. Ocurre en la mitocondria y consta de tres etapas: ciclo de Krebs, cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa. Las etapas están estrechamente vinculadas.

El ciclo de Krebs, primera etapa de la respiración celular, se localiza en la matriz mitocondrial, y consiste en la degradación del grupo acetilo de la acetil coenzima A hasta $2 \text{CO}_2 + 3\text{NADH.H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{GTP}$. Los cofactores reducidos formados en el ciclo son sustratos de la cadena transportadora de electrones. La cadena respiratoria se localiza en la membrana interna mitocondrial y consta de dos procesos: la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa.

La cadena transportadora de electrones consiste en una secuencia ordenada de reacciones redox mediante la cual se transfieren los equivalentes de reducción desde el NADH, el succínico o FADH_2 provenientes del ciclo de Krebs o de otros procesos metabólicos hasta el oxígeno molecular. La energía liberada en estas reacciones se almacena en forma de un gradiente protónico. Los transportadores se organizan formando cuatro complejos respiratorios: complejo I (NADH CoQ oxidorreductasa), el cual oxida el NADH y reduce a la coenzima Q; el complejo II (ácido succínico coenzima Q oxidorreductasa), que oxida al ácido succínico y reduce la coenzima Q; el complejo III (coenzima QH_2 citocromo c oxidorreductasa), que oxida a la coenzima Q y reduce al citocromo c, y el complejo IV (citocromo c oxidasa) que oxida al citocromo c, reduce al oxígeno y forma H_2O . Los complejos I y III bombean 4 protones, el IV bombea 2 y el complejo II no bombea protones. Si los equivalentes de reducción son aportados por el NADH se bombean 10H^+ y si son aportados por el succínico o el FADH_2 solo se bombea 6.

La fosforilación oxidativa consiste en la síntesis de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{Pi}$ utilizando la energía aportada por el gradiente protónico. Este proceso es catalizado por la enzima ATP-sintasa, la cual consta de tres partes. La porción F_1 orientada hacia la matriz contiene el centro activo de la enzima y está integrada por las subunidades β (centro activo) y α que resulta necesaria para la acción de la enzima. La porción F_0 tiene forma de cilindro (con 12 unidades c) y actúa como canal para el paso de los protones, está incluida en la membrana interna. Las subunidades γ y ϵ forman el cuello que une a ambas porciones.

Al alcanzar el gradiente protónico un determinado valor energético (ph límite), se abren los canales c de F_0 , pasan los H^+ , lo que provoca que el cilindro rote, transmite a la subunidad γ (gamma) dicha rotación y esta interactúa con las unidades β provocando la liberación del ATP sintetizado y la disipación del gradiente protónico. El mecanismo de fosforilación oxidativa se basa en la teoría quimiosmótica descrita por Mitchell. El transporte de electrones por los complejos de la cadena respiratoria crea un gradiente de protones; la membrana interna de la mitocondria es impermeable a los protones, y tanto los transportadores como la enzima ATP están orientados vectorialmente en la membrana interna lo que garantiza su adecuado funcionamiento.

Es importante tener en cuenta que cada etapa es eficiente-

mente regulada y contribuye a la regulación del proceso íntegro de la respiración celular. Así, la disponibilidad de acetil-CoA y de ácido oxalacético y la relación ATP/ADP controla el funcionamiento del ciclo de Krebs; la relación cofactores reducidos/cofactores oxidados y la disponibilidad de O_2 regulan la velocidad de la cadena transportadora de electrones y, finalmente, la ADP y la intensidad del gradiente protónico determinan la intensidad de la síntesis de ATP en la fosforilación oxidativa.

Este proceso se afecta por varios agentes, como inhibidores de la cadena transportadora de electrones, inhibidores de la fosforilación oxidativa y desacopladores.

El estrés oxidativo es una condición en la cual los antioxidantes no logran contrarrestar las reacciones de oxidación de biomoléculas ERO (especies reactivas del oxígeno), por lo que estas se acumulan y producen un daño que puede alcanzar a todos los niveles del organismo.

Las principales especies reactivas del oxígeno se forman en las mitocondrias, en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, durante la respuesta del sistema inmunitario ante el ataque microbiano y por las enzimas oxidadas dependientes de NADH y NADPH. Las especies reactivas que más daño producen son el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno.

Los antioxidantes son sustancias de composición química variable que actúan ya sea convirtiendo especies muy reactivas en otras de menor reactividad o inocuas. El consumo de antioxidantes en grandes dosis, ya sean aislados o combinados, no ha demostrado ser beneficioso en todos los ensayos clínicos en que se han aplicado. El consumo de píldoras antioxidantes de forma aisladas no es una buena práctica para la salud. La recomendación para el consumo de antioxidantes es que sean incorporados a través de la ingestión de frutas.

Varias enfermedades se han asociado a la acumulación de especies reactivas del oxígeno. Algunas de estas enfermedades son aquellas de origen inflamatorio, la diabetes mellitus y el cáncer.

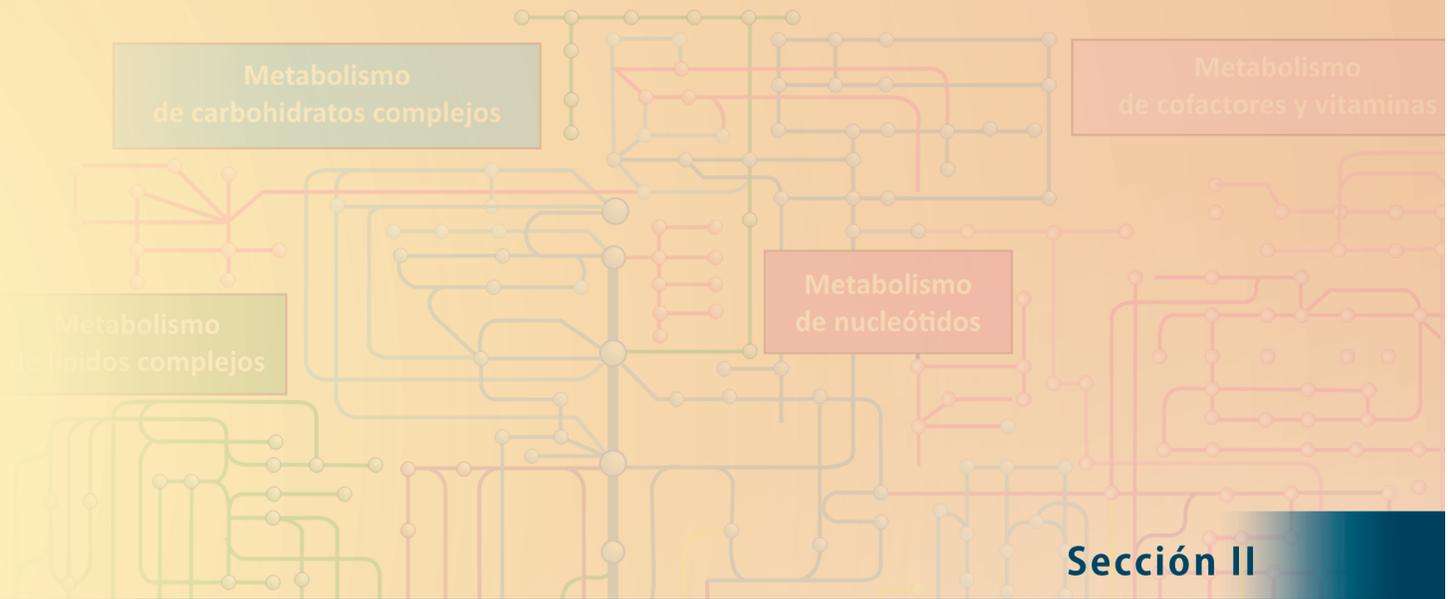
Bibliografía

- Ackerman, S.H., Tzagoloff, A. (2006). Function, structure, and biogenesis of mitochondrial ATP synthase. *J. Biol. Chem*, 281 (41), 30925-32.
- Adelroth, P., Brzezinski, P. (2004). Surface-mediated proton-transfer reactions in membrane-bound proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1655 (1-3),102-15.
- Agarwal, B. (2011). A role for anions in ATP synthesis and its molecular mechanistic interpretation. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 43 (3), 299-310. doi:10.1007/s10863-011-9358-3. PMID 21647635.
- Ahearn, I.M., Haigis, K. y Philips. M. R. (2011). Regulating the regulator: post-translational modification of RAS. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13, 39-51.

- Amunts, A., A. Brown, J. Toots, S. H. W. Scheres, y V. Ramakrishnan. (2015). Ribosome. The structure of the human mitochondrial ribosome. *Science*, 348 (6230), 95-8. doi:10.1126/science.aaa1193. PMC 4501431. PMID 25838379.
- Azzolin, L., S. Von Stockum, E. Basso, V. Petronilli, M. A. Forte, et al. (2010). The mitochondrial permeability transition from yeast to mammals. *FEBS Letters.*, 584 (12), 2504-09. doi: 10.1016/j.febslet.2010.04.023. PMC 2878904. PMID 20398660.
- Banerjee, R. (2013). Introduction to the Thematic Minireview. Series on Redox-active Protein Modifications and Signaling, 288, 264-63. doi: 10.1074/jbc.R113.502583 originally published online July 16.
- Baumann, K. (2013). Stem cells: A metabolic switch. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14, 64-5.
- Benayoun, B. A., Pollina, E. A. y Brunet, A. (2015). Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16, 593-610.
- Benedikt, W. (2010). Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11, 872-84.
- Bianchi, C., Fato, R., Genova, ML., Parenti Castelli, G., Lenaz, G. (2003). Structural and functional organization of Complex I in the mitochondrial respiratory chain. *Biofactors*, 18(1-4), 3-9.
- Browlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 813-820.
- Brzezinski, P., Adelroth, P. (1998). Pathways of proton transfer in cytochrome c oxidase. *J Bioenerg Biomembr*, 30(1), 99-107.
- Buzhynskyy, N., Sens, P., Prima, V., Sturgis, JN., Scheuring, S. (2007). Rows of ATP synthase dimers in native mitochondrial inner membranes. *Biophys J*.
- Carroll, J., Fearnley, IM., Skehel, JM., Shannon, RJ., Hirst J, and Walker, JE. (2006). Bovine Complex I Is a Complex of 45 Different Subunits. *J. Biol. Chem*, 281, 43, 32724-32727.
- Covian, R. and Trumpower, BI. (2006). Regulatory Interactions between Ubiquinol Oxidation and Ubiquinone Reduction Sites in the Dimeric Cytochrome bc1 Complex. *J. Biol. Chem*, 281, 41, 30925-30932.
- Crofts, A.R., Shinkarev, V.P., Derrick, R., Kolling, J. and Hong, S. (2003). The Modified Q-cycle Explains the Apparent Mismatch between the Kinetics of Reduction of Cytochromes c1 and bH in the bc1 Complex, *J. Biol. Chem*, 278, 38, 36191-201.
- Das, A.M. (2003). Regulation of the mitochondrial ATP-synthase in health and disease. *Mol Genet Metab*, 79(2),71-82.
- Finkel, T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell Biol*, 194, 7-15.
- Flohé, R. and Flohé. (2011). Basic Principles and Emerging Concepts in the Redox Control of Transcription Factors. *Antioxid Redox Signal*, 15,8, 2335-81.
- Gennis, R.B. and Front, Biosci. (2004). Coupled proton and electron transfer reactions in cytochrome oxidase.; 9: 581-91.
- Giraldo, A.P., Uribe, S.I. y López, A. (2011). Análisis de secuencia de ADN mitocondrial (Cyth y ND1) en *Lucilia eximia* (Diptera: calliphoridae). *Revista colombiana de Entomología*, 37 (2), 273-78.
- González, J., Valls, N., Brito R., Rodrigo R. (2014). Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol.*; 6(6): 353-366ad Católica de Chile.
- Halliwell, B. (2000). The antioxidant paradox. *Lancet*, 355, 1179-80.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*, Fourth ed, Oxford University Press, Oxford.
- Harvey, R.A., Ferrier, D.R. (2011). *Biochemistry*. Lippincott's Illustrated Reviews. Sixth edition. Williams & Wilkins, New York.
- Hinkle, P.C. (2005). P/O ratios of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*, 1706 (1-2) :1-11.
- Lane, N. (2011). Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Lane Biology Direct*, 6, 35.
- Liu, B., Chen, Y., St. Clair D K. (2008). ROS and p53: A versatile partnership. *Free Radical Biology & Medicine*, 44, 1529-35.
- Maneg, O., Malatesta, F., Ludwig, B., Drosou, V. (2004). Interaction of cytochrome c with cytochrome oxidase: two different docking scenarios. *Biochim Biophys Acta*, 1655(1-3), 274-81.
- Meyer, A.J., and Dick, T.P. (2010). *Antioxid. Redox Signal*, 13:621-50.
- Mill, D.B., Ward, L.M., Jones, C.A., Sweeten, B., Forth, M., Treusch, A.H and Canfield D.E. (2014). Oxygen requirements of the earliest animals. Freely available online through the PNAS open access option, PNAS, 11, 4168-72.
- Murphy, P., Holmgren, A., Larsson, N., Halliwell, B., Chang, B. et al. (2011). Unraveling the Biological Roles of Reactive Oxygen Species. *Cell Metabolism*, 13, 361-367.
- Niki, E. (2014). Antioxidants: Basic Principles, Emerging Concepts, and Problems. *Biomed J*, 37,106-111.
- _____ (2012). Do antioxidants impair signaling by reactive oxygen species and lipid oxidation products? *FEBS Letters*, 586, 3767-70.
- Papa, S., Lorusso, M., Di Paola, M. (2006). Cooperativity and flexibility of the proton motive activity of mitochondrial respiratory chain. *Biochim Biophys Acta*, 1757(5-6), 428-36.
- Papa, S., Scacco, S., Sardanelli, AM., Petruzzella, V., Vergari, R., Signorile, A, Technikova-Dobrova, Z. (2002). Complex I and the cAMP cascade in human physiopathology. *Biosci Rep*, 22(1), 3-16.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, T., Sandip, C. et al. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *BioMed Research International* 2014: Article ID 761264, 19 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/761264>.
- Raul Covian, and Bernard, L. Trumpower. Regulatory Interactions between Ubiquinol Oxidation and Ubiquinone Reduction Sites in the Dimeric Cytochrome bc1 Complex*.
- Richter, O.M., Ludwig, B. (2003). Cytochrome c oxidase--structure, function, and physiology of a redox-driven molecular machine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 147, 47-74.
- Schäfer, E., Seelert, H., Reifschneider, NH., Nk Krause F, Norbert A. Dencher NA and Vonck J. (2006). Architecture of Active Mamma-

- lian Respiratory Chain Supercomplexes. *J. Biol. Chem*, 281, 22, 15370-75.
- Stuart, R. (2002). Insertion of proteins into the inner membrane of mitochondria: the role of the Oxa1 complex. *Biochim Biophys Acta*, 1592(1), 79-87.
- Villani, G., Attardi, G. (2000). In vivo control of respiration by cytochrome c oxidase in human cells. *Free Radic Biol Med*, 29(3-4), 202-10.
- Vinga, S., Neves, A.R., Santos, H., Brandt, B.W. and Kooijman, SALM. (2010). Subcellular metabolic organization in the context of dynamic energy budget and biochemical systems theories. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 365, 3429-42.
- Volodymyr I. Lushchak. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its Classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224,164-75.
- Wikstrom, M., Morgan, J.E., Verkhovsky, M.I. (1998). On the mechanism of proton translocation by respiratory enzyme. *J Bioenerg Biomembr*. Feb, 30 (1),139-45.
- William, I. Sivitz and Mark A. Yorek. (2010). Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities; 12, 4, 537-77.
- Ying Wang, Ock K. Chun and Won O. Song. (2013). Plasma and Dietary Antioxidant Status as Cardiovascular Disease Risk Factors: A Review of Human Studies. *Nutrients*, 5, 2969-3004.





Sección II

Metabolismo de los glúcidos

Metabolismo
Capítulo 5. Incorporación de los monosacáridos a la célula

Capítulo 6. Metabolismo del glucógeno

Capítulo 7. Metabolismo de la glucosa

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Introducción a la sección

La sección se dedica al estudio del metabolismo de los glúcidos. Estos compuestos constituyen la fuente fundamental de energía y carbonos para los organismos no fotosintéticos; además, algunos glúcidos constituyen formas de almacenamiento energético en los organismos vivos.

En el capítulo 5 se tratan los procesos digestivos y absortivos de los glúcidos más abundantes en la dieta humana, procesos fundamentales, ya que se requiere la conversión de estos compuestos a sus moléculas precursoras constituyentes como requisito indispensable para su absorción intestinal y su posterior utilización por parte de los diferentes tejidos del organismo. El principal producto de la digestión de los glúcidos dietéticos es la glucosa y en menor cuantía otros monosacáridos como fructosa y galactosa.

El metabolismo del glucógeno (su síntesis y degradación) es un proceso esencial para los organismos superiores, pues les permite a estos disponer de una reserva energética, en condiciones de abundancia de glucosa, que puede ser rápidamente utilizada cuando sea requerida. El capítulo 6 aborda su estudio y en él se analizan los variados y complejos mecanismos que intervienen en su regulación.

La degradación de la glucosa ocurre mediante el proceso de glucólisis, vía metabólica que convierte la glucosa en ácido pirúvico. De acuerdo con las condiciones aeróbicas o anaeróbicas este monosacárido producirá $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$ con la participación de los procesos de la respiración celular, o se transforma en ácido láctico + ATP, respectivamente. Dependiendo de estas condiciones será el rendimiento energético del proceso. El capítulo 7 se dedica al estudio del metabolismo de la glucosa, a la vía glucolítica y a la gluconeogénesis, proceso, este último, que permite la formación de glucosa a partir de compuestos no glúcidos. Se estudia además el ciclo de las pentosas, vía de oxidación directa de la glucosa de importancia en algunos tejidos, y también se trata la incorporación de otros monosacáridos a la vía glucolítica, lo que permite su utilización metabólica.

Metabolismo de carbohidratos complejos

Metabolismo de cofactores y vitaminas

Metabolismo de cofactores y vitaminas

Metabolismo de nucleótidos

Capítulo 5

Incorporación de los monosacáridos a la célula

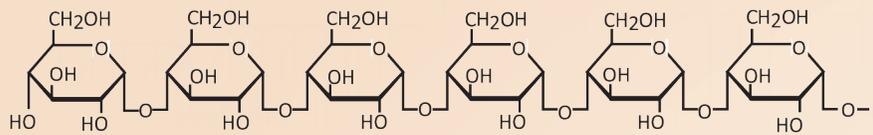
Los glúcidos ocupan un lugar muy importante en la dieta humana, ya que son los nutrientes más abundantes y, por ende, los que aportan mayor cantidad de energía. Los glúcidos dietéticos pueden ser oligosacáridos o polisacáridos. Entre los primeros se incluyen la sacarosa y la lactosa y, entre los últimos, el almidón, el glucógeno y la celulosa.

Los glúcidos ingeridos en la dieta, principalmente el almidón como polisacárido principal de la dieta y la sacarosa y lactosa (oligosacáridos), son convertidos en sus moléculas precursoras por medio del proceso digestivo y, posteriormente, absorbidos y transportados a los distintos tejidos del organismo por medio

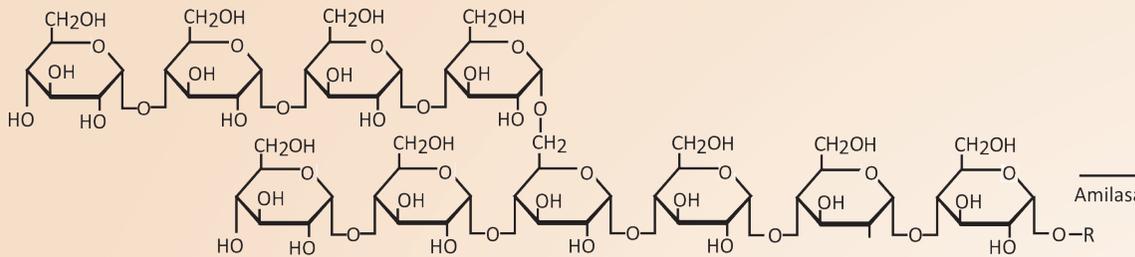
de la sangre. Este capítulo está dedicado al tema de la digestión y absorción de los glúcidos; además se tratará la incorporación celular y la reacción de fosforilación inicial de los monosacáridos.

Digestión y absorción de los glúcidos de la dieta

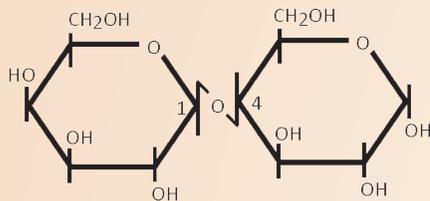
Los glúcidos que se ingieren en la dieta son de dos tipos fundamentales: polisacáridos, como el almidón, y los disacáridos: lactosa y sacarosa (que son oligosacáridos, formados por dos monosacáridos), como se muestra a continuación:



Amilosa



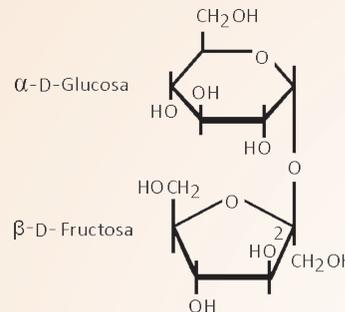
Amilopectina



β -D-galactosa

α -D-glucosa

Lactosa

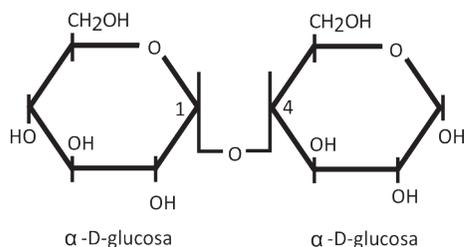


α -D-Glucosa

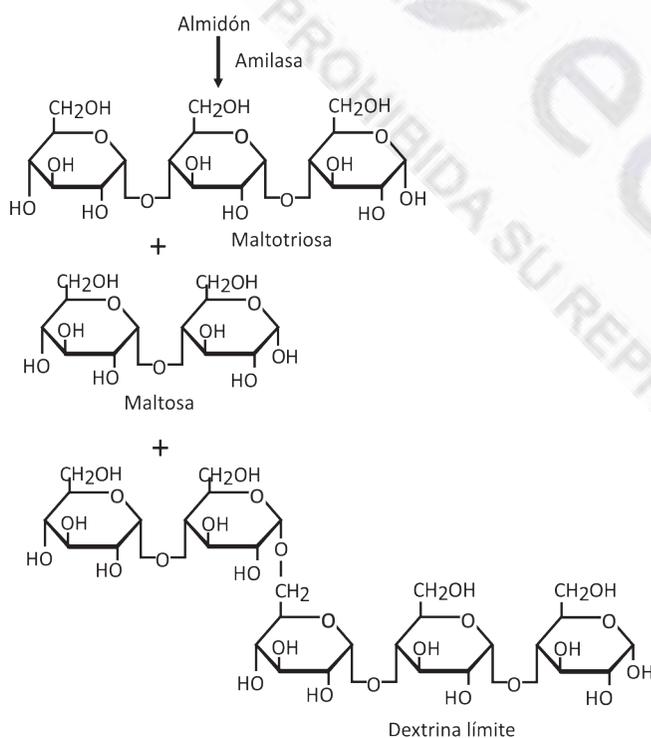
β -D-Fructosa

Sacarosa

La maltosa se forma fundamentalmente por la degradación del almidón. La estructura de este compuesto es:



Las enzimas que degradan al almidón son las α amilasas salival y pancreática; esta última, formada en el páncreas, ejerce su acción en el intestino delgado. La salival tiene acción limitada por el poco tiempo que permanecen los alimentos en la boca; por tanto, la enzima principal de la degradación del almidón es la amilasa pancreática. Ambas enzimas presentan actividad similar, es decir, escinden hidrolíticamente los enlaces glicosídicos α 1-4 y dan como productos maltosa, glucosa libre y dextrinas límites. Las dextrinas límites se forman por carecer las amilasas de acción sobre los enlaces glicosídicos α 1-6:



La degradación ulterior de los productos de la acción de las amilasas y de los disacáridos ingeridos como tal: sacarosa y lactosa; se degradan por la acción de un conjunto de enzimas denominadas disacaridasas localizadas en las microvellosidades de la mucosa intestinal. Las disacaridasas y su acción son:

- Lactasa: degrada la lactosa y rinde β galactosa y α glucosa.
- Maltasa: degrada la maltosa y da como productos dos moléculas de α glucosa.

- Complejo sacarasa-isomaltasa: puede actuar sobre la sacarosa y da como productos glucosa y fructosa y si actúa sobre las dextrinas límites, lo que hace en conjunto con la maltasa, rinde como productos tantas moléculas de glucosas como residuos estuvieran presentes en las dextrinas límites correspondientes.

De modo que el producto principal de los glúcidos de la dieta es mayoritariamente glucosa y otros monosacáridos en menor cuantía.

La celulosa, polisacárido constituyente de la fibra vegetal, no puede ser digerida por el ser humano, por lo que no es utilizada como nutriente; sin embargo, este polisacárido posee algunas acciones digestivas importantes.

El déficit de la enzima lactasa que condiciona intolerancia a la leche es un cuadro frecuente observado en lactantes y se manifiesta por diarreas osmóticas después de la ingestión de leche. En estos pacientes es necesario eliminar la leche y sustituirla por otro tipo de alimento (leche sin lactosa o fórmula basal). A veces, por parasitismo o infecciones intestinales severas, se crea un cuadro de malabsorción con actividad disminuida de las diferentes disacaridasas.

La glucosa formada por la digestión de los glúcidos de la dieta se absorbe por el intestino por un mecanismo de transporte activo con cosimporde de sodio mediado por el transportador SGLT1 (Fig. 5.1). Este mismo mecanismo es utilizado por la galactosa, en tanto que, la fructosa se incorpora por un mecanismo de transporte facilitado. Después de absorbidos la glucosa y los otros monosacáridos, pasan a la sangre y alcanzan los diferentes tejidos.

Entrada de la glucosa a los tejidos y su fosforilación inicial

La entrada de la glucosa a los diferentes tejidos se produce mediada por proteínas transmembranales de transporte pasivo denominadas GLUT, de las cuales existen varios tipos y presentan especificidad histórica. De modo que la entrada de glucosa a los diferentes tejidos no es igual y depende, en gran medida, del transportador GLUT expresado en dichos tejidos. Por ejemplo, los GLUT 1 y 3, presentes en el tejido nervioso, presentan alta afinidad para la glucosa, por ello esta ingresa en dicho tejido aun en condiciones de relativamente bajas concentraciones de glucosa sanguínea; sin embargo, los GLUT 2 expresados en el intestino, el hepatocito y las células β del páncreas tienen baja afinidad para este monosacárido y, por ello, la glucosa solo ingresa a dichos tejidos en condición de hiperglucemia. Por otra parte, los GLUT 4 presentes en el músculo y el tejido adiposo dependen de la liberación de la hormona insulina para que se liberen desde vesículas membranosas en el interior de las células y se trasladen y localicen en la membrana plasmática con lo que permiten, entonces, el ingreso de la glucosa a dichos tejidos.

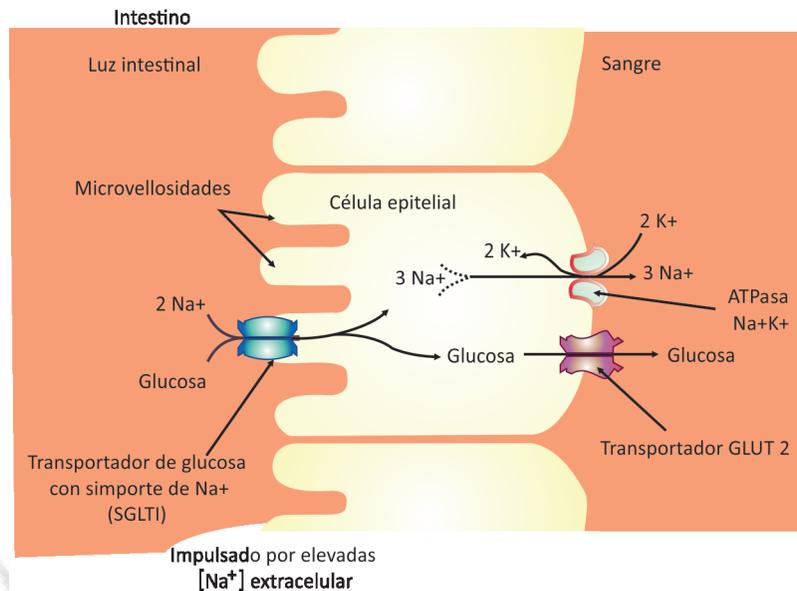
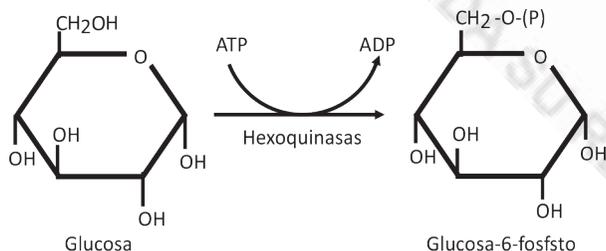


Fig. 5.1. Absorción intestinal de la glucosa. Se absorbe por un mecanismo activo secundario con simporte de sodio mediado por transportador SGLT1. El GLUT 2 permite su paso a la sangre por transporte pasivo.

Una vez dentro de las células, la primera reacción que experimenta la glucosa (al igual que otros monosacáridos) es su fosforilación, esta reacción es catalizada por enzimas quinasas, las que transfieren fosfato desde un ATP a la posición 6 de la glucosa y se forma la glucosa 6-fosfato como se muestra a continuación:



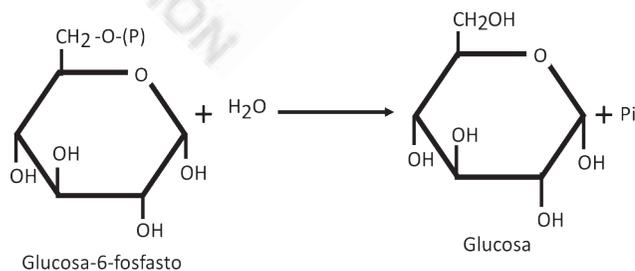
Estas quinasas se denominan hexoquinasas, ya que actúan sobre varios sustratos que son hexosas, entre ellas la glucosa, manosa y otras. Existen cuatro diferentes isoenzimas hexoquinasas localizadas en distintos tejidos.

La hexoquinasa I, del cerebro, tiene alta afinidad para la glucosa (K_M baja), en tanto, la hexoquinasa IV, hepática (más conocida como glucoquinasa), tiene una mayor especificidad para la glucosa, pero baja afinidad (K_M mayor). Ello está relacionado con el destino de la glucosa en ambos tejidos. La hexoquinasa II se localiza en el músculo y la III está presente en la mayoría de los tejidos.

La glucosa 6-fosfato y otros monosacáridos fosforilados son más activos metabólicamente, son los sustratos de las enzimas del metabolismo glucídico, presentan mayor potencial energético, y no pueden salir de las células, pues para ello tendrían que perder el grupo fosfato. La enzima glucosa 6-fosfatasa escinde,

por hidrólisis, el enlace éster fosfórico libera el grupo fosfato y forma glucosa libre.

Esta enzima se localiza en el hígado, el riñón y el intestino y no se expresa en otros tejidos. La enzima glucosa 6-fosfatasa forma un complejo integral localizado en la membrana del retículo endoplasmático liso. Dicho complejo está formado por una subunidad catalítica dirigida a la luz del retículo, una subunidad reguladora y varios transportadores: T1, para el paso de glucosa 1-fosfato; T2, para el paso de glucosa libre y T3 para el fosfato. La glucosa 1-fosfato, producto principal de la glucógeno fosforilasa, se convierte en glucosa-6-fosfato por acción de fosfoglucomutasa. En el hígado y el riñón es transportada al retículo endoplasmático liso por T1 y convertida en glucosa libre por acción de la enzima glucosa-6-fosfatasa; como glucosa libre pasa de nuevo al citosol por T2 y mediada por el GLUT 7 es transportada a la sangre donde contribuye al mantenimiento de la glucemia:



La glucosa-6-fosfato intracelular tiene diferentes destinos en dependencia del tejido y de las condiciones fisiológicas. En la figura 5.2 se pueden observar los diferentes destinos de este metabolito.

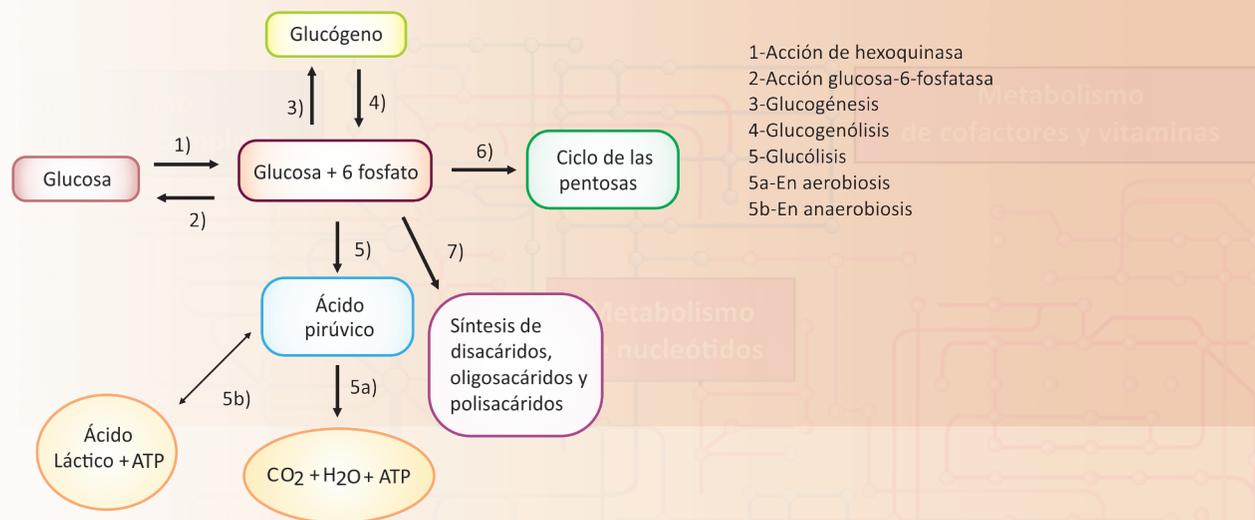


Fig. 5.2. Destinos metabólicos de la glucosa-6-fosfato. En la figura se muestran los diferentes destinos mediante los cuales se forma este metabolito y las vías a las que se incorpora. Los números indican la reacción o vía involucrada en cada caso.

Resumen

La digestión del almidón y el glucógeno se lleva a cabo en la boca y en el intestino con la intervención de la amilasa salival, y principalmente de la pancreática; la degradación de los productos formados por la acción amilásica (maltosa, maltotriosa y dextrinas límites), así como de la lactosa y la sacarosa, se lleva a cabo por la acción de las disacaridasas intestinales (maltasa, lactasa y el complejo sacaraisomaltasa), y se obtienen como productos finales de la acción conjunta de todas ellas glucosa, galactosa y fructosa. La falta de alguna de estas enzimas puede ocasionar la intolerancia a algún tipo de glúcido.

La celulosa, polisacárido constituyente de la fibra vegetal, no puede ser digerida por el ser humano, por lo que no es utilizada como nutriente; sin embargo, este polisacárido posee algunas acciones digestivas importantes.

La glucosa es el producto principal de la degradación de los glúcidos de la dieta. Este monosacárido se absorbe por un mecanismo de transporte activo secundario asociado al cotransporte de sodio.

La entrada de la glucosa a los diferentes tejidos es mediada por los diferentes GLUT según se expresan en cada uno de ellos y por el mecanismo de transporte pasivo. La entrada de glucosa al músculo y al adipocito requiere de insulina; sin embargo, ni el cerebro ni el hepatocito tienen este requerimiento.

Las fosfotransferasas son las enzimas que fosforilan a los monosacáridos. La hexoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa y otras hexosas; se presenta en cuatro formas isoenzimáticas diferentes, las cuales tienen afinidad y especificidad distintas ante la glucosa.

Los derivados fosforilados son más activos metabólicamente y constituyen mejores sustratos de las enzimas de las diversas rutas en la que ellos participan. El grupo fosfato se transfiere desde una molécula de ATP. Los derivados fosforilados de los monosacáridos quedan atrapados intracelularmente.

La glucosa-6-fosfato es un compuesto central en el metabolismo de los glúcidos. Dicha molécula constituye el precursor del glucógeno y de otros polisacáridos, así como de diversos oligo-

sacáridos; la glucosa-6-fosfato puede seguir otros destinos, tales como su oxidación en la vía glucolítica o el ciclo de las pentosas, entre otras alternativas metabólicas.

Ejercicios

- Haga una lista de los glúcidos más abundantes de la dieta humana. Especifique en cada caso si es oligosacárido o polisacárido y señale los monosacáridos constituyentes.
- Haga una lista de las distintas enzimas digestivas de los glúcidos y especifique localización y tipo de enlace que hidrolizan y productos que rinden.
- ¿Cuál o cuáles enzimas participan en la digestión de la lactosa? ¿Cuáles son sus productos finales?
- Represente esquemáticamente la degradación del almidón hasta sus productos finales. Indique en cada paso la enzima involucrada.
- Explique la absorción de la glucosa desde la luz intestinal hacia la sangre.
- ¿Cuál es la acción de las fosfotransferasas? Diga su importancia metabólica.
- Mencione los distintos tipos isoenzimáticos de la hexoquinasa. Indique las formas predominantes en el cerebro, el músculo esquelético y el tejido hepático.
- Establezca una comparación entre la hexoquinasa tipo I y la tipo IV (glucoquinasa) en cuanto a especificidad de sustrato, valor de K_M para la glucosa, inhibición por producto final y dependencia de la insulina.
- ¿Cuál reacción cataliza la glucosa-6-fosfatasa? ¿Qué importancia tiene su presencia en el hígado?
- Realice un esquema donde se evidencie el papel central de la glucosa-6-fosfato en el metabolismo de los glúcidos. Señale en cada caso el nombre del proceso o de la enzima relacionada con cada destino.



Capítulo 6

Metabolismo del glucógeno

Los animales se alimentan de forma discontinua y disponen de la energía que requieren a partir de la que conservan almacenada en forma de sustancia de reserva. El compuesto glucídico que cumple la función de almacén de energía en los animales es el glucógeno, que es capaz de conservar alrededor de 600 kcal, aun después del ayuno de una noche. Esta molécula tiene la capacidad de ser rápidamente movilizada ante requerimientos energéticos del organismo.

En el presente capítulo se tratará todo lo relacionado con la formación y degradación de este polisacárido haciendo hincapié en los mecanismos que regulan ambos procesos.

Glucogénesis

La glucogénesis (o glucogenogénesis) es el proceso metabólico por el cual se sintetiza glucógeno. El glucógeno es un polisacárido formado por la unión de glucosas mediante enlace glucosídico de tipo α 1-4 en su porción lineal y de tipo α 1-6 en los puntos de ramificación (Fig. 6.1).

El glucógeno cumple la función de almacenamiento de energía en los animales incluyendo el ser humano. La glucogénesis ocurre en la mayoría de los tejidos, pero es especialmente relevante en el hígado y en el músculo. La función del glucógeno hepático es la de proveer glucosa a la sangre en periodos interalimentarios, y la del glucógeno muscular es aportar glucosa para la obtención de energía en el propio músculo durante el ejercicio físico.

La síntesis de glucógeno requiere de un precursor activo, en este caso es la UDP-glucosa, la cual se forma a partir de la glucosa-1-fosfato según la reacción siguiente:

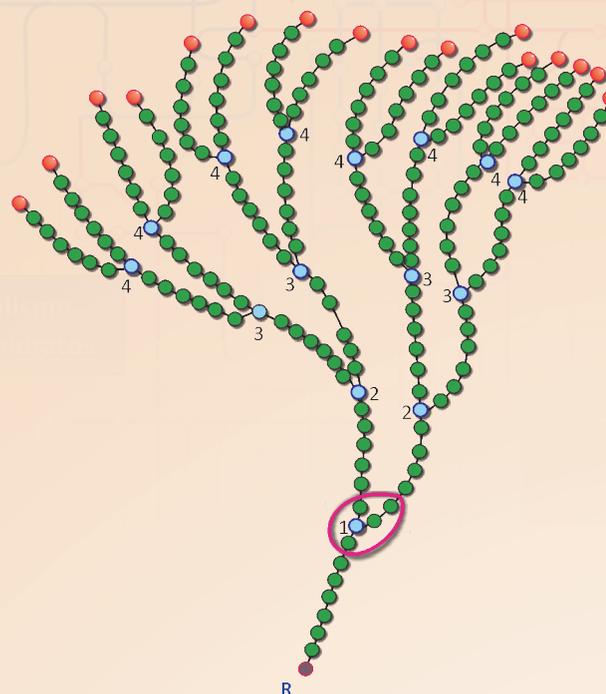
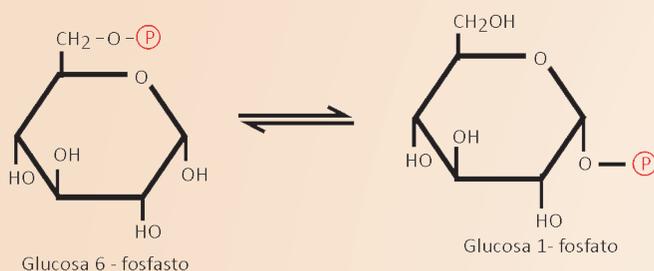
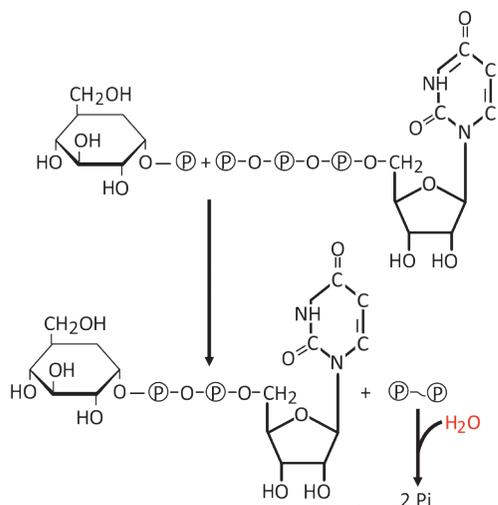


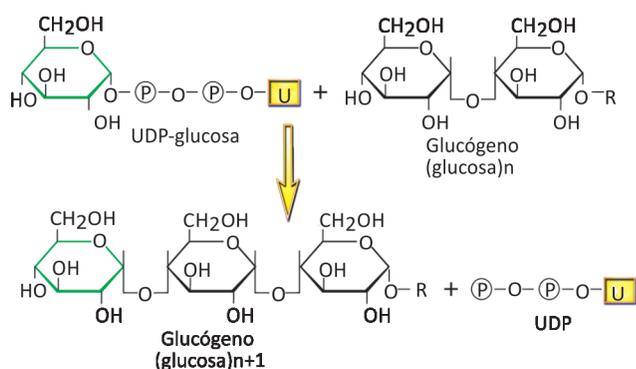
Fig. 6.1. Esquema de un segmento de la estructura del glucógeno. En la cadena lineal (en verde) las unidades de glucosa se unen mediante enlace glucosídico α 1-4 y en los puntos de ramificación (en azul) el enlace es glucosídico α 1-6. R, extremo reductor. Extremos no reductores (en rojo).

El paso de la glucosa-6-fosfato a la glucosa 1-fosfato es catalizado por la fosfoglucomutasa; esta reacción es reversible y el sentido dependerá de las concentraciones relativas de ambas formas fosforiladas de la glucosa. La glucosa-1-fosfato reacciona con el UTP por la acción de la enzima glucosa 1-fosfato uridil transferasa, y da como productos UDP-glucosa y pirofosfato. La hidrólisis ulterior del pirofosfato por una pirofosfatasa que rinde dos fosfatos inorgánicos es una reacción fuertemente exergónica que favorece la síntesis de UDP-glucosa.



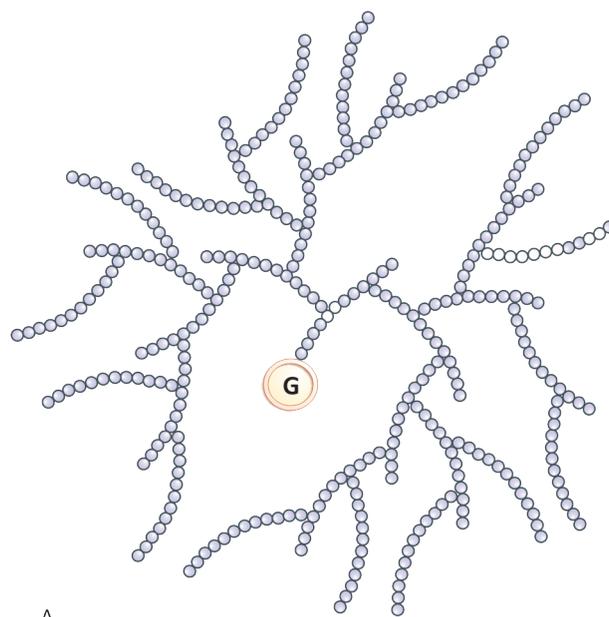
El inicio de la síntesis de glucógeno requiere de una proteína que es un homodímero, la glucogenina (Fig. 6.2 A), la cual acepta varios residuos de glucosa que se unen a un OH de un residuo de tirosina de cada subunidad. Esta transferencia de residuos de glucosa es catalizada por la acción glucosil transferasa de cada subunidad de la propia glucogenina y el donante de residuos glucosilos es la UDP-glucosa (Fig. 6.2 B). Cuando ya existen alrededor de siete residuos de glucosa unidos a la glucogenina comienza el proceso de alargamiento de la molécula de glucógeno catalizado por la glucógeno sintasa. Es necesario aclarar que como generalmente ya existe una molécula preexistente de glucógeno, lo más frecuente es que no se precise de la participación de la glucogenina.

La enzima glucógeno sintasa adiciona moléculas de glucosa aportadas por la UDP-glucosa a la cadena preexistente de glucógeno o a los residuos de glucosa unidos a la glucogenina. La adición de glucosas ocurre por el extremo no reductor de la cadena según la siguiente reacción:

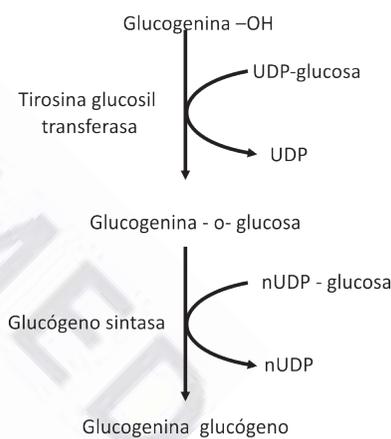


La glucógeno sintasa participa en la síntesis de la cadena lineal del polisacárido. La formación de los puntos de ramificación de esta macromolécula requiere de otra enzima: la enzima ramificante (amilo α 1-4, α 1-6 transglucosilasa). La enzima ramificante transfiere un segmento de 6 o 7 residuos de glucosa, de una cadena que contiene entre 10 a 12 residuos de glucosa, hacia un grupo hidroxilo de un carbono 6 de algún otro residuo de glucosa de la misma u otra cadena, uniendo dicho segmento por

un enlace de tipo α 1-6; por tanto, se forma así un nuevo punto de ramificación. Ambas enzimas trabajan de forma concertada. La figura 6.3 muestra un esquema representativo de la acción de ambas enzimas.



A



B

Fig. 6.2. A. Proteína glucogenina, en el centro (G), rodeada de segmentos de las cadenas de glucosa del polisacárido; B. Representación del inicio de la síntesis de glucógeno.

La síntesis de glucógeno es un proceso gradual y repetitivo, altamente eficiente, que se lleva a cabo simultáneamente en los numerosos extremos no reductores del glucógeno fundamentalmente en un periodo de elevados niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia).

Regulación de la glucogénesis

La principal enzima reguladora es la glucógeno sintasa y su mecanismo fundamental es de modulación covalente por fosforilación-desfosforilación; la enzima es más activa en su forma no fosforilada. La hormona insulina favorece su desfosforilación ya que activa a la enzima que le retira el grupo fosfato, una

fosfoproteína fosfatasa. La forma fosforilada inactiva se favorece por la acción de varias quinasas, fundamentalmente la proteína quinasa A dependiente del AMPc. La enzima fosforilada alcanza alguna actividad si existen en la célula elevadas concentraciones de glucosa-6-fosfato, como ocurre después de una ingesta de alimentos ricos en glúcidos (Fig. 6.4).

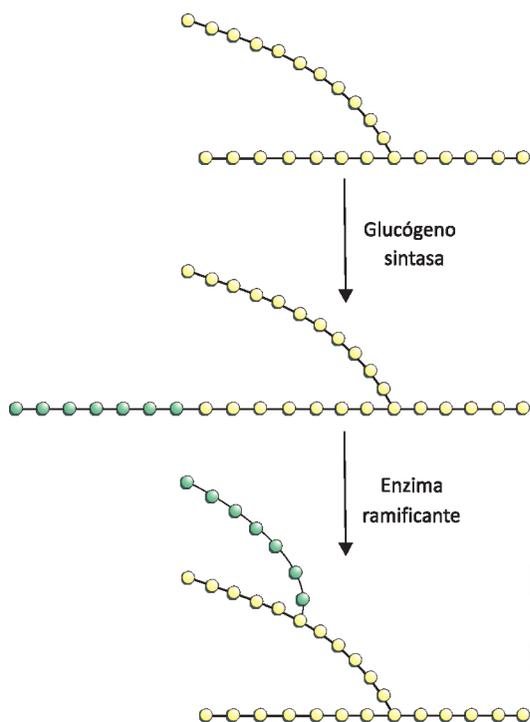


Fig. 6.3. Acción concertada de la glucógeno sintasa y la enzima ramificante.

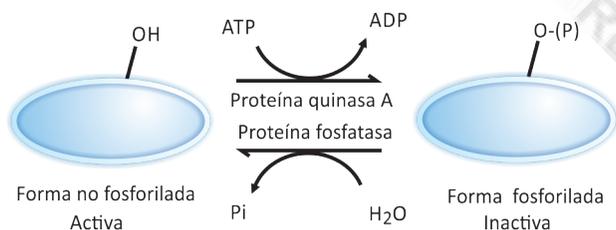


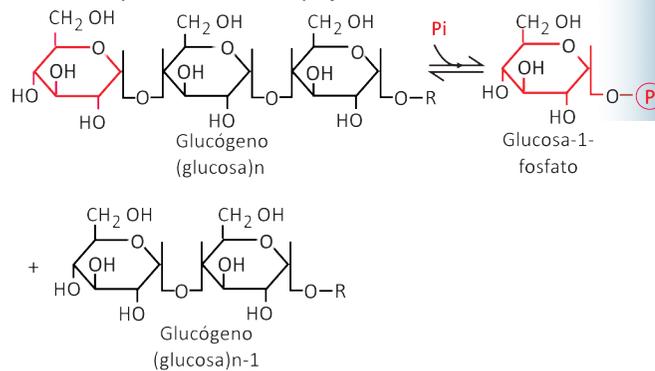
Fig. 6.4. Regulación de la enzima glucógeno sintasa.

Glucogenólisis

La glucogenólisis es el proceso mediante el cual se degrada el glucógeno. La importancia de este proceso en el hígado es el aporte de glucosa a la sangre, con lo que contribuye al mantenimiento de la glucemia; sin embargo, en el músculo no hay aporte de glucosa a la sangre y el músculo utiliza la glucosa proveniente de la glucogenólisis como fuente de energía que precisa durante la realización de ejercicios físicos.

La glucógeno fosforilasa es la principal enzima de este proceso; actúa escindiendo los enlaces glicosídicos α 1-4 mediante un grupo fosfato, por lo que se forma glucosa-1-fosfato como producto. Es un dímero formado por unidades idénticas. La fosforilasa contiene dos dominios: un dominio N terminal- incluye

el sitio de modificación covalente, el alostérico y el de unión a la molécula de glucógeno- y el C terminal donde se encuentra el "sitio de almacenamiento de glucógeno". El sitio catalítico se localiza en el centro de la subunidad, pero requiere de su unión al dominio C terminal de la otra subunidad. La existencia del sitio de almacenamiento del glucógeno incrementa la eficiencia catalítica de esta enzima, pues favorece la fosforilación de varios residuos de glucosas en la misma molécula de glucógeno, sin tener que asociarse y disociarse el complejo enzima-sustrato:



La glucógeno fosforilasa no rompe los enlaces α 1-6; para ello se requiere la participación de otra enzima: la enzima desramificante (α 1-4 transglucosilasa, α 1-6 glucosidasa). Ambas enzimas también funcionan de forma coordinada como se muestra en el esquema de la figura 6.5. La fosforilasa va separando fosforolíticamente las glucosas de la cadena lineal hasta que faltan cuatro residuos de glucosa para alcanzar un punto de ramificación; en esa ocasión interviene la desramificante. Esta enzima tiene dos acciones: por su centro activo de transferasa, traslada un segmento de tres residuos de glucosa hacia otra cadena de la molécula de glucógeno, y por su centro de acción glucosidasa, escinde hidrolíticamente el enlace glicosídico α 1-6 rindiendo glucosa libre. De modo que la degradación del glucógeno da como productos glucosa-1-fosfato y glucosa libre en una relación cercana de 10:1.

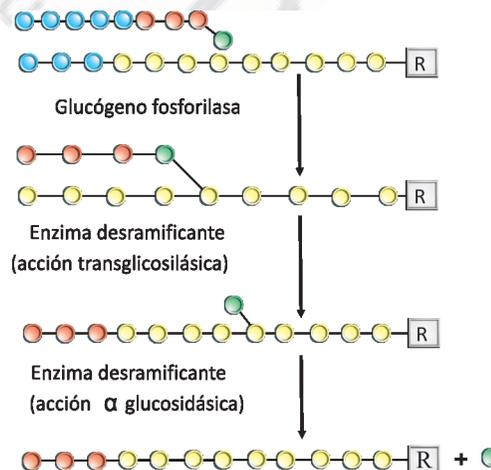


Fig. 6.5. Acción concertada de las enzimas glucógeno fosforilasa y desramificante.

La glucosa-1-fosfato se convierte en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa. El destino de la

glucosa-6-fosfato difiere en el hígado y el músculo como se había señalado. En el hígado está presente la enzima glucosa-6-fosfatasa; esta enzima hidroliza el enlace éster fosfato de posición 6 de la glucosa, de modo que se tienen los productos glucosa libre y fosfato inorgánico. La glucosa libre puede salir del hígado y pasar a la sangre. El músculo, sin embargo, carece de glucosa-6-fosfatasa, de modo que en este tejido no se forma glucosa libre, por ello la glucosa-6-fosfato que se produce por degradación del glucógeno muscular no abandona ese tejido ya que no es reconocida por su transportador y es únicamente utilizada por el propio tejido muscular con fines energéticos:

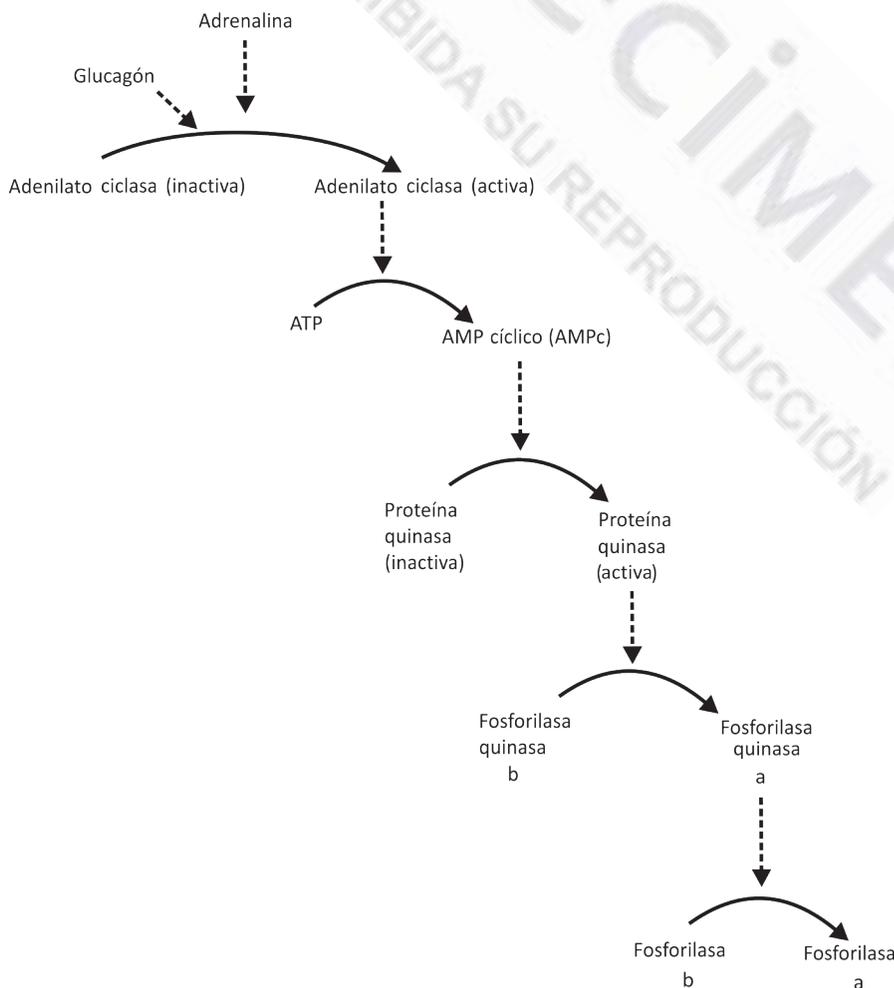
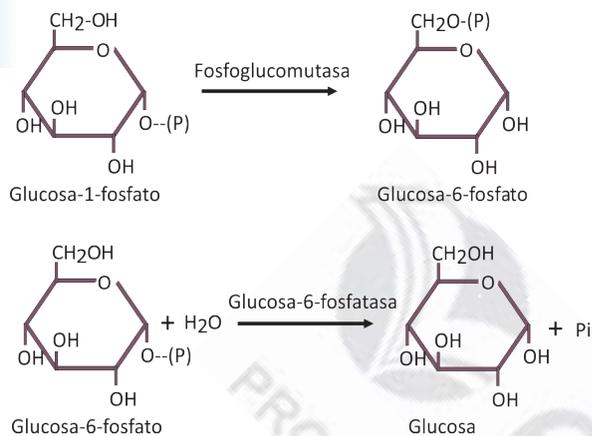


Fig. 6.6. Cascada enzimática de la glucógeno fosforilasa. Esta enzima participa en una cascada enzimática que provoca una amplificación de la señal hormonal. La hormona glucagón o adrenalina provoca la activación de la adenilato ciclasa, la cual forma el AMPc. Este nucleótido activa alostéricamente a la enzima proteína quinasa A, la cual a su vez fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa quinasa que finalmente fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa b y la convierte en la forma activa a.

Regulación de la glucogenólisis

La principal enzima reguladora de la glucogenólisis es la glucógeno fosforilasa. Esta enzima presenta modulación covalente por fosforilación-desfosforilación y regulación alostérica. Su forma activa es la fosforilada y esta forma está favorecida por la liberación de glucagón o adrenalina, mediante la formación de AMPc, el cual activa a la proteína quinasa A. Esta última fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa quinasa que, a su vez, fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa que degrada al glucógeno. De este modo en condiciones de hipoglucemia, que condicionan la liberación de la hormona glucagón, se estimula la degradación del glucógeno hepático y con ello el paso de glucosa a la sangre que tiende a eliminar la hipoglucemia (Fig. 6.6). Como puede apreciarse, la activación procede según una cascada enzimática que condiciona un efecto de amplificación de la señal (Fig. 6.6).

Por el mecanismo alostérico la forma no fosforilada de la glucógeno fosforilasa, inactiva, adquiere actividad si existen elevadas concentraciones de AMP (su efector positivo) y se inhibe por elevadas concentraciones de ATP y glucosa-6-fosfato que actúan como efectores negativos, como puede apreciarse en la figura 6.7.

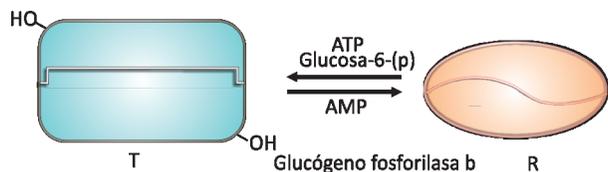


Fig. 6.7. Esquema de la regulación alostérica de la glucógeno fosforilasa.

La síntesis y degradación del glucógeno hepático se regula de forma coordinada. El mecanismo de regulación covalente responde a condiciones del organismo, la hipoglucemia provoca la liberación de la hormona glucagón que produce la activación de la enzima glucógeno fosforilasa y con ellos el paso de glucosa a la sangre y así contribuye a restituir la glucemia. En condición de hiperglucemia, es la hormona insulina la que se secreta, y esta conlleva a la activación de la glucógeno sintasa y con ello la síntesis de glucógeno, lo que conduce, por una parte, a la disminución de la glucemia y, por la otra, a incrementar la reserva energética que le permitirá al organismo su utilización cuando lo requiera.

Las condiciones intracelulares controlan también el metabolismo del glucógeno hepático. En este caso, con la participación del mecanismo alostérico de las enzimas reguladoras respectivas, el aumento de glucosa-6-fosfato activa a la glucógeno sintasa, en tanto el AMP activa y el ATP inhibe a la glucógeno fosforilasa.

Resumen

La glucogénesis es el proceso mediante el cual se sintetiza glucógeno, cuya función es el almacenamiento de energía mediada principalmente en el hígado y el músculo. Este proceso ocurre en el citosol de dichos tejidos y su precursor activo es la UDP-glucosa. En la síntesis de este polisacárido intervienen la glucógeno sintasa y la enzima ramificante; la primera de estas enzimas cataliza la formación de los enlaces glicosídicos α 1-4 de las cadenas lineales y la ramificante forma los enlaces glicosídicos α 1-6 de los puntos de ramificación. La glucógeno sintasa es la principal enzima reguladora de la vía y su mecanismo de regulación es covalente por fosforilación-desfosforilación. La forma desfosforilada es la forma activa, aunque a elevadas concentraciones de glucosa-6-fosfato la forma fosforilada puede ganar en actividad.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante el proceso de glucogenólisis. La principal enzima de esta vía, la glucógeno fosforilasa, escinde los enlaces α 1-4 glicosídicos fosforolíticamente, de manera que el producto que se obtiene es

glucosa-1-fosfato. Los puntos de ramificación se hidrolizan por acción de la enzima desramificante y rinden glucosa libre. El producto principal de la glucogenólisis, la glucosa-1-fosfato, es convertido en glucosa-6-fosfato por la acción de la fosfoglucomutasa. En el hígado la glucosa-6-fosfato es hidrolizada por la acción catalítica de la glucosa-6-fosfatasa y da como productos glucosa libre y Pi. La glucosa libre puede pasar a la sangre lo cual contribuye al mantenimiento de la glucemia, especialmente en el periodo interalimentario y durante el ayuno de corta duración. El tejido muscular, por carecer de la enzima glucosa-6-fosfatasa, no libera glucosa a la sangre y en su lugar la glucosa-6-fosfato formada por la glucogenólisis muscular es utilizada con fines energéticos durante la realización de ejercicios físicos.

Ejercicios

1. Mencione las ventajas del almacenamiento de energía en forma de glucógeno.
2. Explique la acción concertada de las enzimas glucógeno sintasa y ramificante durante la glucogénesis.
3. Explique la acción concertada de las enzimas glucógeno fosforilasa y desramificante durante la glucogenólisis.
4. Describa la cascada enzimática mediante la cual se activa la glucógeno fosforilasa.
5. ¿De qué forma se regula alostéricamente la glucógeno fosforilasa?
6. Para los procesos de glucogénesis y glucogenólisis responda los aspectos que se relacionan a continuación:
 - a) Función del proceso.
 - b) Localización celular e histórica del proceso.
 - c) Importancia biológica.
 - d) Precursor inicial y producto o productos finales.
 - e) Consideraciones energéticas del proceso.
7. En condiciones de hipoglucemia se libera la hormona glucagón, y debido a su acción se incrementan los niveles de AMPc intracelular. Fundamente cómo se encontrarán los procesos de glucogénesis y glucogenólisis en esta condición y sus consecuencias para la glucemia.
8. En condiciones de hiperglucemia, se libera la hormona insulina. Esta hormona, entre otros efectos, activa algunas enzimas con acción fosfatasa que catalizan la separación del grupo fosfato de enzimas con modulación covalente por fosforilación-desfosforilación. Argumente cómo se encontrarán los procesos de glucogénesis y glucogenólisis en tal condición y refiérase a sus consecuencias para la glucemia.



Capítulo 7

Metabolismo de la glucosa

La glucosa es el glúcido simple más abundante en la naturaleza, constituye la molécula que aporta la mayor cantidad de energía en los seres humanos. Hay tejidos que dependen esencialmente de la glucosa para la obtención de energía, como el cerebro. La glucemia es la concentración de glucosa en sangre. Existen desbalances del metabolismo glucídico que presentan valores altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) de los niveles sanguíneos de este monosacárido.

El mantenimiento de la glucemia resulta esencial para el organismo humano. Son diversos los mecanismos que participan en la regulación de la glucemia y a este propósito contribuyen varios procesos metabólicos, algunos aportando glucosa a la sangre y otros sustrayéndola, en respuesta a eficientes mecanismos de regulación.

Los procesos que aportan glucosa a la sangre son absorción intestinal, glucogenólisis y gluconeogénesis. Los dos primeros fueron desarrollados en los capítulos 5 y 6. La gluconeogénesis, proceso fundamentalmente hepático mediante el cual se sintetiza glucosa a partir de compuestos no glucídicos, será tratado en este capítulo junto a la glucólisis, proceso de degradación de la glucosa y que, por tanto, sustrae glucosa de la sangre. Otros procesos que sustraen glucosa de la sangre son la glucogénesis, ya tratada, y el ciclo de las pentosas, que se explica en el presente capítulo, así como la incorporación a la vía glucolítica de otras hexosas (Fig. 7.1).

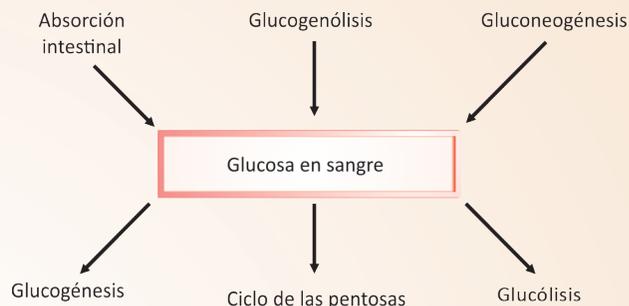


Fig. 7.1. Homeostasis de la glucemia. Procesos que aportan y sustraen glucosa a la sangre.

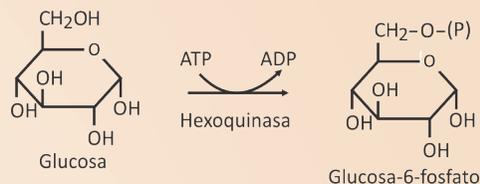
Glucólisis

La glucólisis es el proceso mediante el cual se degrada la glucosa. La importancia fundamental de la glucólisis es el rendimiento energético y el aporte de precursores para otros procesos metabólicos, lo que depende del tejido donde ocurre y de las condiciones del organismo.

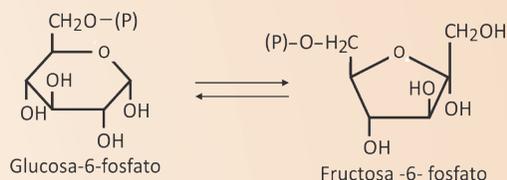
La glucólisis presenta dos etapas: la primera se extiende desde la glucosa hasta la formación de dos triosas fosfatadas (3 fosfogliceraldehído y fosfodihidroxiacetona) y la segunda etapa desde 3 fosfogliceraldehído hasta ácido pirúvico. Ambas etapas difieren desde el punto de vista energético, pues en la primera se consume energía en forma de 2 ATP y en la segunda se libera energía, también en forma de ATP, y su cuantía depende de las condiciones, aerobias o anaerobias, en la que proceda la glucólisis.

Primera etapa de la glucólisis

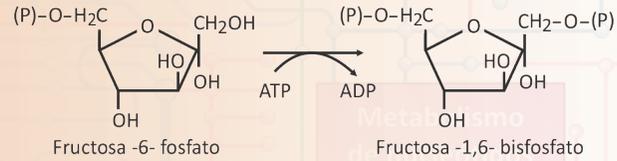
La glucosa se convierte en glucosa-6-fosfato por acción de la hexoquinasa (el tipo de esta enzima dependerá del tejido). En esta reacción se consume un ATP, es fuertemente exérgica e irreversible:



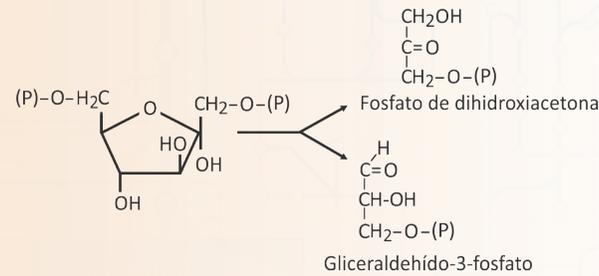
La glucosa-6-fosfato se convierte en fructosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfoglucoisomerasa, esta reacción es reversible:



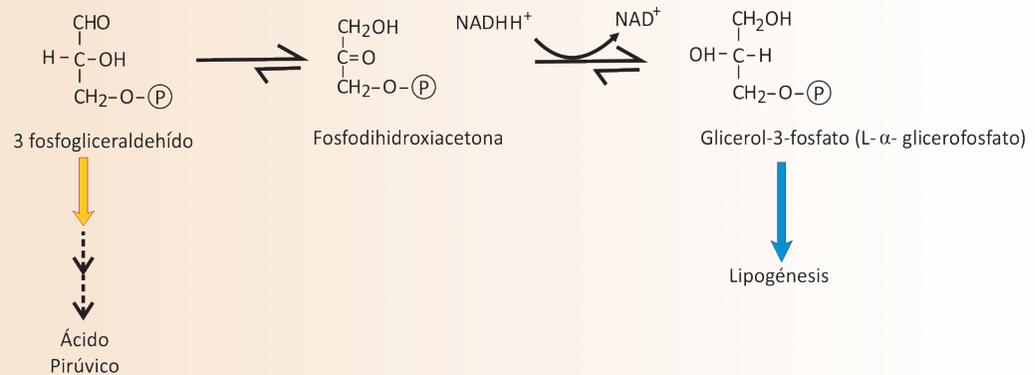
Seguidamente la fructosa-6-fosfato es fosforilada de nuevo y se convierte en fructosa 1,6 bisfosfato. En esta reacción se consume el segundo ATP y la reacción es catalizada por la enzima fosfofructoquinasa 1, que es la principal enzima reguladora del proceso como se verá más adelante. Reacción también irreversible y exérgica:



La enzima fructosa bisfosfato aldolasa escinde la fructosa 2,6 bisfosfato y origina las dos triosas fosfatadas. Así culmina la primera etapa de la glucólisis:

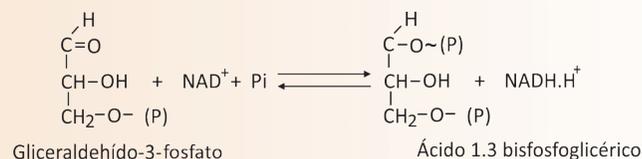


Ambas triosas pueden interconvertirse por acción de la enzima fosfotriosa isomerasa. Si la glucólisis está activada se favorece el paso a 3 fosfogliceraldehído, en tanto que si la glucólisis se encuentra deprimida se favorece el paso a fosfodihidroxiacetona, la cual puede formar un precursor de la síntesis de los triacilglicérols (el glicerol-3-fosfato):



Segunda etapa de la glucólisis

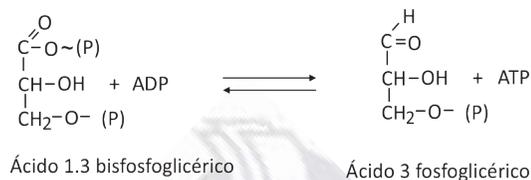
La segunda etapa procede a partir del 3 fosfogliceraldehído. La primera reacción de esta etapa es de oxidación y es catalizada por la 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa:



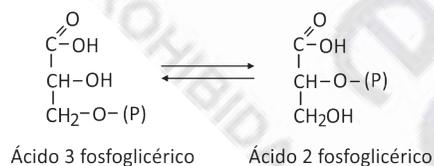
El ácido 1,3 bisfosfoglicérico formado en la reacción presenta un enlace anhídrido de ácido, de alto contenido energético, que al hidrolizarse libera suficiente energía, la cual se utiliza para la formación de un ATP en la reacción siguiente.

En esta reacción de la 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa, se forma NADH.H⁺, el cual debe ser reoxidado en alguna reacción ulterior de modo que no se acumule este cofactor reducido y se garantice su disponibilidad en forma oxidada, como se requiere para el funcionamiento de la vía glucolítica. Si la glucólisis ocurre en condiciones aeróbicas la reoxidación del NADH en la cadena transportadora de electrones permitirá la formación de ATP. Sin embargo, en condiciones anaeróbicas la reoxidación del NADH no libera energía, como se podrá comprobar más adelante en este capítulo.

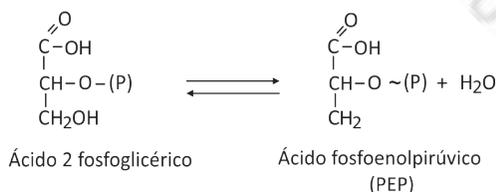
La enzima fosfogliceroquinasa actúa sobre el ácido 1,3 bisfosfoglicérico formando ácido 3 fosfoglicérico + ATP por fosforilación a nivel de sustrato:



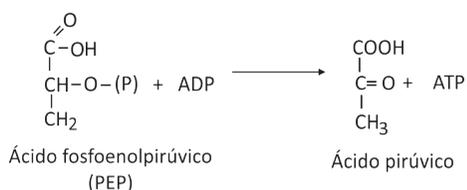
El ácido 3 fosfoglicérico se convierte en ácido 2 fosfoglicérico por la acción catalítica de la fosfoglicero mutasa:



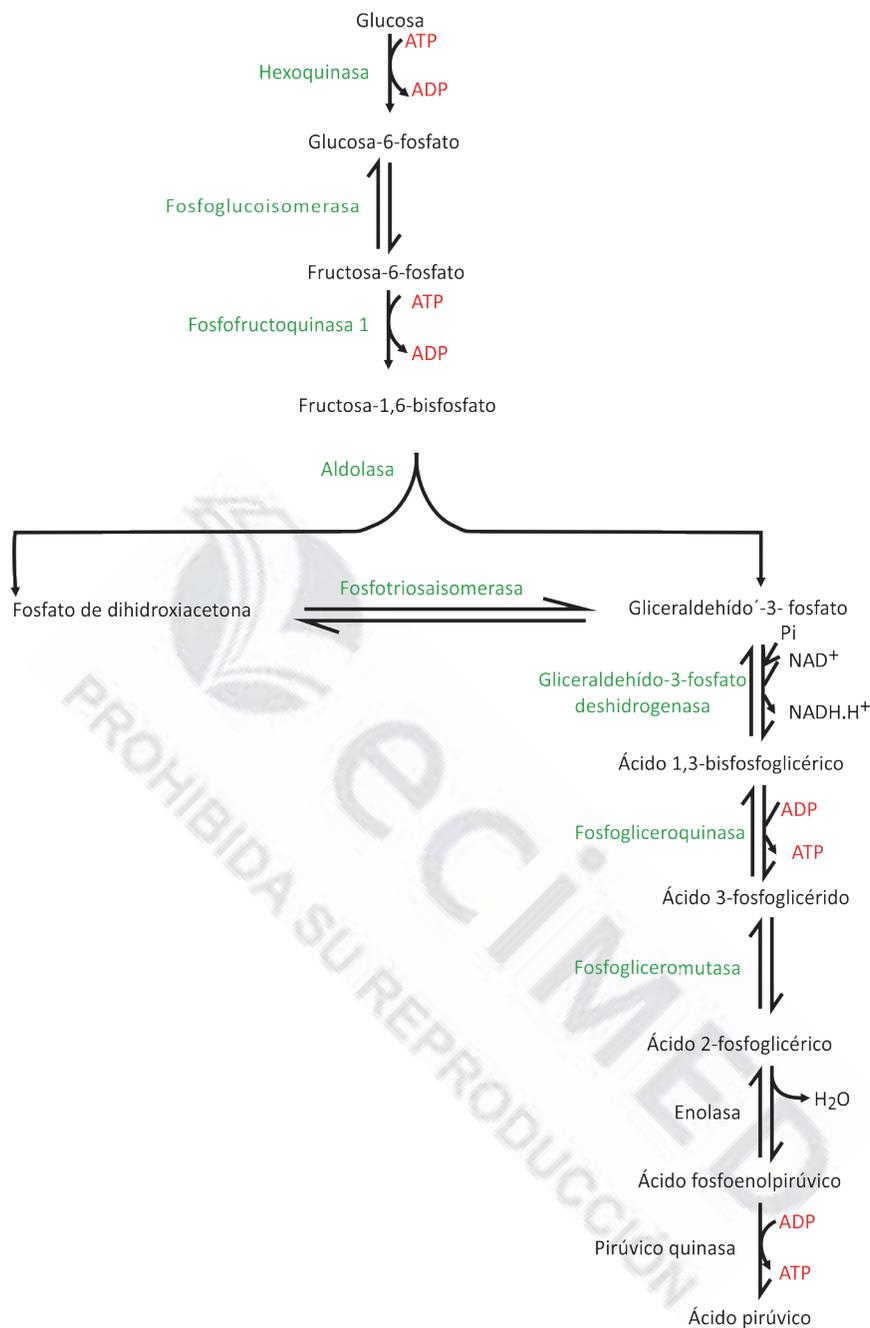
Seguidamente, a partir del ácido 2 fosfoglicérico se forma el ácido fosfoenolpirúvico (PEP) por la extracción de una molécula de H₂O y formación de un enlace de alto contenido energético. La reacción es catalizada por la enolasa:



La pirúvico quinasa es la enzima que, a partir del fosfoenolpirúvico + ADP, forma el ácido pirúvico + ATP, esta reacción es la segunda reacción de fosforilación a nivel de sustrato de la glucólisis y con ella culmina la segunda etapa de la glucólisis. En el esquema 7.1 se resumen las reacciones de la vía glucolítica:

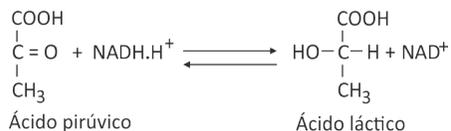


Esquema 7.1. Resumen de las reacciones de la vía glucolítica



El ácido pirúvico formado sigue diferentes destinos metabólicos en dependencia de la condición aeróbica o anaeróbica en que proceda la glucólisis.

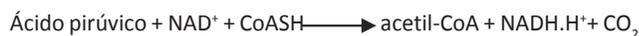
Destino del ácido pirúvico en condiciones anaerobias. En condiciones anaeróbicas el ácido pirúvico se convierte en ácido láctico por la acción de la enzima deshidrogenasa láctica.



Se puede constatar que en esta reacción se produce la reoxidación del NADH, equivalente al formado en la reacción de la 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa y que su reoxidación garantiza el funcionamiento de la glucólisis en estas condiciones. Como puede apreciarse, la reoxidación del NADH en esta reacción no conlleva la formación de ATP.

Destino del ácido pirúvico en condiciones aeróbicas. En condiciones aeróbicas, el ácido pirúvico es convertido en acetil-CoA por acción del complejo multienzimático pirúvico deshidrogenasa. Este complejo está localizado en la mitocondria. Está formado

por 3 enzimas que intervienen en la transformación del sustrato y dos reguladoras (una quinasa y una fosfatasa) y para la acción de la enzima participan 5 cofactores; PPT, ácido lipoico, coenzima A, FAD y NAD⁺. La reacción global es la siguiente:



En esta reacción el NADH formado se incorpora a la cadena transportadora de electrones, lo que posibilita la formación de ATP.

Balance energético de la glucólisis

Como puede inferirse del estudio de la glucólisis, dado que la fructosa 1,6 bisfosfato se escinde en dos triosas y ambas pueden continuar su degradación en la segunda etapa de la glucólisis, al realizar los cálculos para el balance energético de la vía debe tenerse en cuenta que cada glucosa origina dos triosas.

En la primera etapa de la glucólisis se consumen 2 ATP. En la segunda etapa se forma 4 ATP: dos en la reacción de la fosfogliceroquinasa y dos en la catalizada por la pirúvico quinasa. De manera que el rendimiento neto de energía en condiciones anaerobias es de 2 mol de ATP. Es de resaltar que la glucólisis, aun en condiciones anaeróbicas, rinde energía metabólicamente útil en forma de ATP.

En condiciones aeróbicas, debe tenerse en cuenta la reoxidación del NADH formado en la reacción de la 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa, pues se asumirá que su paso a la matriz mitocondrial se realiza por un mecanismo que no afecta el rendimiento de 2,5 mol de ATP por cada mol de NADH. Además, hay que considerar la reoxidación del NADH formado en la reacción de la pirúvico deshidrogenasa. Por otra parte, el acetil-CoA formado en la reacción de la pirúvico deshidrogenasa se incorpora al ciclo de Krebs rindiendo 10 ATP por cada triosa fosfatada y, por tanto, 20 ATP por cada glucosa. Ello significa un rendimiento energético neto de 32 mol de ATP por cada molécula de glucosa degradada en condiciones aeróbicas (Tabla 7.1).

Irreversibilidad de la vía glucolítica

La mayoría de las reacciones de la vía glucolítica son reversibles, con la excepción de las catalizadas por las hexoquinasa, la fosfofructoquinasa 1 y la piruvato quinasa, lo que determina que el proceso total sea irreversible. Cuando se trate el proceso de gluconeogénesis se volverá a insistir en esta característica de la vía glucolítica.

Regulación de la vía glucolítica

En la vía glucolítica existen cuatro enzimas reguladoras fundamentales: las hexoquinasas, la piruvato quinasa, la piruvato deshidrogenasa y la principal enzima reguladora de la vía, que es la fosfofructoquinasa 1.

La regulación de las hexoquinasas está en dependencia de la isoenzima expresada en cada tejido. Como se planteó anteriormente, la hexoquinasa I, característica del cerebro, se inhibe por

la acumulación de su producto glucosa-6-fosfato, en tanto que la hexoquinasa IV (glucoquinasa) no se inhibe por dicho metabolito, pero sí por la fructosa-6-fosfato, lo que es mediado por la proteína reguladora de la glucoquinasa; además la glucoquinasa resulta inducida por la insulina, todo lo cual está relacionado con la especificidad histórica y el destino metabólico de la glucosa en dichos tejidos. La proteína reguladora de la glucoquinasa posee también afinidad por la fructosa 1-fosfato y cuando esta última se le une cancela su efecto inhibitorio sobre la glucoquinasa; ello explica que la ingestión de fructosa estimule la fosforilación de glucosa en el hígado.

Tabla 7.1. Balance energético de la glucólisis

Reacción	Formación de moléculas de ATP	
	Condiciones anaerobias	Condiciones aerobias
Formación de glucosa-6-fosfato (reacción de la hexoquinasa)	-1 ATP	-1 ATP
Formación de la fructosa 1,6 bisfosfato (enzima fosfofructoquinasa)	-1 ATP	-1 ATP
Formación de 1,3 bisfosfoglicérico		
Reacción de la enzima fosfogliceraldehído deshidrogenasa		
Formación de 1 NADH	-	+ 5 ATP
Formación de 3 fosfoglicérico		
Reacción de la enzima fosfogliceroquinasa	+ 2 ATP	+ 2 ATP
Formación de piruvato		
Reacción de la enzima piruvato quinasa	+ 2 ATP	+ 2 ATP
Formación de acetil-CoA		
Reacción de la piruvato deshidrogenasa	-	+ 5 ATP
Formación de 1 NADH		
Degradación de la acetil-CoA en el ciclo de Krebs	-	+ 20 ATP
Total	2 ATP	32 ATP

La piruvato quinasa presenta regulación covalente y alostérica. En la covalente, por fosforilación-desfosforilación, la forma activa es la desfosforilada. La alostérica depende también del tejido, así la isoenzima hepática es activada por la fructosa 1,6 bisfosfato e inhibida por el ATP en tanto la muscular no se activa

apreciablemente por la fructosa 1,6 bisfosfato y resulta inhibida por la fenilalanina.

La piruvato deshidrogenasa controla su actividad por el mecanismo de regulación covalente, también es activa en forma desfosforilada. En la fosforilación y desfosforilación de la enzima intervienen las dos enzimas reguladoras del complejo; la quinasa y la fosfatasa. Además, alostéricamente la enzima resulta activada por elevadas concentraciones de piruvato y de ADP y es inhibida por elevadas concentraciones de ATP.

La principal enzima reguladora de la vía glucolítica es la fosfofructoquinasa 1. Su mecanismo de regulación es alostérico. Son efectores positivos de la enzima el AMP, el ADP y la fructosa 2,6 bisfosfato; en tanto que son sus efectores negativos el ATP y el citrato. A continuación de dedicará atención a la enzima que forma y degrada la fructosa 2,6 bisfosfato.

Formación y degradación de la fructosa 2,6 bisfosfato

La formación y degradación de la fructosa 2,6 bisfosfato es catalizada por una enzima bifuncional, es decir, una enzima que posee dos centros activos. Un centro con acción quinásica denominado fosfofructoquinasa 2 por la similitud de acción con la fosfofructoquinasa 1, este centro forma la fructosa 2,6 bisfosfato a partir de la fructosa 6 fosfato; por tanto, por la acción de este centro activo se incrementa la concentración de la fructosa 2,6 bisfosfato. El otro centro activo posee acción fosfatásica, denominado bisfosfofructo fosfatasa 2 por similitud con la enzima reguladora de la gluconeogénesis que se analizará más adelante en este capítulo; por este centro activo la enzima bifuncional cataliza la conversión de la fructosa 2,6 bisfosfato en fructosa 6 fosfato y por tanto por la acción de este centro activo de la enzima disminuye la concentración de fructosa 2,6 bisfosfato.

La enzima bifuncional presenta regulación por modulación covalente, en su estado fosforilado, favorecido por la liberación de glucagón, se activa su centro activo de acción fosfatásico y, por tanto, disminuyen los niveles de fructosa 2,6 bisfosfato. En tanto, la liberación de insulina contrarresta este efecto y se favorece la acción del centro activo con acción quinásica y en esta condición se incrementarían los niveles de fructosa 2,6 bisfosfato (Fig. 7.2).

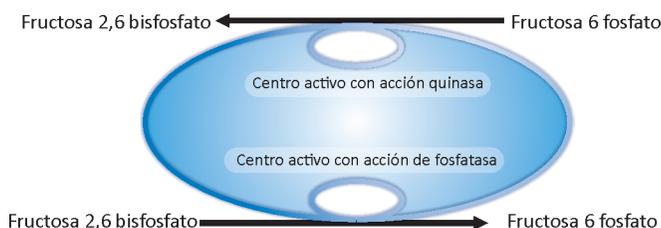


Fig. 7.2. Formación y degradación de la fructosa 2,6 bisfosfato.

Gluconeogénesis

La gluconeogénesis es el proceso mediante el cual se sintetiza glucosa a partir de compuestos no glucídicos. Sus precursores

son el ácido láctico, el glicerol y varios aminoácidos, que debido a que pueden generar glucosa se denominan aminoácidos gluconeogénicos. El proceso de gluconeogénesis ocurre principalmente en el hígado y con menor intensidad en el riñón, y se localiza intracelularmente en la mitocondria y el citoplasma.

La mayoría de las reacciones de esta vía ocurren por inversión de las reacciones de la vía glucolítica con la excepción de las reacciones irreversibles de esta última vía. Estos pasos se evaden por la participación de otras enzimas que forman rodeos metabólicos.

Primer rodeo metabólico

La formación del ácido fosfoenolpirúvico a partir de pirúvico constituye el primer rodeo metabólico de la gluconeogénesis. En él intervienen varias enzimas: la pirúvico carboxilasa (principal enzima anaplerótica del ciclo de Krebs), que catalizará la formación de ácido oxalacético a partir del ácido pirúvico, y el ácido oxalacético es convertido en ácido L málico por la enzima L málico deshidrogenada del ciclo de Krebs; este puede salir de la matriz mitocondrial mediante transportadores de ácidos dicarboxílicos y ya en el citosol es convertido de nuevo en ácido oxalacético por una L málico deshidrogenasa citoplasmática. La enzima ácido fosfoenolpirúvico carboxiquinasa (PEP carboxiquinasa), específica de esta vía, convierte el ácido oxalacético en ácido fosfoenolpirúvico; en esta reacción se requiere el consumo de GTP y se libera CO_2 (Fig. 7.3).

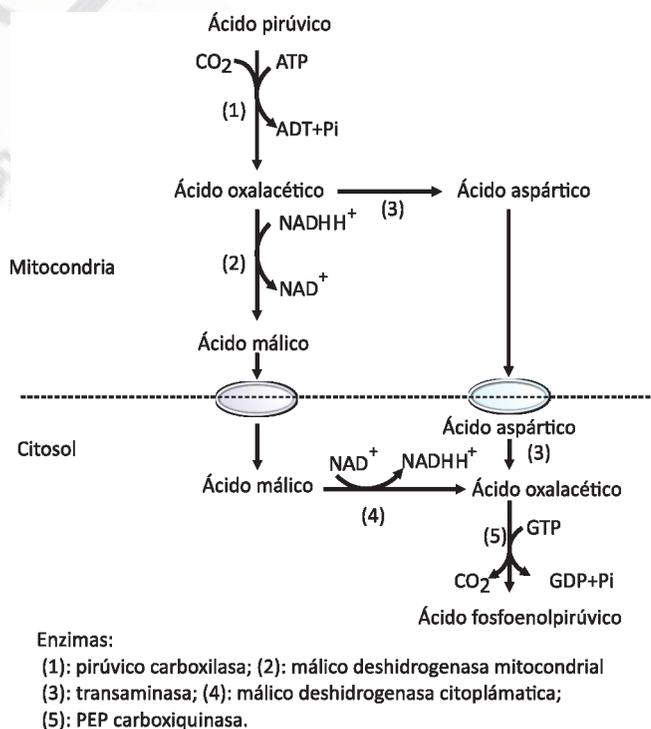
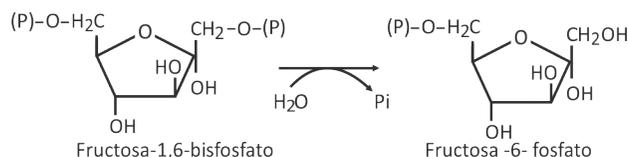


Fig. 7.3. Primer rodeo metabólico de la gluconeogénesis. Resumen de las reacciones involucradas en este rodeo. 1) Piruvato carboxilasa; 2) Malato deshidrogenasa mitocondrial; 3) Transaminasa aspartato aminotransferasa; 4) Malato deshidrogenasa citoplasmática y 5) Fosfoenolpiruvato, PEP, carboxiquinasa.

Una vez formado el ácido fosfoenolpirúvico la vía procede por la inversión de las reacciones de la vía glucolítica hasta la formación de la fructosa 1,6 bisfosfato, ya que todas las enzimas que participan catalizan reacciones reversibles.

Segundo rodeo metabólico

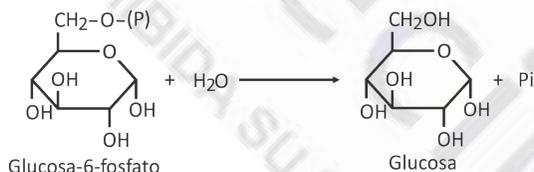
El segundo rodeo metabólico elude la reacción de la fosfofructoquinasa 1, que es irreversible. La enzima que interviene es la bisfosfofructofosfatasa 1, que cataliza la reacción de fructosa 1,6 bisfosfato a fructosa-6-fosfato y es la enzima principal reguladora de esta vía:



Una vez formada la fructosa-6-fosfato la enzima fosfoglucoisomerasa, de la vía glucolítica, la convierte en glucosa-6-fosfato, que debe ser convertida en glucosa por la glucosa-6-fosfatasa, reacción que constituye el tercer y último rodeo metabólico.

Tercer rodeo metabólico

La glucosa-6-fosfato formada es convertida en glucosa libre por la acción de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Como se vio anteriormente esta enzima interviene también en la glucogenólisis hepática y su acción permite que la glucosa formada pueda salir de este tejido:



En el esquema 7.2 se presentan, de forma resumida, las reacciones de las vías glucolíticas y gluconeogénica. Como puede constatar, en la formación de una molécula de glucosa se consume el equivalente de 6 ATP.

adiposo; el ácido láctico procede de la glucólisis anaerobia del eritrocito y del músculo en ejercicio anaerobio. Entre el hígado y el músculo se establece un ciclo, ya que la glucosa formada en la gluconeogénesis pasa a la sangre y puede alcanzar de nuevo el músculo; este ciclo se conoce como ciclo de Cori y es característico del ejercicio físico (Fig. 7.4).

Relaciones interorgánicas entre el hígado, el músculo y el tejido adiposo

El glicerol, precursor de la gluconeogénesis, proviene fundamentalmente de la degradación de los triacilglicerol del tejido

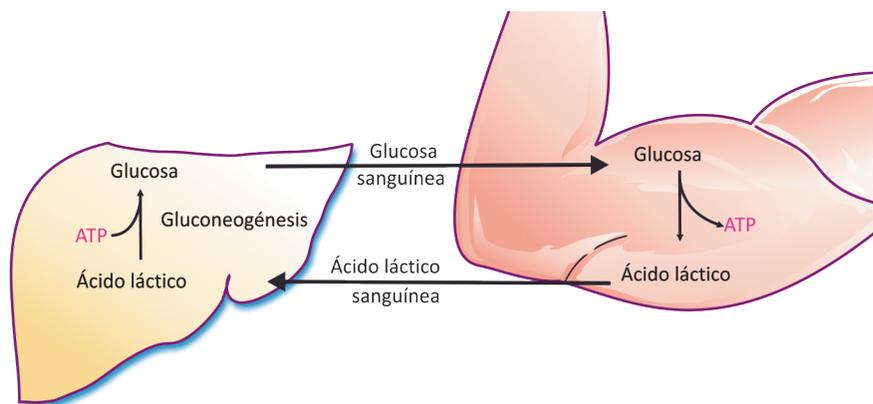
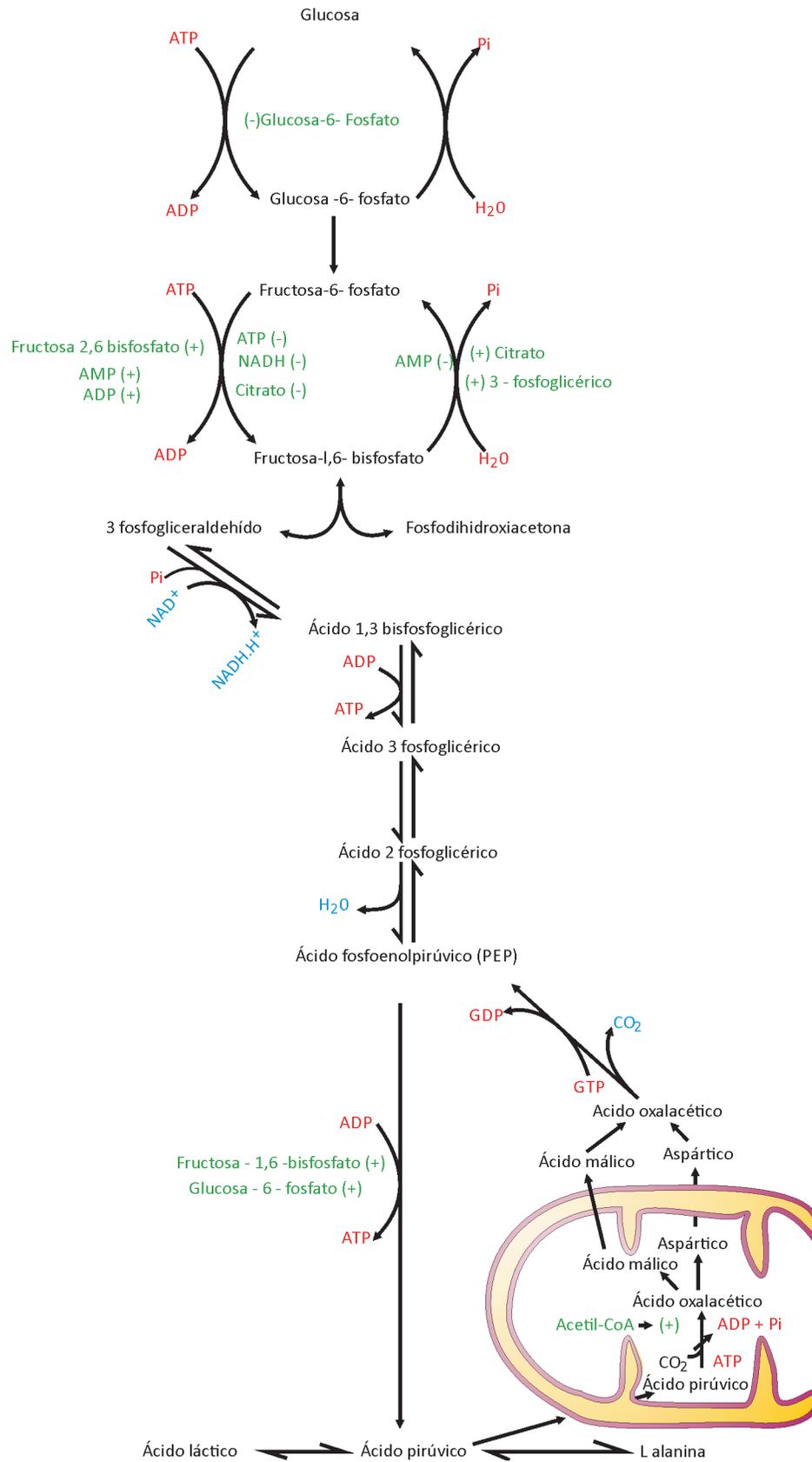


Fig. 7.4. Ciclo de Cori.

Esquema 7.2. Regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis. Presentación resumida de las reacciones de las vías glucolítica y gluconeogénica.



Entre el músculo y el hígado se establece otra relación interorgánica mediante el ciclo de Cahill (Fig. 7.5). La degradación de las proteínas hísticas musculares, que ocurre durante el ayuno, libera aminoácidos que al transaminarse con el ácido pirúvico proveniente de la glucólisis se convierten en alanina, este aminoácido pasa a la sangre, alcanza el hígado y allí constituye un precursor para la síntesis de glucosa, la cual si pasa a la sangre puede de nuevo ingresar al músculo cerrando así el ciclo de Cahill.

Regulación de la gluconeogénesis

En la regulación de la gluconeogénesis intervienen dos enzimas fundamentales la pirúvico carboxilasa y la bisfosfofructofosfatasa 1.

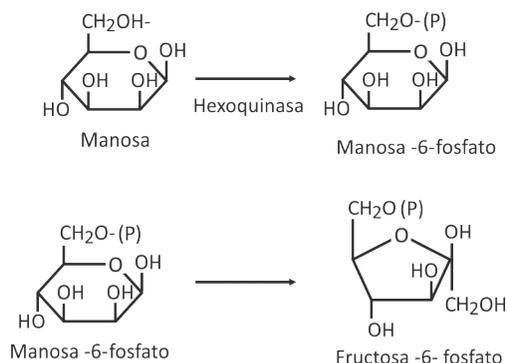
La enzima pirúvico carboxilasa resulta activada por elevadas concentraciones de acetil- CoA. La bisfosfofructofosfatasa 1 es la principal enzima reguladora de la gluconeogénesis y su mecanismo de regulación es alostérico siendo sus efectorres positivos el ATP y el citrato y sus efectorres negativos el AMP, el ADP y la fructosa 2,6 bisfostato. Como puede apreciarse, los efectorres alostéricos de esta enzima actúan de modo inverso a como lo hacen esos mismos efectorres en el caso de la enzima fosfofructoquinasa 1; ello es fundamental en la regulación coordinada de la glucólisis y la gluconeogénesis.

Incorporación de otras hexosas a la vía glucolítica

La degradación de polisacáridos y oligosacáridos tanto exógenos como endógenos da como productos otros monosacáridos además de la glucosa. Estos monosacáridos experimentan algunas transformaciones iniciales hasta convertirse en algún metabolito de la vía glucolítica, se incorporan entonces a dicha vía y así completan su degradación. Seguidamente se revisarán las reacciones que permiten la incorporación de la manosa, la galactosa y la fructosa a la vía glucolítica.

Incorporación de la manosa a la vía glucolítica

La manosa es sustrato de al menos una de las hexoquinasas que fosforila a la glucosa. La manosa-6-fosfato producto de dicha reacción es transformada en fructosa6fosfato por la acción catalítica de la enzima fosfomanosa isomerasa. La fructos-6-fosfato es ya un metabolito de la vía glucolítica y por tanto la degradación de la manosa continúa por dicha vía.



Incorporación de la galactosa a la vía glucolítica

Las reacciones por medio de las cuales la galactosa se incorpora a la vía glucolítica se conocen como vía de Leloir y de manera resumida se muestran en la figura 7.6. Como puede apreciarse, la galactoquinasa fosforila a la galactosa y forma galactosa-1-fosfato con consumo de 1 ATP. A continuación, la galactosa-1-fosfato, por la acción de la enzima UDP-galactosa uridil transferasa, reacciona con la UDP-glucosa y se forma glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa. La galactosa unida al UDP se convierte en UDP-glucosa por la acción de una epimerasa. La glucosa-1-fosfato formada a partir de la galactosa se convierte en glucosa-6-fosfato por la enzima fosfoglucomutasa y de esta forma puede ya incorporarse a la vía glucolítica. El déficit de la enzima galactosa uridil transferasa provoca una enfermedad molecular, la galactosemia clásica.

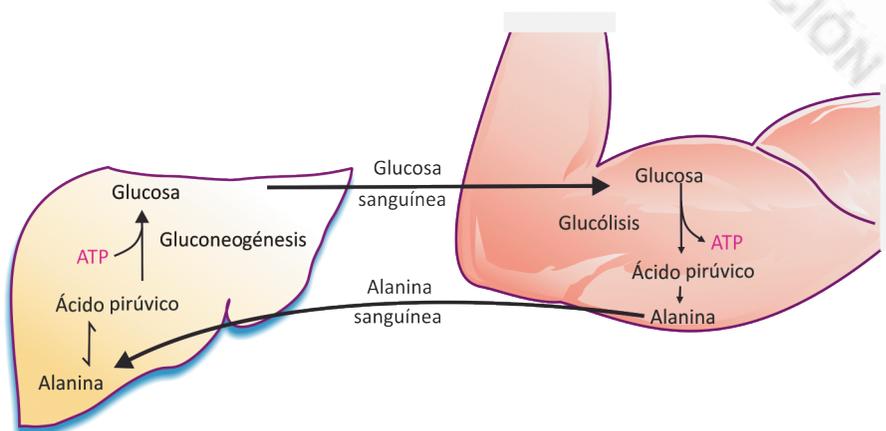


Fig. 7.5. Ciclo de Cahill.

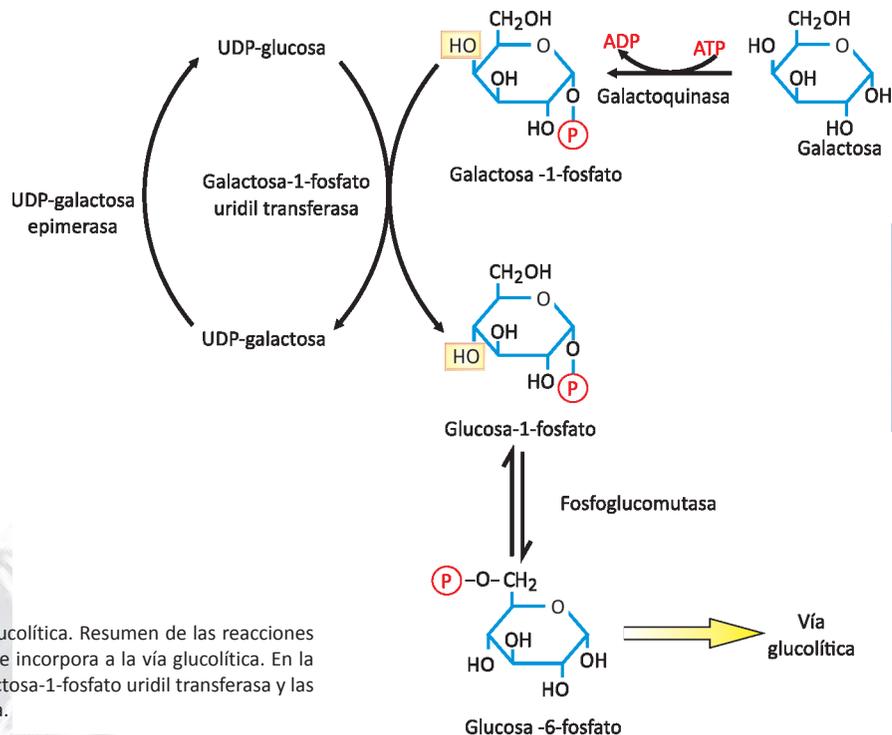


Fig. 7.6. Incorporación de la galactosa a la vía glucolítica. Resumen de las reacciones de la vía Leloir mediante las cuales la galactosa se incorpora a la vía glucolítica. En la galactosemia clásica hay déficit de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa y las personas afectadas no pueden utilizar la galactosa.

Incorporación de la fructosa a la vía glucolítica

La fructosa mayoritariamente se forma por la degradación de la sacarosa abundante en la dieta humana.

La vía principal de incorporación de la fructosa comienza por su fosforilación por una quinasa específica y da fructosa-1-fosfato, la cual es escindida por una aldolasa a dos triosas: fosfodihidroxiacetona y gliceraldehído; este último es fosforilado hasta 3 fosfogliceraldehído por la gliceraldehído quinasa. Estas dos triosas fosfatadas constituyen ya metabolitos intermediarios de la vía glucolítica y, por tanto, a partir de ellos continúa la degradación de la fructosa. Como puede apreciarse, la incorporación de la fructosa elude la reacción fundamental de regulación de la vía glucolítica, ya que se incorpora a esta vía justo al final de la primera etapa. El déficit de la fructosa aldolasa provoca la incapacidad para la adecuada utilización de este monosacárido, lo cual condiciona la aparición de la enfermedad conocida como intolerancia a la fructosa (Fig. 7.7).

Como puede apreciarse, los tres monosacáridos estudiados se incorporan a la vía glucolítica y por ello experimentan globalmente similares transformaciones que la glucosa.

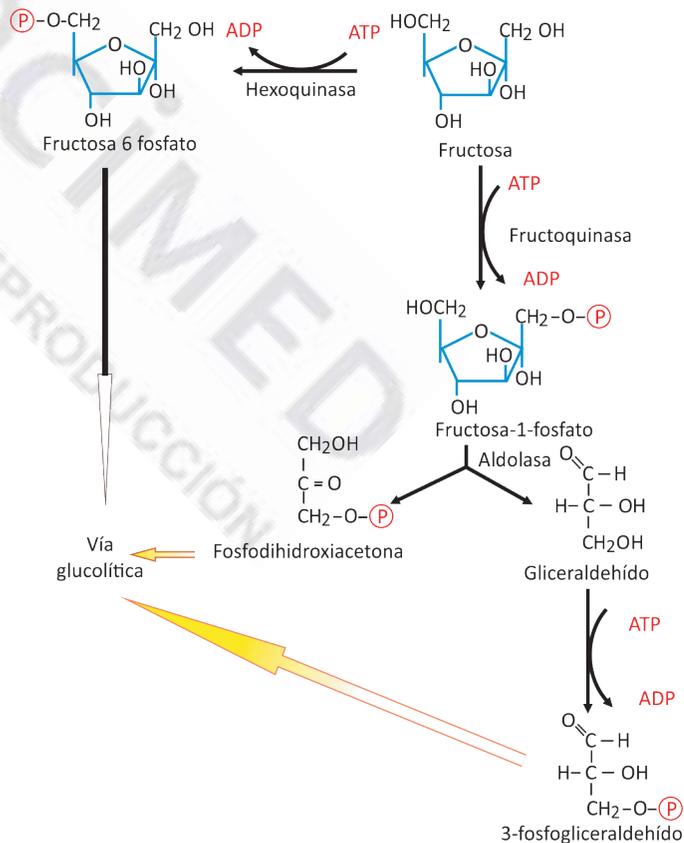


Fig. 7.7. Incorporación de la fructosa a la vía glucolítica. En la figura se muestra la secuencia de reacciones por medio de las cuales la fructosa se incorpora a la vía glucolítica.

Ciclo de las pentosas

La vía de oxidación directa de la glucosa o vía del fosfogluconato o ciclo de las pentosas reviste especial importancia en algunos tejidos, como los lipogénicos (hígado y tejido adiposo), eritrocitos, el cristalino y otros. La energía que se libera en el proceso no se conserva en forma de ATP, sino de equivalentes de reducción en forma de NADPH. Esta vía consta de dos etapas: la oxidativa, de glucosa-6- fosfato a ribulosa-5-fosfato, y la no oxidativa de ribulosa-5-fosfato a fructosa-6-fosfato + 3-fosfogliceraldehído. Dado que la fructosa-6-fosfato se puede convertir en glucosa-6-fosfato, de esta manera se conforma un ciclo. La segunda etapa se caracteriza por una serie de reacciones de interconversión de monosacáridos de distinto número de átomos de carbono (Fig. 7.8).

En la primera etapa las reacciones proceden de la siguiente manera:

- La glucosa-6-fosfato es convertida en 6-fosfogluconolactona por acción de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En la reacción una molécula de NADP^+ se convierte en NADPH.H^+ . En el paso siguiente esta lactona experimenta una hidrólisis por la acción catalítica de una lactonasa y se produce ácido 6-fosfogluconico. Una descarboxilación con la participación de la enzima 6-fosfogluconico deshidrogenasa rinde ribulosa-5-fosfato y se forma otra molécula de NADPH.H^+ .

En la segunda etapa el proceso es como sigue:

- La fosfopentosa isomerasa interconvierte las dos pentosas: 5-fosforibulosa y ribosa 5-fosfato.

Las reacciones subsiguientes del ciclo se caracterizan por la interconversión de monosacáridos de número de átomos de carbono

distintos. En esta etapa son fundamentales dos tipos de enzimas transcetolasa y la transaldolasa que catalizan la transferencia de unidades bicarbonadas y tricarbonadas, respectivamente.

La reacción catalizada por la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la principal reguladora de la vía y depende principalmente de los niveles de NADP^+ . Además, el NADPH compite con el NADP^+ por la unión a la enzima, así como el ATP lo hace con la glucosa-6-fosfato. Todo ello permite que la velocidad del ciclo de las pentosas esté acoplada a la utilización del NADPH en los diferentes procesos en los cuales participa. Este ciclo tiene importancia por sus vínculos con otros procesos metabólicos: por la formación de equivalentes de reducción en forma de NADPH, los cuales serán utilizados en la síntesis reductora de diversos tipos de lípidos, y por la obtención de ribosa-5-fosfato, sustancia precursora en la síntesis de nucleótidos.

Especificidades históricas en el metabolismo de los glúcidos

La significación biológica de los diferentes procesos del metabolismo glucídico está estrechamente relacionada con la especialización histórica. Así, el metabolismo del glucógeno es relevante en el hígado y el músculo; sin embargo, existen diferencias entre ambos tejidos: el hepático contribuye de forma marcada en el mantenimiento de la glucemia en periodos interalimentarios, en tanto que el muscular aporta glucosa-6-fosfato utilizable por el propio tejido como fuente de energía durante el ejercicio físico, ya que este último tejido carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa y, por tanto, no puede formar glucosa libre que pueda ser aportada a la sangre; sin embargo, la glucoogénesis muscular sí sustrae glucosa de la sangre.

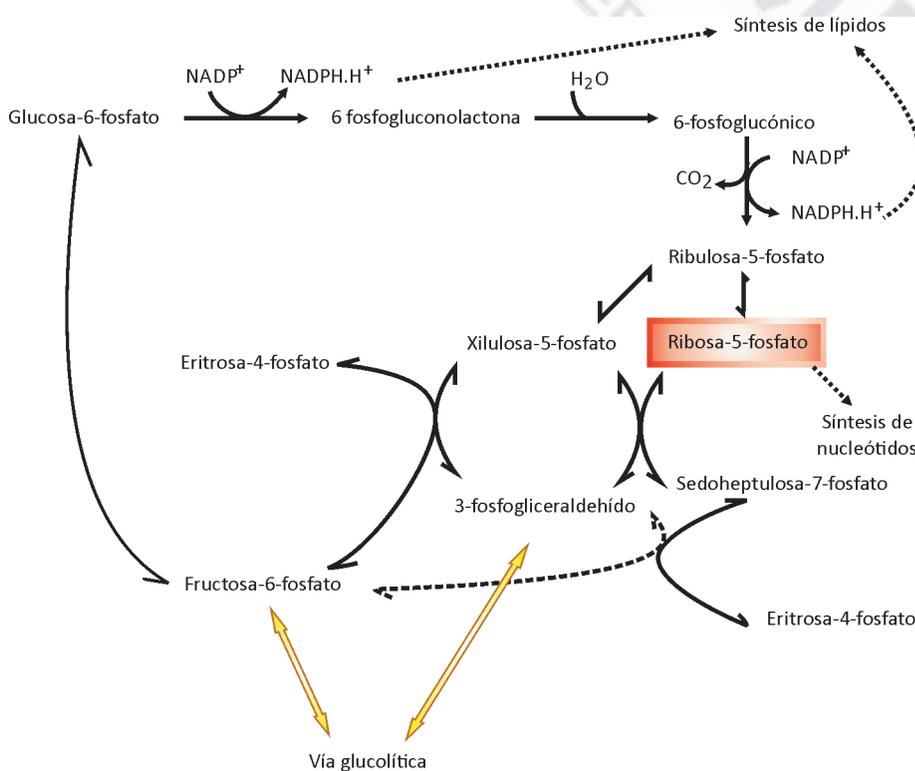


Fig. 7.8. Resumen de las reacciones del ciclo de las pentosas. Se hace evidente la relación de la vía con la glucólisis, así como los vínculos con la síntesis de lípidos a través de los NADPH y de nucleótidos.

La glucólisis es un proceso que ocurre en la inmensa mayoría de los tejidos, pero también presenta especificidades hícticas. Para el cerebro es el metabolito principal para la obtención de energía y ocurre siempre en condiciones aerobias. Por el tipo de GLUT (1 y 3) y la isoenzima hexoquinasa I, presentes en este tejido, la entrada de glucosa se facilita aun en condiciones de relativamente bajas concentraciones de glucosa sanguínea.

En el eritrocito la glucólisis ocurre siempre en condiciones anaerobias dado que esta célula carece de mitocondrias y, por tanto, de los procesos de la respiración celular.

El músculo, en condiciones de reposo, utiliza preferencialmente la degradación de ácidos grasos y no glucosa, y en esta condición la glucosa que entra a este tejido principalmente se almacena en forma de glucógeno. Para la obtención de la energía que precisa en el ejercicio físico, utiliza la glucosa como fuente de energía, y la glucólisis puede ocurrir en condiciones aerobias o anaerobias dependiendo del tipo de ejercicio físico que se desarrolle. Este tejido, en el ejercicio de larga duración, puede también utilizar la degradación de lípidos con fines energéticos.

En el tejido adiposo, la glucólisis ocurre fundamentalmente en condiciones de hiperglucemia y esencialmente su función es el aporte de precursores para la síntesis de triacilglicerol. En este tejido la entrada de la glucosa requiere de insulina que se libera precisamente en esta condición.

El hígado es el órgano esencial en el mantenimiento de la glucemia en el organismo. Sus GLUT 2 con alta K_M para la glucosa permiten su entrada solo en condiciones de elevada concentración de glucosa en la sangre. Además, la principal hexoquinasa expresada en este tejido, la hexoquinasa IV (glucoquinasa), presenta también alta K_M para su sustrato y es inducida por la insulina (que solo se libera en hiperglucemia); esta enzima no es inhibida por su producto (glucosa-6-fosfato), de modo que la entrada y la fosforilación de la glucosa en este tejido está favorecida en condiciones de elevada concentración de glucosa sanguínea. El destino principal de la glucosa en el hepatocito, en estas condiciones, es la síntesis de glucógeno, así se almacena energía mediata en condiciones de abundancia de glucosa, que será utilizada cuando disminuyan las concentraciones de glucosa en la sangre. La glucólisis en el hígado provee fundamentalmente precursores para la síntesis de triacilglicerol (Fig.7.9).

El hígado y también el tejido adiposo, ambos lipogénéticos, presentan alta actividad del ciclo de las pentosas que aporta cofactores reducidos en forma de NADPH para la síntesis lipídica. Por esta misma vía, el hígado garantiza la obtención de ribosa-5-fosfato, precursora de la síntesis de nucleótidos, proceso muy activo en este tejido.

En condiciones de hipoglucemia, el hígado aporta glucosa a la sangre por los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis, contribuyendo así al mantenimiento de la glucemia (Fig. 7.10).

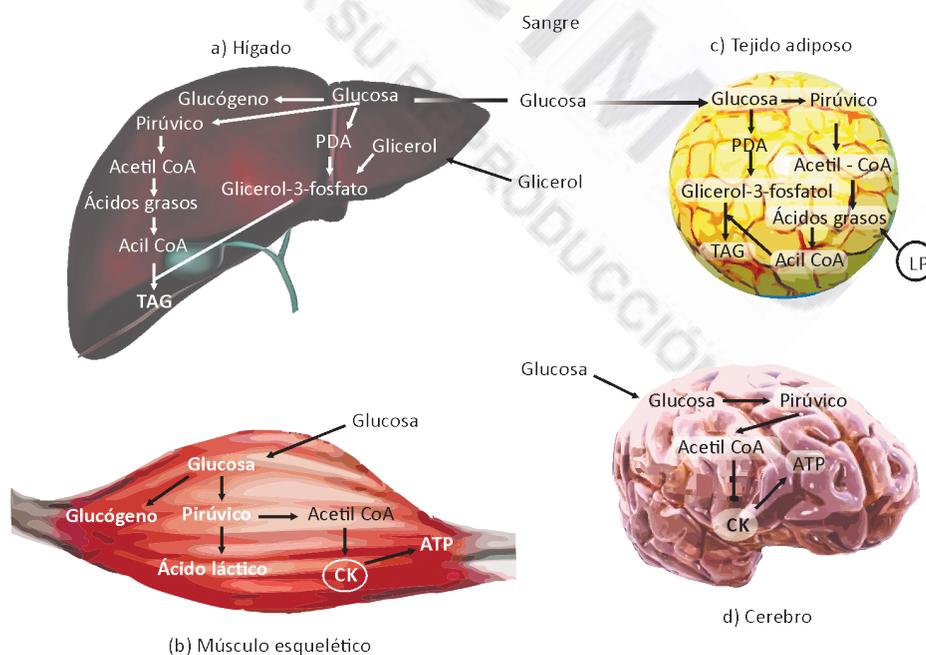


Fig. 7.9. Procesos del metabolismo de la glucosa favorecidos en hiperglucemia en diferentes tejidos. a) Hígado, se favorece la glucogénesis. La glucólisis provee precursores para la síntesis de TAG; b) La entrada de glucosa por GLUT 4 está favorecida por liberación de insulina, la glucólisis se activa y provee precursores para la síntesis de TAG; c) Músculo esquelético: en reposo, se favorece la síntesis de glucógeno, durante el ejercicio, la glucólisis provee energía y puede ser aerobia o anaerobia dependiendo del tipo de ejercicio; d) Cerebro, degrada la glucosa en condiciones aeróbicas y obtiene energía que precisa pues el exceso de glucosa-6-fosfato inhibe la hexoquinasa I y se detiene su formación. PDA, fosfodihidroxiacetona; TAG, triacilglicerol; CK, ciclo de Krebs; LP, lipoproteínas

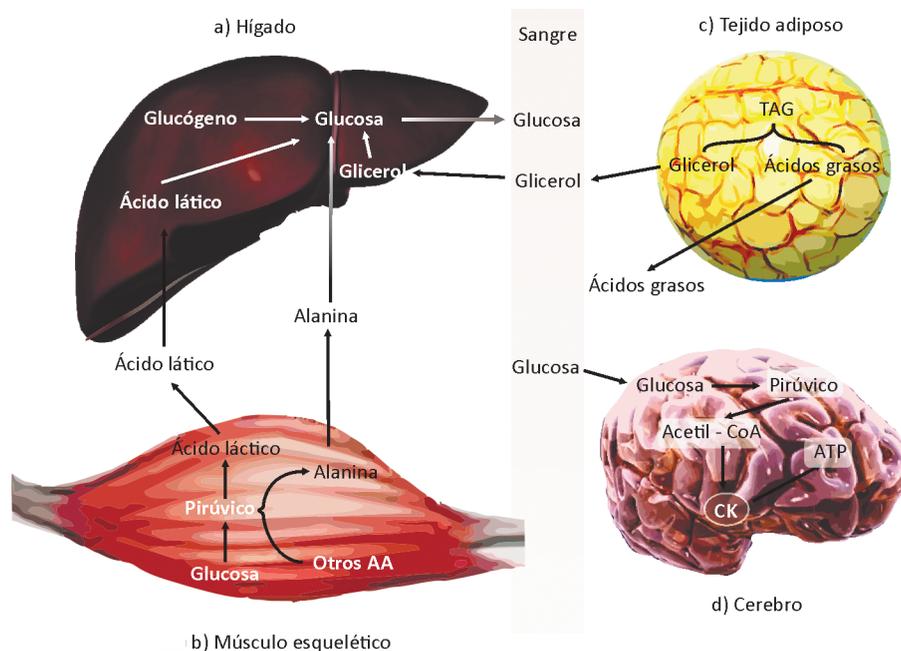


Fig. 7.10. Procesos del metabolismo de la glucosa favorecidos en hipoglucemia en diferentes tejidos. a) Hígado: se favorecen la glucogenólisis y la gluconeogénesis y se aporta glucosa a la sangre; b) Tejido adiposo: limitada la entrada de glucosa, se degradan los TAG y pasan a la sangre ácidos grasos (que se usan por varios tejidos con fines energéticos) y glicerol que en el hígado es precursor de la gluconeogénesis; c) Músculo esquelético, el lactato que se forma por glucólisis anaerobia alcanza el hígado y es precursor de glucosa al igual que los aminoácidos formados por proteólisis que se transaminan con piruvato y forman alanina que en el hígado es precursor de la gluconeogénesis; d) Cerebro, aún en condiciones relativamente bajas de la glucemia se mantiene la glucólisis debido a GLUT 1 y 3 y hexoquinasa I que poseen baja K_m , si la glucemia es muy baja el cerebro puede adaptarse y emplear otros combustibles.

Resumen

El mantenimiento de la concentración de glucosa en sangre (glucemia) es fundamental para el organismo, especialmente para algunos tejidos que dependen de este compuesto para la obtención de energía metabólica, como el cerebro. La homeostasis de la glucemia se mantiene por el balance entre los procesos que aportan y sustraen glucosa a la sangre. La absorción intestinal, la glucogenólisis y la gluconeogénesis son procesos que aportan este metabolito a la sangre, en tanto que la glucogénesis y la glucólisis la sustraen. La glucólisis es una vía universal en la que se degrada la glucosa y la función principal de este proceso es el rendimiento energético en forma de ATP. Por medio de esta vía la glucosa se convierte en ácido pirúvico, el cual en dependencia de las condiciones anaeróbicas o aeróbicas en que proceda, se convertirá en ácido láctico o acetil-CoA, respectivamente; en este último caso el acetil-CoA formado se incorporará a los procesos de la respiración celular. El rendimiento energético de la glucólisis dependerá, por tanto, de las condiciones en que esta se lleve a cabo: en anaerobiosis rinde solamente 2 mol de ATP, en tanto que en condiciones aeróbicas se formarán 32 mol de ATP.

La principal enzima reguladora de la glucólisis es la fosfofructoquinasa 1, la cual presenta un mecanismo de regulación alostérico y sus efectores positivos son el AMP, el ADP y la fructosa 2,6 bisfosfato y sus efectores negativos el ATP y el citrato.

El otro proceso que aporta glucosa a la sangre es la gluconeogénesis, el cual consiste en la formación de glucosa a partir

de compuestos no glucídicos como el ácido láctico, el glicerol y algunos aminoácidos. Ocurre en la matriz mitocondrial y el citoplasma del hígado y en menor cuantía en el riñón. Este proceso se lleva a cabo por la inversión de la mayoría de las reacciones de la glucólisis, excepto en el caso de las reacciones irreversibles de la vía glucolítica, las cuales se eluden con la participación de otras enzimas que conforman tres rodeos metabólicos. La principal enzima reguladora de la gluconeogénesis es la bisfosfofructofosfatasa 1; esta enzima presenta regulación alostérica y sus efectores positivos son el ATP y el citrato y los negativos el AMP, el ADP y la fructosa 2,6 bisfosfato.

Una enzima bifuncional es la responsable de la formación de la fructosa 2,6 bisfosfato a partir de fructosa-6-fosfato por su centro activo de fosfofructoquinasa 2, y por su centro activo de bisfosfofructofosfatasa 2 reconvierte la fructosa 2,6 bisfosfato en fructosa-6-fosfato. Esta enzima bifuncional se regula covalentemente, su fosforilación favorecida por la liberación de glucagón activa el centro fosfatásico, lo que conduce a la disminución de los niveles de fructosa 2,6 bisfosfato. Esto trae como consecuencia la activación de la gluconeogénesis al disminuir los niveles de este efector negativo de la misma y se deprime la glucólisis por falta de su efector positivo. Por el contrario, la acción de la insulina favorece la activación del centro activo con acción quinásica, se incrementa así la formación de la fructosa 2,6 bisfosfato, con lo que se activa la glucólisis y se deprime la gluconeogénesis.

El ciclo de las pentosas es una vía de oxidación directa de la glucosa que reviste especial importancia en algunos tejidos como

los lipogénicos (hígado y tejido adiposo) y en el eritrocito, entre otros. Esta vía no aporta ATP y la energía que rinde se almacena en forma de cofactores reducidos (NADPH). Mediante este proceso se aportan cofactores reducidos para la síntesis de ácidos grasos y colesterol y además se forma ribosa-5-fosfato, necesaria para la síntesis de nucleótidos. La principal enzima reguladora de esta vía es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la cual se activa por elevadas concentraciones de NADP⁺, en tanto que se inactiva si se elevan las concentraciones de NADPH.

Los otros monosacáridos formados en el proceso degradativo de polisacáridos y disacáridos exógenos y endógenos se incorporan a la vía glucolítica después de experimentar algunas transformaciones iniciales hasta convertirse en algún o algunos de los metabolitos intermediarios de la glucólisis.

Ejercicios

- Mencione los procesos que aportan y sustraen glucosa de la sangre.
- Para los procesos de glucólisis y gluconeogénesis, responda los aspectos que se relacionan a continuación:
 - Función del proceso.
 - Localización celular e hística del proceso.
 - Importancia biológica.
 - Precursor inicial y producto o productos finales.
 - Consideraciones energéticas del proceso.
- En condiciones de hipoglucemia se libera la hormona glucagón, y debido a su acción se incrementan los niveles de AMPc intracelular, el cual provoca la activación de la proteína quinasasa A que fosforila a ciertas enzimas que presentan regulación covalente por fosforilación-desfosforilación. Fundamente cómo se encontrarán los siguientes procesos en esta condición y sus consecuencias para la glucemia:
 - Glucogénesis.
 - Glucogenólisis.
 - Glucólisis.
 - Gluconeogénesis.
- En condiciones de hiperglucemia, se libera la hormona insulina. Esta hormona, entre otros efectos, activa enzimas con acción de fosfoproteínas fosfatasa que catalizan la separación del grupo fosfato de enzimas con modulación covalente por fosforilación-desfosforilación. Argumente cómo se encontrarán los siguientes procesos en tal condición y refiérase a sus consecuencias para la glucemia.
 - Glucogénesis.
 - Glucogenólisis.
 - Glucólisis.
 - Gluconeogénesis.
 - Ciclo de las pentosas.
- Explique la acción y el mecanismo de regulación de la enzima bifuncional. Apóyese en un esquema para su explicación.
- Explique, a nivel molecular, la regulación de la glucólisis en condiciones de hiperglucemia e hipoglucemia.

- Explique, a nivel molecular, la regulación de la gluconeogénesis en condiciones de hiperglucemia e hipoglucemia.
- Analice la regulación en el hígado de las principales enzimas de las vías glucolítica y gluconeogénica en condición de alto y bajo nivel energético celular.
- Analice para los tejidos que se mencionan a continuación cómo estará la entrada, la fosforilación inicial y el destino metabólico ulterior de la glucosa en la condición de concentraciones relativamente bajas de glucosa en sangre.
 - Hígado.
 - Músculo.
 - Cerebro.
 - Tejido adiposo.
- Analice para los tejidos que se mencionan a continuación cómo estará la entrada, la fosforilación inicial y el destino metabólico ulterior de la glucosa en la condición de hiperglucemia.
 - Hígado.
 - Músculo.
 - Cerebro.
 - Tejido adiposo.
- Fundamente la causa por la que a los pacientes con déficit de lactasa se les indica la suspensión de la ingestión de leche.

Resumen de la sección

Los glúcidos constituyen la principal fuente energética del ser humano debido a su mejor disponibilidad, por ser los compuestos más abundantes en la naturaleza. Los glúcidos fundamentales de la dieta humana son el almidón, la sacarosa y la lactosa; esta última resulta especialmente importante en los lactantes. Dichos glúcidos han de ser degradados en el aparato digestivo, previa absorción para su ulterior utilización por los diferentes tejidos.

La amilasa salival, y sobre todo la pancreática, degradan el almidón y el glucógeno hasta maltosa, maltotriosa y dextrinas límites y estos compuestos completan su degradación hasta glucosa por acción de las disacaridasas intestinales: maltasa y el complejo sacarasa-isomaltasa; este último es el responsable de la degradación de la sacarosa; la lactasa, también la disacaridasa intestinal degrada a la lactosa. Como resultado de la acción de todas las enzimas digestivas de los glúcidos, se obtiene como productos finales principalmente glucosa y en menor medida galactosa y fructosa y otros monosacáridos.

La absorción de la glucosa y la galactosa desde la luz intestinal hacia las células epiteliales del intestino se produce por medio de un transporte activo secundario con simporte de sodio, por estas células a la sangre y desde ellas, por transporte facilitado mediado por los GLUT 2. La glucosa requiere insulina para su interiorización a los tejidos adiposo y muscular, no así en el cerebral y hepático. La primera reacción que experimentan los monosacáridos al entrar a las células es su fosforilación, reacción catalizada por fosfotransferasas (quinasas).

La glucosa-6-fosfato se origina por la acción de alguna de las formas isoenzimáticas de la hexoquinasa y este compuesto

constituye un metabolito de encrucijada de las diferentes vías del metabolismo de la glucosa.

La glucogénesis, síntesis del glucógeno, tiene como precursor a la glucosa-1-fosfato que se forma a partir de la glucosa-6-fosfato. El donador de residuos glucosilos en la síntesis de este polisacárido es la UDP-glucosa. La iniciación de la síntesis requiere de la proteína glucogenina, la cual se glucosila y se forma un oligosacárido unido a dicha proteína sobre el cual actúa la glucógeno sintasa, la más importante en la etapa de elongación del glucógeno. La síntesis de glucógeno requiere de la acción concertada de la glucógeno sintasa y la enzima ramificante, esta última forma los puntos de ramificación. La glucógeno sintasa es la principal enzima reguladora de la glucogénesis.

La glucogenólisis es el proceso de degradación del glucógeno. En el hígado este proceso contribuye al mantenimiento de la glucemia, especialmente en el aporte energético del ayuno de corta duración.

La glucólisis es la vía metabólica que degrada la glucosa hasta ácido pirúvico. En condiciones aeróbicas este monosacárido producirá $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$ con la participación de los procesos de la respiración celular y se formarán 32 ATP; en tanto que, en anaerobiosis se transforma en ácido láctico + 2 ATP. La gluconeogénesis, proceso inverso, permite la formación de glucosa a partir de compuestos no glucídicos. Existen vías específicas que garantizan la incorporación de otros monosacáridos a la vía glucolítica, lo que permite su utilización metabólica. El ciclo de las pentosas, vía de oxidación directa de la glucosa de importancia en algunos tejidos, provee cofactores reducidos para la síntesis reductora de algunos lípidos, también aporta ribosa a la síntesis de nucleótidos y, en ella, se produce la interconversión de diferentes monosacáridos.

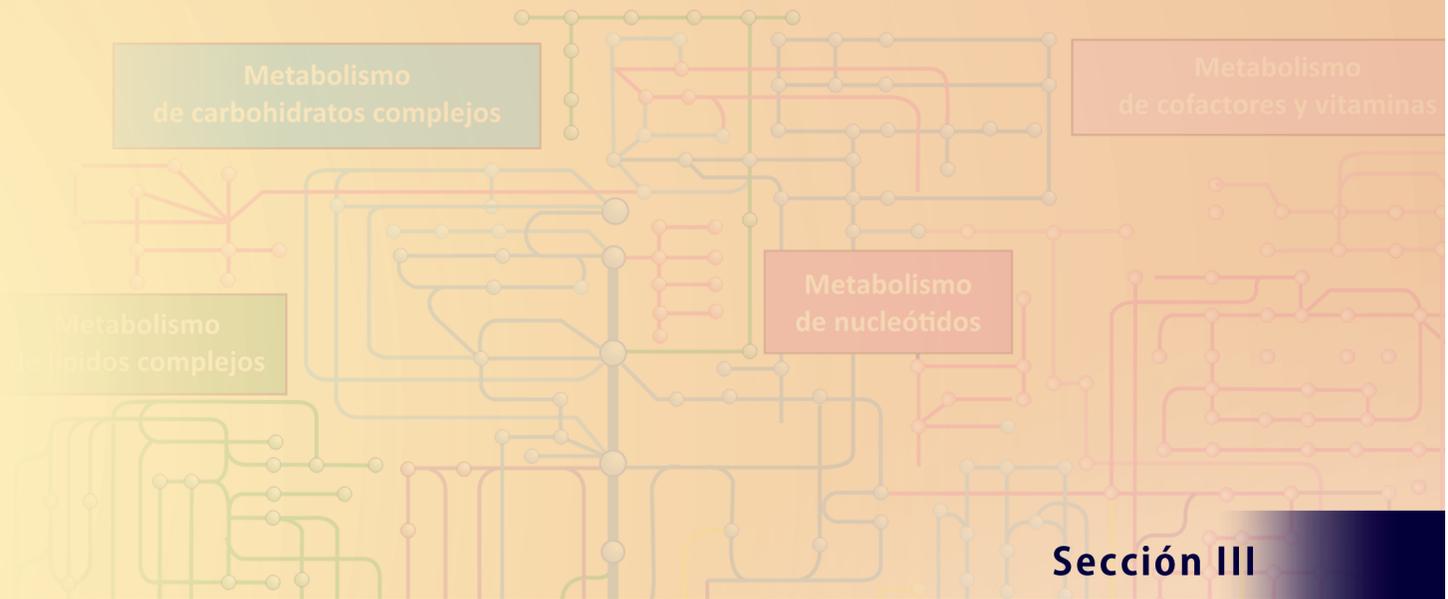
Bibliografía

- Ahmedd, K. A. and Xiang J. (2011). Mechanisms of cellular communication through intercellular protein transfer. *J. Cell. Mol. Med.* 15(7),1458-72.
- Aksarnitiene, E., Kiyatkin, A. and Kholodenko, BN. (2012). Cross talk-between mitogenic RAS/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance. *Biochem. Soc. Trans.* 40, 139-146.
- Alegre-Cebollada, J., Perez-Jimenez, R., Kosuri, P., Fernández, JM. (2010). Single-molecule Force Spectroscopy Approach to Enzyme Catalysis. *J Biol Chem*, 285, 18961-66.
- Bi, P. and Kuang, S. (2015). Notch signaling as a novel regulator of metabolism. *Trends endocrinol Metabol*, 26(5), 248-55.
- Biacr,J., Chalkley, RJ., Burlingame, AL., and Bradshaw, RA. (2011). Receptor tyrosine kinase signaling- A proteomic perspective. *Advenzy me regul*, 51 (1), 293-305.
- Bobbie, A., Colombo, M., Raposo, G. and They, C. (2011). Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic*, 12: 1659-68.
- Brosnan, C. A. and Voinnet, O. (2011). Cell-to-cell and long-distance siRNA movement in plants: mechanisms and biological implications. *Curr. Opin. Plant Biol.*14: 580-87.
- Campbell, J. E. and Drucker, DJ. (2013). Pharmacology, Physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabol.* 17, 819-37.
- Carlsbecker, A. et al. (2010). Cell signaling by microRNA165/6 directs gene dose-dependent root cell fate. *Nature*; 465: 316-321.
- Carter, Jr CW. (2014). Urzymology: Experimental Access to a Key Transition in the Appearance of Enzymes. *J Biol Chem.* 289, 30213-20.
- Changeux, J. P. (2013). The origins of allostery: from personal memories to material for the future. *J Mol Biol*; 425: 1396-1406.
- _____. (2013). 50 years of allosteric interactions: the twists and turns of the models. *Nature Rev Mol Cell Biol*; 14: 819-829.
- Choudhary, C. and Mann, M. (2010). Decoding signaling networks by mass spectrometry-based proteomics. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 11, 427-439.
- Cooper, D. M. (2003). Regulation and organization of adenylyl cyclases and cAMP. *Biochem J*, 375, 517-29.
- Craven, C.J. (2014). A model to explain specific cellular communications and cellular harmony: a hypothesis of coupled cells and interactive coupling molecules. *Theoretical Biol Med Modelling*; 11, 40-87.
- Dinger, M. E., Mercer, T. R. & Mattick, J. S. (2008). RNAs as extracellular signaling molecules. *J. Mol. Endocrinol.*; 40, 151-59.
- Dong, C. X. and Brubaker, P. L. (2012). Ghrelin, the proglucagon derived peptides and peptide Y in nutrient homeostasis. *Nature Rev. Gastroenterol Hepatol*, 9, 705-15.
- Dunoyer, P. et al. (2010). Small RNA duplexes function as mobile silencing signals between plant cells. *Science*, 328, 912-16.
- Enrico Di Cera, E. (2006). A Structural Perspective on Enzymes Activated by Monovalent Cations. *J Biol Chem.* 281, 1305-08.
- Eto, M. (2009). Regulation of Cellular Protein Phosphatase-1 (PP1) by Phosphorylation of the CPI-17 Family, C-kinase-activated PP1 Inhibitors. *J Biol Chem*, 284, 35273-77.
- Fire, A. et al. (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*; 391: 806-811.
- Golebiewska, U. and Scarlata, S. (2010). The effect of membrane domain on the G protein-phospholipase C β signaling pathway. *Critic. Rev. Biochem. Mol. Biol*; 45 (2), 97-105.
- Graves, LM., Duncan, JS., Whittle, MC., Johnson, GL. (2013). The dynamic nature of the kinome. *Biochem J*; 450, 1-8.
- Grimsrud, PA., Xie, H., Griffin, TJ., Bernlohr, DA. (2008). Oxidative Stress and Covalent Modification of Protein with Bioactive Aldehydes. *J Biol Chem*, 283, 21837-41.
- Grossfield, A. (2011). Recent progress in the study of G protein-coupled receptors with molecular dynamics computer simulations. *Biochim. Biophys. Acta.* 1808,1868-78.
- Helsen, C. and Claessens, F. (2014). Looking at nuclear receptors from a new angle. *Mol. Cell. Endocrinol*, 382, 97-106.
- Hutton, J.C., O'Brien, R.M. (2009). Glucose-6-phosphatase Catalytic Subunit Gene Family. *J Boil Chem*; 284, 29241-45.
- Hynes, N.E., Inghan, P.W., Lim, W.A., Marshall, C.J., Masague, J. and Pawson, T. (2013). Signalling change: signal transduction through decades. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol*; 14, 393-98.
- Johnson, KA. (2008). Role of Induced Fit in Enzyme Specificity: A Molecular Forward/Reverse Switch. *J Biol Chem*; 283, 26297-301.

- _____ (2013). A century of enzyme kinetic analysis, 1913 to 2013. *FEBS Letters*; 587, 2753-66.
- Klinman, J.P., Kohen, A. (2014). Evolutionary Aspects of Enzyme Dynamics. *J Biol Chem.* 289, 30205-12.
- Lenzen, S. (2014). A Fresh View of Glycolysis and Glucokinase Regulation: History and Current Status. *J Biol Chem.* 289, 12189-94.
- Logue, J.S. and Morrison, D.K. (2012). Complexity in the signaling network: insights from the use of targeted inhibitions in cancer therapy. *Genes Devel*; 26, 641-650.
- López-Otín, C., Bond, J.S. (2008). Proteases: Multifunctional Enzymes in Life and Disease. *J Biol Chem*, 283, 30433-37.
- Melnyk, C. W., Molnar, A. & Baulcombe, D. C. (2011). Intercellular and systemic movement of RNA silencing signals. *EMBO J.*; 30, 3553-63.
- Mittelbrunn, M. and Sanchez-Madrid, F. (2012). Intercellular communication: diverse structures for exchange of genetic information. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol*; 13, 328-35.
- Mizumoto, S., Ikegawa, I., Sugahara, K. (2013). Human Genetic Disorders Caused by Mutations in Genes Encoding Biosynthetic Enzymes for Sulfated Glycosaminoglycans. *J Biol Chem*, 288, 10953-61.
- Nagatsu, T. (2013). In memory of Professor Leonor Michaelis in Nagoya: Great contributions to biochemistry in Japan in the first half of the 20th century. *FEBS Letters*; 587, 2721-24.
- Pace, C.N., Grimsley, G.R., Scholtz, J.M. (2009). Protein Ionizable Groups: pK Values and Their Contribution to Protein Stability and Solubility. *J Biol Chem*; 284, 13285-89.
- Patel, M.S, Nemeria, N.S., Furey, W., Jordan, F. (2014). The Pyruvate Dehydrogenase Complexes: Structure-based Function and Regulation. *J Biol Chem*, 289, 16615-23.
- Roach, P. J., Depaoli-Roach, A. A., Hurley, T. D., Tagliabracci, V.S. (2012). Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J.*, 441, 763-87.
- Schramm, V.L. (2007). Enzymatic Transition State Theory and Transition State Analogue Design. *J Biol Chem*; 282, 28297-300.
- Tarrant, M. K., Cole, P. A. (2009). The Chemical Biology of Protein Phosphorylation. *Annu Rev Biochem*; 78, 797-825.
- Wellen, K. E. and Thompson, C. B. (2012). A two-way street: reciprocal regulation metabolism and signaling. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol*, 13, 270-76.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed



Sección III

Metabolismo de los lípidos

Capítulo 8. Digestión y absorción de los lípidos dietéticos y su transporte sanguíneo

Capítulo 9. Metabolismo de los triacilgliceroles y los cuerpos cetónicos

Capítulo 10. Metabolismo de los esteroides y de los fosfátidos de glicerina

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Introducción a la sección

Los lípidos son los nutrientes que aportan mayor cantidad de energía por gramo, de estos compuestos el ser humano ingiere como promedio diariamente entre 60-100 g. La digestión y absorción de los lípidos dietéticos se describe en el capítulo 8. En este mismo capítulo se trata del papel de las lipoproteínas en el transporte de los lípidos por la sangre, las características estructurales de estas proteínas, así como su clasificación.

Los triacilgliceroles son los principales lípidos de la dieta humana, por ello resulta fundamental el estudio de su metabolismo. El capítulo 9 se dedica a su síntesis, proceso de lipogénesis y degradación, la lipólisis; también se detallan los finos mecanismos de regulación involucrados en ambos procesos, así como sus vínculos con otras áreas del metabolismo. Por su estrecha relación con estas vías metabólicas, en especial, con la lipólisis, se aborda el metabolismo de los cuerpos cetónicos.

Al estudio del metabolismo de los esteroides se dedica el capítulo 10, así como a sus etapas y destinos metabólicos, se profundiza en sus vías de regulación y se analiza la relación del colesterol con la instalación de la aterosclerosis, además se revisan aspectos generales del metabolismo de los fosfátidos de glicerina y los esfingolípidos.



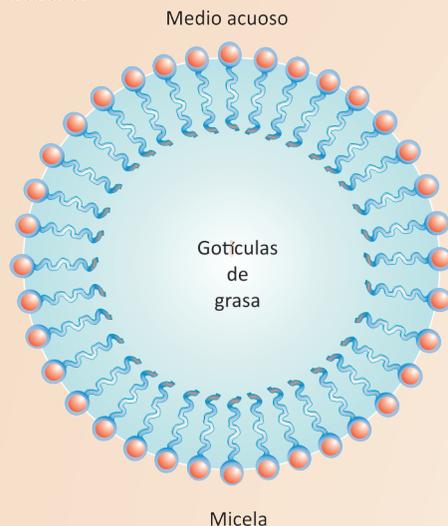
Capítulo 8

Digestión y absorción de los lípidos dietéticos y su transporte sanguíneo

Diariamente la ingesta de los lípidos dietéticos es de 60-100 g, lo que contribuye de forma significativa a cubrir los requerimientos calóricos del ser humano, ya que aportan un promedio de 9 kcal/g. Los triacilgliceroles constituyen más del 90 % de los lípidos de la dieta, el resto de la ingesta lipídica incluye fosfolípidos, colesterol y ácidos grasos libres, ésteres de colesterol y vitaminas liposolubles.

Digestión de los lípidos de la dieta

La digestión de los diferentes tipos de lípidos ingeridos en la dieta humana depende de la localización y acción de las enzimas involucradas. Por la naturaleza apolar de la mayoría de los lípidos dietéticos, la asociación de estos con las enzimas digestivas para su degradación enzimática se realiza en la interfase agua-lípidos, para lo cual resulta fundamental el efecto mecánico del peristaltismo intestinal que se incrementa durante el proceso digestivo, así como también la acción de sustancias tensoactivas, como las sales biliares, que condicionan la formación y dispersión de micelas con el contenido lipídico ingerido y de este modo se consigue una emulsión estable en el medio acuoso.



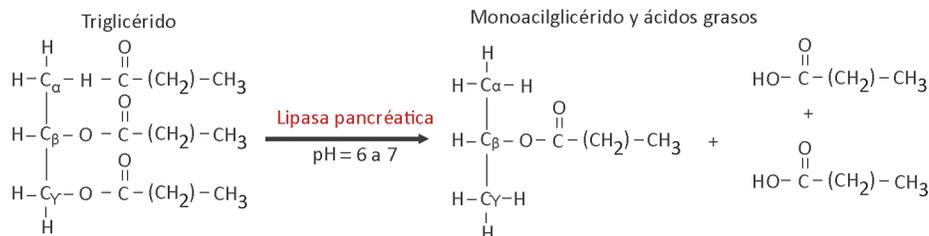
La eficiencia del proceso de digestión estará favorecida cuando exista una adecuada concentración de sales biliares. Si bien en ausencia de estos compuestos la absorción de los lípidos no cesa totalmente, la eficiencia del proceso disminuye.

Seguidamente se abordarán las características y condiciones de la digestión de cada tipo de lípido.

Digestión de los triacilgliceroles

La digestión de los triacilgliceroles (TAG) dietéticos comienza en el estómago por la acción de dos lipasas: lingual y gástrica. La primera se origina de las glándulas sublinguales y la segunda es secretada por la mucosa estomacal. Ambas enzimas presentan la misma especificidad de acción y de sustrato, actúan preferencialmente sobre triacilgliceroles que contienen ácidos grasos de cadena corta o mediana (menos de 12 átomos de carbono), como los que se encuentran en la grasa láctea. Por su acción hidrolítica degradan los acilgliceroles hasta glicerol y ácidos grasos libres. Ambas enzimas son estables a valores de pH ácido y desempeñan un papel importante en la digestión de los lípidos de los lactantes, en los cuales la leche es la fuente energética principal.

La principal degradación de los triacilgliceroles es llevada a cabo en el intestino delgado por la acción de una esterasa de origen pancreático, la lipasa pancreática o esteapsina, que hidroliza preferentemente los ácidos grasos de posición 1 y 3 del triacilglicerol, generando una mezcla de 2-monoacilglicerol y ácidos grasos libres. Esta enzima se segrega por el páncreas exocrino como zimógeno inactivo (esteapsinógeno) y es activada en la luz intestinal por las sales biliares, la colipasa e indirectamente por el Ca^{2+} :



La colipasa, también de origen pancreático, se asocia a la lipasa pancreática en una proporción de 1:1 y se ubica a nivel de la interfase lípido-agua. Dicha asociación coadyuva a la acción de la lipasa. La colipasa, además, recupera la actividad de la lipasa cuando resulta afectada por sustancias inhibitorias tales como las sales biliares.

En el tratamiento para bajar de peso, se ha utilizado un medicamento, el orlistat, que inhibe las lipasas gástrica y pancreática, por lo cual disminuye la absorción de los lípidos de la dieta.

Digestión de los fosfátidos de glicerina

En cuanto a los fosfátidos de glicerina, su degradación es catalizada por fosfolipasas específicas, segregadas por el páncreas como proenzimas. Se conocen diversos tipos de fosfolipasas: A₁, A₂, B, C y D, específicas para cada uno de los enlaces ésteres, según se muestra en la figura 8.1. La fosfolipasa A₂ presenta una actividad fisiológica importante en la digestión de los fosfátidos de glicerina dietéticos en el intestino. La profosfolipasa A₂ es convertida por la tripsina en fosfolipasa A₂ activa, la cual requiere Ca²⁺ para su actividad normal. Esta enzima actúa en la posición 2 del fosfátido de glicerina, dejando libres un ácido grasos, generalmente insaturado, y 2lisofosfátido. Este último tiene actividad detergente y, como es conocido, facilita el proceso de digestión de los otros lípidos.

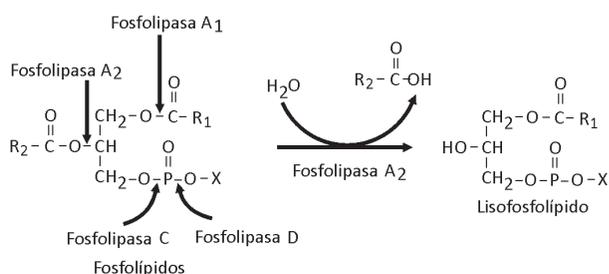
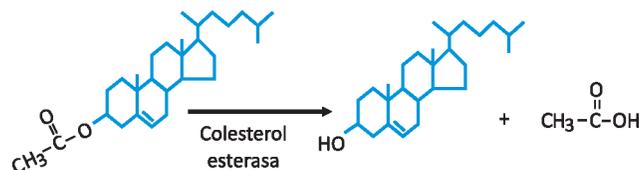


Fig. 8.1. Acción de la fosfolipasa A₂.

Digestión de los ésteres de colesterol

La mayoría del colesterol de la dieta se encuentra en forma libre y por ello no requiere de acción digestiva. Una pequeña cantidad (menos de un 15 %) del colesterol dietético se encuentra en forma de ésteres. Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la enzima colesterol esterasa pancreática, con lo que se forma colesterol libre y ácido graso. Esta enzima también es activada por las sales biliares:



Regulación de la digestión de los lípidos de la dieta

La secreción de las enzimas digestivas de los lípidos se encuentra regulada hormonalmente. Las células del intestino delgado secretan una hormona peptídica, la colecistoquinina (CCK), en respuesta a la presencia de lípidos y proteínas parcialmente digeridos que llegan a la porción superior del intestino delgado, lo que provoca la liberación de bilis y la liberación de las enzimas digestivas pancreáticas. De esta forma disminuye la motilidad gástrica lo que retarda el vaciamiento. Otras células intestinales producen otra hormona peptídica, la secretina, la cual favorece la liberación de una solución rica en bicarbonato que permite la alcalinización del jugo intestinal de manera que se alcance un valor de pH adecuado para la acción de las enzimas digestivas.

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR), la cual funciona como un canal de cloro del epitelio del páncreas, los pulmones, las glándulas salivales y sudoríparas y el testículo. La disminución de la secreción de cloro que se produce en esta enfermedad unida al aumento de la captación de sodio y agua por el páncreas conduce a la secreción de mucus espeso y pegajoso que obstruye los conductos excretores pancreáticos, y ello provoca insuficiencia pancreática. Algo similar ocurre en las vías aéreas donde ocasiona enfermedades pulmonares severas. Esta enfermedad conduce a infertilidad, especialmente en el sexo masculino.

Absorción de los lípidos dietéticos

Debido a que las micelas son solubles en agua, permiten que los productos de la digestión sean transportados a través del medio acuoso en la luz intestinal hasta el borde en cepillo de las células de la mucosa donde son absorbidos al interior del epitelio intestinal. El proceso es prácticamente completo en el caso de los ácidos grasos y monoacilglicérols y mucho más escaso para otros lípidos.

Los ácidos grasos insaturados (líquidos a temperatura ambiente) son rápidamente absorbidos. Los saturados, que lo hacen

más lentamente, requieren unirse a otros lípidos para poder absorberse. El destino de los ácidos grasos absorbidos depende de la longitud de su cadena hidrocarbonada: los medianamente largos (menos de 10 átomos de carbono), por ser más solubles en agua, pasan a la circulación portal sin sufrir modificación alguna, al igual que el glicerol, y alcanzan el hígado directamente. En cambio, los de cadena mayor (12 o más átomos de carbono) necesitan unirse en el citoplasma a una proteína hidrosoluble (proteína Z), y son transportados al retículo endoplásmico, donde son activados (convertidos en acil-CoA) y utilizados en la resíntesis de triacilgliceroles.

Una vez en el interior de la célula entérica, los monoacilgliceroles son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos por una lipasa diferente a la lipasa pancreática, mientras que los 2 monoacilgliceroles pueden ser convertidos de nuevo en triacilgliceroles.

Los triacilgliceroles resíntetizados forman estructuras globulares a las cuales se les unen pequeñas cantidades de ésteres del colesterol, fosfolípidos y colesterol libre. Estos, junto a proteínas específicas llamadas apoproteínas, constituyen los quilomicrones, los cuales migran a través del aparato de Golgi hasta la membrana plasmática y se liberan en el espacio intercelular. Los quilomicrones aparecen en los vasos linfáticos intestinales y en el conducto torácico después de las comidas ricas en grasas.

A través del conducto torácico los quilomicrones alcanzan la circulación general en el ángulo yugulo subclavio, y así pasan por la circulación pulmonar y después por tejidos como el muscular, el adiposo y otros, antes de alcanzar el hígado (Fig. 8.2). Los aspectos particulares de su transporte y su metabolismo se abordan más adelante en este capítulo dentro del estudio de las lipoproteínas.

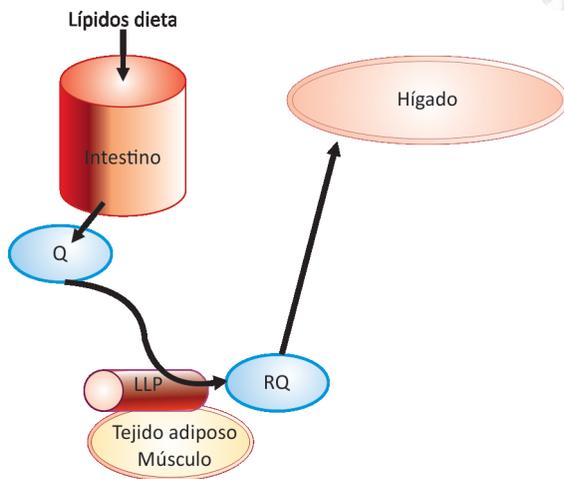


Fig. 8.2. Metabolismo de los quilomicrones. Durante el transporte de los triacilgliceroles desde el intestino hacia diversos tejidos se produce una amplia interrelación de los quilomicrones o sus remanentes con las HDL y con el tejido hepático.

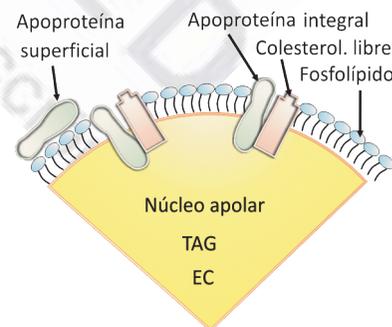
Los lípidos no absorbidos alcanzan el intestino grueso, donde una pequeña porción es metabolizada por bacterias; sin embargo, la mayor parte de ellos se excreta con las heces fecales, constituyendo la llamada grasa fecal. El incremento excesivo de triacilgliceroles en las heces se denomina esteatorrea, lo cual

puede ser causado por alguna alteración en los mecanismos de digestión y absorción de los lípidos debido a deficiencias enzimáticas congénitas o adquiridas, o a la disminución en la secreción de sales biliares, entre otras causas.

Transporte de los lípidos en la sangre

La cantidad y el tipo de lípidos que se transportan en la sangre varía en dependencia de factores metabólicos y de las características de la dieta. Los lípidos presentes en el plasma humano son triacilgliceroles, diversos fosfolípidos, colesterol libre y esterificado, además de pequeñas cantidades de ácidos grasos de cadena larga no esterificados. La insolubilidad de la mayoría de estos compuestos en solventes polares requiere que su transporte a través de los líquidos corporales y, en particular, del plasma sanguíneo, se realice en asociación, mediante interacciones débiles entre ellos mismos y determinados tipos de proteínas que sirven como vehículo para su transporte sanguíneo. Esta asociación puede ser bien por la formación de complejos de la albúmina sérica con los ácidos grasos no esterificados o bien por la formación de ciertas estructuras complejas supramoleculares, las lipoproteínas.

Las lipoproteínas son estructuras compuestas por los diferentes tipos de lípidos y ciertas proteínas conocidas como apoproteínas. En la organización estructural de las diferentes lipoproteínas existen regularidades que son comunes a todas ellas. Esta organización general se caracteriza porque en su núcleo central se concentran los lípidos apolares como los triacilgliceroles y los ésteres de colesterol y hacia la periferia se dispone una capa de lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre). Las apoproteínas son de dos tipos principales: las periféricas, que se asocian a la porción polar de los lípidos de la monocapa, y las integrales, que se incluyen parcialmente en dicha capa lipídica (Fig. 8.3). Esta organización estructural facilita el trasiego de los lípidos en la sangre.



TAG: triacilgliceroles; EC: ésteres de colesterol.

Fig. 8.3. Estructura general de una lipoproteína plasmática (corte transversal). Las porciones polares de los componentes se disponen hacia el exterior, en contacto con el medio acuoso y en el núcleo central se ubican los componentes apolares, no anfipáticos.

La organización estructural de las lipoproteínas se mantiene por interacciones débiles entre sus componentes, lo cual facilita los intercambios moleculares que se producen durante sus transformaciones metabólicas intravasculares.

Clasificación de las lipoproteínas

Para su clasificación se han empleado la ultracentrifugación con el método de flotación y la electroforesis.

Por la baja densidad de estas partículas comparada con las otras proteínas plasmáticas las lipoproteínas flotan en el líquido a ciertas velocidades de centrifugación y pueden clasificarse de acuerdo con su coeficiente de flotación en unidades Svedverg (Sf) en cinco tipos:

1. Quilomicrones (Q). Tienen un diámetro de 100-500 nm y densidad menor de 0,940. Están constituidos por triglicéridos, en su mayoría provenientes de la dieta. Son partículas visibles al microscopio.
2. Lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL (*very low density lipoprotein*). Tienen un diámetro de 30-100 nm, una densidad entre 0,940 y 1,019. Su componente lipídico fundamental son los triglicéridos de origen endógeno, y contienen colesterol libre y esterificado.
3. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate density lipoprotein*). Se forman a partir de las VLDL y tienen corta duración; una parte de ellas se transforma en LDL.
4. Lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*). Tienen un diámetro de 30-100 nm y densidad de 1,063 y 1,063. Están constituidas fundamentalmente por colesterol.
5. Lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*). Tienen un diámetro de 20-25 nm, una densidad entre 1,063 y 1,210. Contienen mayoritariamente colesterol. Las HDL presentan tres subfracciones (HDL₁, HDL₂ y HDL₃) que se diferencian entre sí por su composición y algunos aspectos funcionales.

Por otra parte, se clasifican de acuerdo con su movilidad electroforética en lipoproteínas alfa, beta y prebeta, de forma semejante a como se hace con las globulinas plasmáticas. Los quilomicrones no presentan migración electroforética y permanecen en el origen (Fig. 8.4).

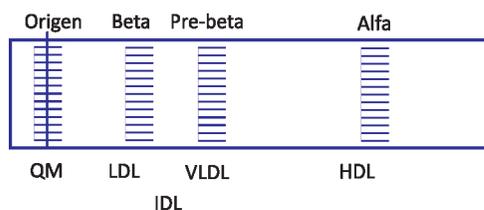


Fig. 8.4. Movilidad electroforética de las lipoproteínas. De acuerdo con su movilidad electroforética, las lipoproteínas se clasifican en alfa, beta y prebeta, de forma semejante a las globulinas plasmáticas. Los quilomicrones no presentan migración electroforética y permanecen en el origen.

Se ha descrito un tipo adicional de lipoproteína en el plasma humano cuya concentración aumentada está asociada e implica un mayor riesgo de aterosclerosis. Se trata de la lipoproteína (a), una variante de la LDL en la cual la proteína principal (Apo B100) está asociada a otra conocida como apo (a), que se describirá más adelante.

Las apoproteínas

Las proteínas que forman parte de las lipoproteínas reciben el nombre de apolipoproteínas o apoproteínas y se encuentran distribuidas entre las diferentes lipoproteínas plasmáticas. Excepto la apo AII, que es dimerica, las demás están constituidas por una sola unidad globular.

Cada lipoproteína tiene una composición característica en apoproteínas que les confiere propiedades y funciones específicas. Además, las uniones débiles que se establecen entre los lípidos y las apoproteínas facilitan el intercambio de estas últimas entre diferentes tipos de lipoproteínas durante su metabolismo.

Las apoproteínas tienen diferentes funciones. Algunas contribuyen a la solubilidad de los lípidos que forman parte de las lipoproteínas, otras modifican la actividad de enzimas específicas durante el intercambio de lípidos entre las lipoproteínas o de estas con los tejidos. Determinadas apoproteínas constituyen señales de reconocimiento molecular de las lipoproteínas con los receptores celulares (Tabla 8.1).

Las apoproteínas o apolipoproteínas (Apo) se designan con letras mayúsculas (A, B, C, etc.). Existen varios subtipos de cada tipo:

- Apo A: Son varias subclases, las Apo A1, A2 y otras. Se sintetizan en el hígado y en el intestino. Se transfieren activamente hacia las HDL, VLDL y quilomicrones y desde estos. Sus principales funciones son activar la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) y los receptores Apo A1 con intervención de los transportadores de colesterol ABCA1. Su catabolismo se realiza en el hígado, el riñón y los tejidos extrahepáticos.
- Apo B: Tienen dos formas, la B48 sintetizada a nivel intestinal y la B100, a nivel hepático. La B48 es componente de los quilomicrones y la B100 de las VLDL, IDL y LDL, y participan en la regulación de la síntesis de VLDL y del transporte a receptores específicos. Su catabolismo es principalmente hepático.
- Apo C: Se sintetizan a nivel hepático. Existen tres subclases C1, C2 y C3. Existe una transferencia activa intravascular entre HDL, VLDL y quilomicrones. La Apo C2 estimula el sistema lipasa lipoproteico y la C3 lo inhibe. La Apo C1 estimula la LCAT.
- Apo E: Se sintetizan principalmente a nivel hepático. Existen tres isoformas E2, E3 y E4. Al igual que para Apo C hay transferencia intravascular entre HDL, VLDL y quilomicrones, su función es orientar las lipoproteínas hacia los receptores hepáticos y periféricos Apo E afines.

Sistemas enzimáticos

Los sistemas enzimáticos principales que intervienen en el metabolismo de las lipoproteínas son la lipasa lipoproteica periférica, la lipasa lipoproteica hepática, la lecitina colesterol acil transferasa y la proteína transportadora de ésteres de colesterol.

La lipasa lipoproteica periférica se sintetiza en las células de la superficie de la pared vascular y es liberada por la acción de la heparina. Es activada por la Apo C2 e inhibida por la Apo C3, y es sensible a la insulina. Es responsable de la degradación de los TAG de quilomicrones y VLDL.

Tabla 8.1. Características de las principales lipoproteínas

Tipo	Densidad	Sf*	% tipo lípidos	Apoproteínas	Origen
Quilomicrones	0,940	400.10 ⁵	TAG 88, colesterol 4, fosfolípidos 8, ácidos grasos libres	A1, A2, B-48, C1.C2 y C3,	Intestino
VLDL	0,940-1,019	20-400	TAG 56, colesterol 23, fosfolípidos 20, ácidos grasos libres 1	B100, C1, C2, C3 y E	Hígado
IDL		12-20	TAG 29, colesterol 43, fosfolípidos 27, ácidos grasos libres 1	B100, C1, C2, C3 y E,	A partir de VLDL
LDL	1,019 y 1,063	2-12	TAG 13, colesterol 58, fosfolípidos 28, ácidos grasos libres 1	B100	A partir de VLDL
HDL	1,063 y 1,210	0-9	TAG 16, colesterol 40, fosfolípidos 44 ácidos grasos libres	A1, A2, C1, C2, C3, D y E	Hígado e intestino

*(Sf): coeficiente de flotación en unidades Svedverg

La lipasa lipoproteica hepática es responsable del catabolismo de los TAG de los remanentes de quilomicrones, de VLDL y de las HDL2.

La lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) es una glicoproteína que se encuentra en el plasma humano formando parte de un complejo con la HDL. Transfiere ácidos grasos desde la posición 2 de una lecitina hacia la posición 3 de colesterol libre de las HDL y da como productos: ácido lisofosfatídico (lisolecitina) y éster de colesterol. Es activada por la Apo AI y la Apo CI e inhibida por la Apo AII.

La proteína transportadora de éster de colesterol (CEPT) es responsable del transporte de éster de colesterol desde las HDL a VLDL, IDL y LDL y de triglicéridos desde las VLDL a HDL y LDL.

ATP-binding cassette transporter (ABCA1), conocida también como proteína reguladora del flujo del colesterol (CERP), es una proteína que en los seres humanos está codificada en el gen ABCA1. Este transportador es un importante regulador del colesterol celular y de la homeostasis de los fosfolípidos.

Metabolismo de las lipoproteínas

Las lipoproteínas tienen la función de transportar diferentes tipos de lípidos entre las células de diversos tejidos. En estos procesos intervienen enzimas y receptores específicos cuyas características ya fueron descritas y se ampliarán en el metabolismo de cada tipo de lipoproteína.

Metabolismo de los quilomicrones

Los quilomicrones son lipoproteínas que se sintetizan en el intestino y transportan fundamentalmente los triacilglicéridos resintetizados en el intestino (obtenidos inicialmente de la dieta) y el colesterol (1/3 del colesterol que se absorbe de la dieta y 2/3

por el colesterol proveniente de la bilis), los que son transportados hasta otros tejidos del organismo.

Los quilomicrones son, en general, las lipoproteínas de mayor tamaño, aun cuando tienen un diámetro muy variable. Los más grandes se sintetizan durante la etapa de absorción de los lípidos de la dieta, mientras que las partículas más pequeñas y más densas, con características similares a las VLDL, se segregan a la linfa durante los periodos interalimentarios, y sus lípidos derivan principalmente de la síntesis intestinal y de las secreciones biliares.

En la figura 8.5 se ilustra el metabolismo de las lipoproteínas. Los quilomicrones pasan a los espacios entre las células intestinales y de ahí, al sistema linfático (quilíferos), donde forman el quilo. Los quilomicrones son vertidos a la circulación sanguínea por medio del conducto torácico.

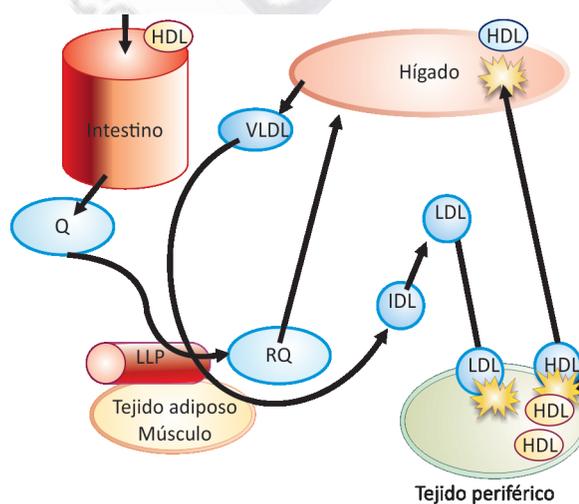


Fig. 8.5. Metabolismo de las lipoproteínas. Obsérvese las semejanzas en la acción de la lipasa de lipoproteínas (LLP) sobre los triacilglicéridos de las VLDL respecto a su acción sobre los quilomicrones.

Los quilomicrones recién secretados no contienen apo E ni prácticamente apo C. Estas apoproteínas, que son necesarias para su metabolismo junto con cantidades adicionales de fosfolípidos, son adquiridas por transferencia de las HDL una vez que los quilomicrones entran en la circulación. En la figura anterior se muestran las transformaciones sucesivas que sufren los quilomicrones.

La depuración de los quilomicrones de la sangre es relativamente rápida. Se ha demostrado experimentalmente que alrededor del 90 % de los ácidos grasos de los triacilgliceroles son captados por el tejido adiposo, el corazón, el músculo esquelético y la glándula mamaria, entre otros, en la lactancia. En estos tejidos los quilomicrones se adhieren a las células endoteliales donde se encuentra la lipasa de lipoproteína fijada por cadenas de péptido glucanos de heparán sulfato. Esta enzima cataliza la hidrólisis gradual de los triacilgliceroles tanto de los quilomicrones como de las VLDL, hasta que estos son transformados casi totalmente en ácidos grasos y glicerol.

Muy pequeñas cantidades de ácidos grasos liberados continúan en la circulación unidos a la albúmina. La mayor parte entra en las células del tejido donde se liberan y siguen vías metabólicas en correspondencia con sus características específicas.

Después de la acción de la lipasa de lipoproteína, los quilomicrones han disminuido ostensiblemente su tamaño y su contenido de triacilgliceroles y, por lo tanto, se han enriquecido proporcionalmente en ésteres de colesterol, pues, además, en su interacción con las HDL, estas le aportan cantidades adicionales de estos últimos por medio de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC), considerada por algunos como la Apo D. La lipoproteína resultante recibe el nombre de remanente de quilomión. Estos remanentes son captados por el hígado mediante receptores específicos de Apo E. Allí los triacilgliceroles residuales son catabolizados por la lipasa lipoproteica hepática, y de igual manera los ésteres del colesterol y los fosfolípidos son hidrolizados y metabolizados.

Metabolismo de las lipoproteínas VLDL y de las IDL

Las VLDL constituyen junto con los quilomicrones un tipo de lipoproteína rica en triacilgliceroles cuya composición y características estructurales se mostraron en la tabla 8.1. Sin embargo, las VLDL se forman en el hígado por un proceso similar al que se describió en la síntesis de los quilomicrones en el intestino. Estos transportan triacilgliceroles endógenos desde el hígado hacia otros tejidos. Se considera que solo menos del 10 % de estos triacilgliceroles puede ser de origen intestinal, procedentes de los lípidos de la dieta. El metabolismo de las VLDL se ilustra también en la figura anterior. De forma semejante a lo que ocurre con los quilomicrones, las VLDL recién sintetizadas interactúan con las HDL, de las cuales reciben apo CII, apo E y fosfolípidos adicionales, necesarios para sus transformaciones ulteriores. La vida media de esta lipoproteína es entre 2 y 4 h en los individuos normales. Los triacilgliceroles son hidrolizados en la superficie endotelial de los tejidos adiposo y muscular, entre otros, por ac-

ción de la lipasa de lipoproteína, cuyas características ya fueron descritas. Los ácidos grasos que se obtienen como producto son utilizados por esos tejidos.

Cuando existe un déficit congénito de la lipasa de lipoproteína, la degradación de las VLDL y de los quilomicrones disminuye ostensiblemente y el suero toma un aspecto opaco que puede llegar a ser lactescente.

Después de la acción de la lipasa de lipoproteína, las VLDL, ya con una menor cantidad de triacilgliceroles, se convierten en partículas menores. Estas intercambian de nuevo componentes con las HDL de forma semejante a como lo hicieron los quilomicrones, y se transforman en remanentes de VLDL o IDL, cuya concentración en sangre es prácticamente no detectable, pues son transformadas de inmediato. Una parte de estas es captada por el hígado mediante receptores de Apo E (B100: E) y de esta forma se metabolizan sus componentes. Se ha demostrado que cierta proporción de las VLDL en las ratas contiene Apo B48 en lugar de Apo B100. En los experimentos realizados con estos animales se ha comprobado que la mayoría de las VLDL que contienen Apo B48 en lugar de Apo B100 son degradadas en el hígado.

Sin embargo, en el hombre, una porción considerable de esos remanentes (IDL) es modificada por la acción de una lipasa hepática de lipoproteínas (LHLP) que se encuentra en el endotelio capilar de ese tejido y, como consecuencia, sus triacilgliceroles son degradados, con lo cual las IDL se transforman en LDL. Esta lipasa también se activa por la heparina, pero tiene algunas propiedades diferentes a las del tejido adiposo y otros tejidos extrahepáticos; por ejemplo, no es activada por la Apo CII y tiene actividad considerable de fosfolipasa.

Metabolismo de las lipoproteínas LDL

Las LDL constituyen, según se mostró en la tabla anterior, un tipo de lipoproteínas ricas en colesterol que tienen la función de llevar este lípido hacia diversos tejidos. Transportan normalmente alrededor del 75 % del colesterol de la sangre y contienen un solo tipo de apoproteína, la Apo B100.

La principal vía de formación de las LDL es a partir de las IDL que tienen su origen en las VLDL, según se describió en el acápite anterior en la figura 8.5. Sin embargo, existen evidencias experimentales de que determinadas cantidades de LDL son producidas directamente en el hígado.

El tiempo promedio de extracción de las LDL del plasma, calculado mediante marcaje de su Apo B, es aproximadamente de dos días. Diariamente alrededor del 45 % de esta lipoproteína es captada por el hígado y por los tejidos extrahepáticos, principalmente por las glándulas suprarrenales, las glándulas sexuales y el tejido adiposo, entre otros. Después de su formación a partir de las IDL, las LDL son captadas por diferentes mecanismos:

- Por los receptores B100-E de elevada afinidad, a nivel hepático, en competencia con las IDL.
- Por los receptores periféricos B100.
- Por receptores inespecíficos (receptor “barrendero”) de los macrófagos.

Si bien el colesterol de las LDL cumple una importante función para las células del organismo humano, cuando su concentración aumenta por encima de los valores normales constituye un riesgo aterosclerótico. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que existe una correlación positiva, en particular, entre la frecuencia de aterosclerosis coronaria y la concentración plasmática de LDL, especialmente las oxidadas.

El estrés oxidativo se produce cuando existe un desbalance entre especies antioxidantes y las prooxidantes y constituye un factor de riesgo importante del proceso aterogénico. Las especies reactivas del oxígeno (ERO) desempeñan una función decisiva en el daño celular que tiene lugar en la aterosclerosis. Estas especies químicas, de alta reactividad, son capaces de provocar daños a moléculas de gran importancia biológica como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos. En condiciones de estrés oxidativo, se produce la oxidación de las LDL, y sus productos, son altamente tóxicos para las células del endotelio y las células musculares lisas vasculares (CMLV). Los oxisteroles constituyen un grupo de metabolitos que se forman durante la oxidación del colesterol, e inducen la muerte celular (por mecanismos apoptóticos y necróticos) de macrófagos y células de la pared arterial, al mismo tiempo que provocan un aumento en la generación de ERO, por lo que se crea un círculo vicioso.

En las lesiones ateroscleróticas se ha podido identificar la abundante presencia de estos metabolitos, lo cual demuestra que los procesos oxidativos mediados por ERO están estrechamente relacionados con el inicio y desarrollo de la aterosclerosis.

La LDL-ox es el activador de proteínas 1 (AP1). La activación de AP1 por la LDL-ox ha sido demostrada en las células musculares lisas vasculares, los fibroblastos y las células endoteliales. El AP1 regula la expresión de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1-beta (IL1- β). También se ha demostrado que la activación de AP1 induce procesos inflamatorios mediados por angiotensina II en las ratas y modula los niveles intracelulares de colesterol a través de la expresión de ABCA1.

Metabolismo de las HDL

Las HDL constituyen el otro tipo principal de lipoproteínas ricas en colesterol. Estas son sintetizadas y segregadas tanto por el hígado como por el intestino en forma de partículas discoidales denominadas HDL nacientes, las cuales están compuestas por una bicapa de fosfolípidos y colesterol no esterificado. Las de origen hepático tienen unidas moléculas de Apo AI, Apo C, Apo D y Apo E. Sin embargo, las segregadas por el intestino no contienen inicialmente Apo C ni Apo E, sino que al parecer son transferidas desde el hígado a las HDL intestinales cuando se incorporan a la circulación. Las HDL son, según se describió antes, reservorios de Apo C y E, y se intercambian con los quilomicrones y las VLDL, durante su metabolismo.

Su forma naciente (HDLn) es una bilamina de fosfolípidos y Apo A. Interactúa con los sistemas transportadores transmembranales de colesterol (ATP, *binding cassette* ABCA1 y G1/G4). El colesterol libre posicionado en la superficie de la molécula es esterificado e internalizado por acción LCAT, con lo que deja nuevos sitios para captar más colesterol, se transforma en partículas esféricas HDL3 y luego en HDL2. El colesterol captado por las HDL puede dirigirse hacia el hígado para su excreción por la bilis por dos vías principales:

1. Por acción de la CEPT transfieren el colesterol esterificado hacia las VLDL y LDL que entregan así el colesterol por receptores B100: E.
2. Por captación selectiva de colesterol a través del receptor "barrendero" SR-B1. La HDL no es catabolizada y vuelve a la periferia para captar más colesterol. Los receptores SR-B1 se encuentran principalmente en el hígado, las suprarrenales, los ovarios y los testículos. Cuando existe un incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la CEPT condiciona un flujo de triglicéridos de VLDL hacia HDL y se transfiere el colesterol. La esterificación del colesterol está catalizada por la lecitinacolesterol aciltransferasa (LCAT).

Se ha señalado que existe una especificidad en el tipo de ácido graso que transfiere la LCAT, el cual debe ser poliinsaturado. Este hecho pudiera relacionarse con el efecto beneficioso de ciertos aceites de la dieta que contienen ácidos grasos poliinsaturados, con lo cual se garantiza su presencia en las lecitinas de las HDL y, por lo tanto, se facilita su acción depuradora del exceso de colesterol de los tejidos. Cuando el colesterol de las HDL se esterifica, este se convierte en una molécula más hidrófoba que pasa a la región central de la partícula, por lo cual disminuye la cantidad de colesterol de la capa lipídica periférica. De esta forma se mantiene un gradiente de concentración entre el colesterol libre de la superficie de las HDL y la concentración en las otras lipoproteínas o en los tejidos, lo cual facilita que las HDL continúen captando el colesterol de los tejidos y otras lipoproteínas. Las HDL así transformadas, ricas en ésteres de colesterol, se hacen menos densas y constituyen las HDL2, las cuales, por una parte, transfieren los ésteres de colesterol a las VLDL y a las LDL y, en menor proporción, a los quilomicrones mediante un mecanismo que en el plasma humano se produce con la participación de la PTEC. De esta forma una parte del colesterol esterificado por la LCAT alcanza al hígado por la vía de los remanentes de VLDL o de quilomicrones o a través de las LDL. Otra parte de los ésteres de colesterol son incorporados al hígado mediante la captación directa por un mecanismo en el que participa un receptor superficial específico (SR-B1).

Además, la LHL hidroliza fosfolípidos de la superficie de las HDL2 y libera colesterol, que es captado así por el hígado. Estas transformaciones conducen a la formación de las HDL3, más pequeñas y más densas. Las transformaciones metabólicas de las HDL se muestran en la figura 8.6.

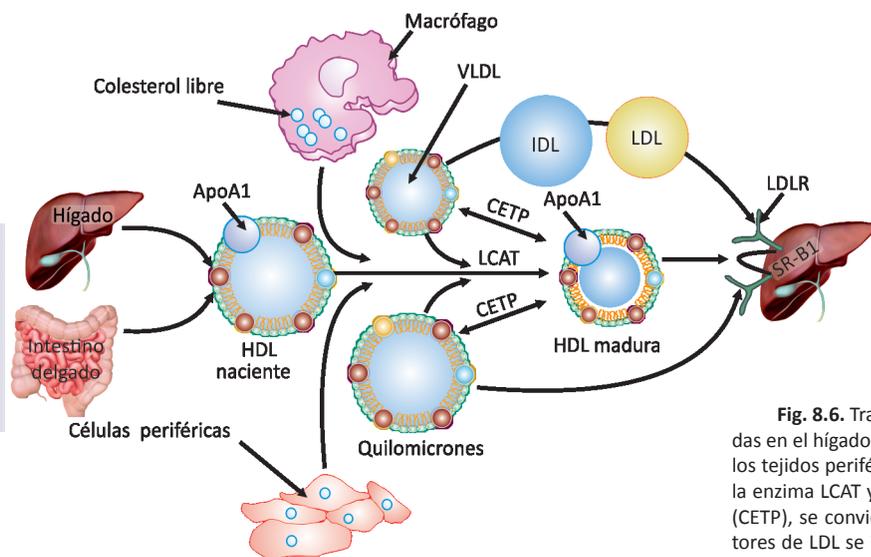


Fig. 8.6. Transformaciones de las HDL. Las HDL nacientes formadas en el hígado y en el intestino intercambian y captan colesterol de los tejidos periféricos, macrófagos y de otras lipoproteínas mediante la enzima LCAT y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), se convierten en las HDL maduras que por medio de receptores de LDL se incorporan al hígado, donde entregan el colesterol y permiten así su conversión en ácidos biliares.

Estos mecanismos, que garantizan la captación del exceso de colesterol de los tejidos y su entrega al hígado, desde donde puede excretarse en forma de ácidos biliares conjugados y como esteroides neutros, constituyen el transporte o flujo de retorno del colesterol, en el cual las HDL tienen el papel central. Esta función de depuración del exceso de colesterol permite comprender la relación inversa que se ha encontrado entre la concentración de colesterol en las HDL y la frecuencia de aterosclerosis (principalmente de las arterias coronarias) en diversas poblaciones estudiadas. Es significativo que las mujeres premenopáusicas, las cuales presentan valores normales de HDL mayores que en los hombres, muestran en general una menor frecuencia de infartos de miocardio.

Resumen

Los lípidos dietéticos aportan entre 60-100 g por día y como rinden 9 kcal/g contribuyen de forma significativa a cubrir los requerimientos calóricos del ser humano. Los triacilglicérolos constituyen más del 90 % de los lípidos de la dieta; el resto de la ingesta lipídica incluye fosfolípidos, colesterol y ácidos grasos libres, ésteres de colesterol y vitaminas liposolubles.

Por la naturaleza apolar de la mayoría de los lípidos dietéticos, la asociación de estos con las enzimas digestivas para su degradación enzimática se realiza en la interfase agua-lípidos, para lo cual resulta fundamental el efecto mecánico del peristaltismo intestinal y la acción de sustancias tensoactivas, como las sales biliares, que permiten la formación de una emulsión estable en el medio acuoso.

La digestión de los triacilglicérolos dietéticos comienza en el estómago por la acción de dos lipasas: lingual y gástrica. La primera se origina de las glándulas sublinguales y la segunda es secretada por la mucosa estomacal. Ambas enzimas presentan la misma especificidad de acción y de sustrato, actúan preferencialmente sobre triacilglicérolos que contienen ácidos grasos de

cadena corta o mediana, y dan como productos glicerol y ácidos grasos. La enzima principal en la degradación de los TAG es la lipasa pancreática, que hidroliza preferentemente los ácidos grasos de posición 1 y 3 del triacilglicérol, y generan una mezcla de 2-monoacilglicérol y ácidos grasos libres.

La colipasa, también de origen pancreático, se asocia a la lipasa pancreática en una proporción de 1:1 y se ubica a nivel de la interfase lípido-agua. Dicha asociación coadyuva a la acción de la lipasa. La colipasa, además, recupera la actividad de la lipasa cuando esta resulta afectada por sustancias inhibitorias tales como las sales biliares.

La degradación de los fosfátidos de glicerina se realiza por fosfolipasas específicas, y es la A2 la que presenta actividad fisiológica importante en la digestión de los fosfátidos de glicerina dietéticos en el intestino. La mayor parte del colesterol de la dieta se encuentra en forma libre y no requiere acción digestiva; los pocos ésteres de colesterol presentes son hidrolizados por la enzima colesterol esterasa pancreática, y forman colesterol libre y ácido graso.

La secreción de las enzimas digestivas de los lípidos y la liberación de bilis es estimulada por la hormona peptídica colecistoquinina, en tanto, la secretina alcaliniza el jugo intestinal de manera que se alcance un valor de pH adecuado para la acción de las enzimas digestivas.

Debido a que las micelas son solubles en agua, permiten que los productos de la digestión sean transportados a través del medio acuoso en la luz intestinal hasta el borde en cepillo de las células de la mucosa donde son absorbidos al interior del epitelio intestinal. El proceso es prácticamente completo en el caso de los ácidos grasos y monoacilglicérols y mucho más escaso para otros lípidos.

Los ácidos grasos insaturados (líquidos a temperatura ambiente) son rápidamente absorbidos; los saturados, que lo hacen más lentamente, requieren unirse a otros lípidos para poder absorberse. Los ácidos grasos de cadena corta o mediana (menos

de 10 átomos de carbono) pasan a la circulación portal y alcanzan el hígado directamente; los de cadena mayor (12 o más átomos de carbono) se unen a una proteína hidrosoluble (proteína Z), y son transportados al retículo endoplásmico, donde son activados (convertidos en acil CoA) y utilizados en la resíntesis de triacilglicérolos.

Los triacilglicérolos resintetizados forman los quilomicrones, estructuras supramoleculares que contienen, además de los TAG, ésteres del colesterol, fosfolípidos y colesterol libre, junto a proteínas específicas llamadas apoproteínas. Los quilomicrones se transportan por la linfa y a través del conducto torácico alcanzan la circulación general.

Los lípidos no absorbidos alcanzan el intestino grueso, donde una pequeña porción es metabolizada por bacterias; sin embargo, la mayor parte de ellos se excreta con las heces fecales, y constituyen la llamada grasa fecal.

Los ácidos grasos se transportan por medio de la albúmina y, por otra parte, los triacilglicérolos, fosfolípidos y colesterol lo hacen mediante las lipoproteínas. Estas constituyen agregados moleculares complejos solubles en agua debido a que se organizan de manera que en el núcleo central de la partícula se agrupan los lípidos hidrófobos y, en la superficie, los anfipáticos, conjuntamente con las proteínas (apoproteínas). Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo con el coeficiente de flotación en quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y HDL.

Los triacilglicérolos portados por los quilomicrones (ricos en triacilglicérolos exógenos) son hidrolizados por la acción de la lipasa de lipoproteína, y se produce la transferencia de algunos componentes de la superficie de estos a las HDL, con lo que se forman los quilomicrones remanentes, los cuales son captados por receptores hepáticos.

Las VLDL (ricas en triacilglicérolos endógenos) recién sintetizadas también intercambian inicialmente algunos componentes con las HDL y experimentan la acción de la lipasa de lipoproteína, lo que da como resultado su transformación en IDL y después, en LDL.

Las LDL constituyen las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol en el organismo humano. Son degradadas tanto en el hígado como en los tejidos extrahepáticos. La interconversión e interacción de las diferentes lipoproteínas permite

el reciclaje del colesterol del organismo. El colesterol libre, procedente de las VLDL y de los quilomicrones, así como el exceso de colesterol libre de los tejidos extrahepáticos, es captado por las HDL y esterificado por la acción de la enzima LCAT que se encuentra unida a esta lipoproteína. Posteriormente el colesterol esterificado puede ser transferido al hígado directamente por las HDL ricas en esta forma del colesterol (HDL2) o mediante su transferencia previa a los remanentes de VLDL, de quilomicrones o a las LDL.

Las concentraciones elevadas de colesterol plasmático contenido en las VLDL, IDL y LDL se asocian con un mayor riesgo aterosclerótico, y los valores altos de HDL se asocian con un riesgo menor.

Ejercicios

1. Explique la importancia de las sales biliares en la digestión de los lípidos de la dieta.
2. Mencione las diferentes enzimas que digieren los triacilglicérolos dietéticos, especifique su localización, su especificidad de acción y sustrato y los productos.
3. De qué forma se digieren los restantes lípidos dietéticos.
4. Explique la absorción de los productos de la digestión de los lípidos dietéticos.
5. Explique por qué los lípidos no pueden ser transportados libres en la sangre.
6. Describa las características generales de la estructura de las lipoproteínas.
7. ¿Se cumple la relación estructura-función en las lipoproteínas? Fundamente su respuesta.
8. Compare los diferentes criterios para clasificar las lipoproteínas.
9. Describa el mecanismo de síntesis de las HDL y analice las consecuencias clínicas que tendría un déficit en su formación.
10. Explique la importancia de las apoproteínas en el metabolismo de las lipoproteínas.
11. Compare las funciones de las LDL y de las HDL en el transporte del colesterol.
12. Analice las consecuencias metabólicas que se derivan de un déficit de la enzima LCAT asociada a las HDL.



Capítulo 9

Metabolismo de los triacilgliceroles y los cuerpos cetónicos

Metabolismo de los triacilgliceroles

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de medio billón de adultos a nivel mundial es obeso. Este vertiginoso aumento de la obesidad ha sido el detonador primario del incremento en las investigaciones realizadas con la finalidad de conocer el funcionamiento del tejido adiposo.

Cinco miembros de la familia de proteínas perilipina encontradas en mamíferos: Plin1 (perilipin), Plin2 (adipophilin, ADPH), Plin3 (TIP 47 o MLDP), Plin4 (S3-12), y Plin5 (Oxpat o LSDP5) son reconocidas como importantes reguladoras del metabolismo y del almacenamiento lipídico en la mayoría de los tejidos.

La obesidad es una epidemia en el siglo XXI y es un factor de riesgo de padecer diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y determinados tipos de cáncer. Puede ser provocada por factores genéticos, endocrinos, hipotalámicos, pero la principal causa es el exceso de ingesta calórica en relación con el gasto, es decir cuando se ingieren de forma excesiva alimentos que contienen nutrientes energéticos por excelencia, o sea glúcidos y lípidos. De ahí la importancia de implementar la educación nutricional a la población en la atención primaria y promover la realización de ejercicios físicos aeróbicos de larga duración para reducir el peso corporal.

En este capítulo se abordarán los procesos de síntesis de triacilgliceroles (TAG) o lipogénesis, los procesos de degradación de los TAG o lipólisis, la síntesis de los cuerpos cetónicos o cetogénesis y su degradación o cetólisis, así como el estado de cetosis relacionado con los mismos.

Lipogénesis

La lipogénesis es un conjunto de procesos mediante los cuales se sintetizan los triacilgliceroles; puede efectuarse a partir de fuentes no lipídicas y lipídicas, y aunque ocurre en diversos tejidos, es especialmente importante en los tejidos hepático y adiposo.

Sus precursores son el glicerol-3-fosfato (glicerol activado) y los acil-CoA (ácidos grasos activados).

Sus etapas son:

- Síntesis de los ácidos grasos (cuando la fuente es no lipídica).
- Activación de los precursores.
- Síntesis de los triacilgliceroles.

La lipogénesis a partir de compuestos no lipídicos

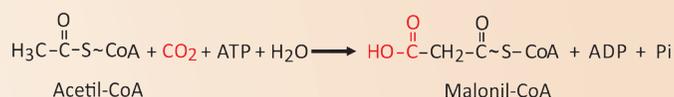
La fuente no lipídica más importante es a partir de los glúcidos con la utilización de intermediarios de la glucólisis. Ocurre en el tejido hepático, y es un vínculo importante entre el metabolismo de los glúcidos y los lípidos.

Existen en los hepatocitos dos etapas fundamentales en la biosíntesis citoplasmática de los ácidos grasos:

1. La conversión de acetil-CoA en malonil-CoA, catalizada por la enzima acetil-CoA carboxilasa.
2. La formación de ácido palmítico, a partir del malonil-CoA, por acción de la enzima ácido graso sintetasa.

El acetil-CoA citoplasmático se obtiene a partir del ácido cítrico que se acumula en la mitocondria cuando el potencial energético celular es elevado, lo que provoca la inhibición de la enzima isocítrico deshidrogenasa del ciclo de Krebs; el citrato es transportado hacia el citosol mediante el sistema de transporte de los ácidos tricarbónicos y es sustrato de la enzima citrato liasa. El 80 % del NADPH requerido se obtiene a partir de la vía oxidativa del ciclo de las pentosas, vía de oxidación directa de la glucosa-6-fosfato, o mediante la acción de la enzima málica.

La conversión de acetil-CoA en malonil-CoA es catalizada por la enzima acetil-CoA carboxilasa:



En los animales, el protómero inactivo de la enzima acetil-CoA carboxilasa es un dímero, y cada una de sus dos cadenas polipeptídicas de 230 kD es trifuncional, es decir, posee tres actividades enzimáticas diferentes o dominios catalíticos: biotina carboxilasa, proteína portadora de carboxibiotina y transcarboxilasa, así como un sitio alostérico. La enzima es activa cuando se polimerizan alrededor de 20-40 protómeros. Su mecanismo de acción es dependiente de la biotina, una vitamina del complejo B, y requiere de ATP.

Formación del ácido palmítico

La segunda etapa de la biosíntesis del ácido palmítico, ácido graso saturado de 16 carbonos, está catalizada por la mayor enzima multifuncional conocida, la ácido graso sintetasa de peso molecular de 500 kD. Su nivel cuaternario está constituido por dos cadenas polipeptídica idénticas, cada una de las cuales posee siete centros activos o sitios catalíticos: PTA-acetil transacilasa, PTA-malonil transacilasa, 3-cetoacil-PTA sintetasa (actividad condensante), 3-cetoacil-PTA reductasa, 3-hidroxiacil-PTA deshidratasa, enoil-PTA reductasa y palmitil tioesterasa; los cuales están organizados en tres dominios (Fig. 9.1).

Posee, además, un componente no enzimático, conocido como proteína transportadora de acilo (PTA-SH), (véase la figura anterior), que es esencial para que el complejo multienzimático pueda realizar su función y que en común con la coenzima A presenta en su estructura el ácido pantoténico, por cuyo grupo sulfhidrilo terminal se puede unir el ácido graso en crecimiento, mediante un enlace tioéster de alta energía.

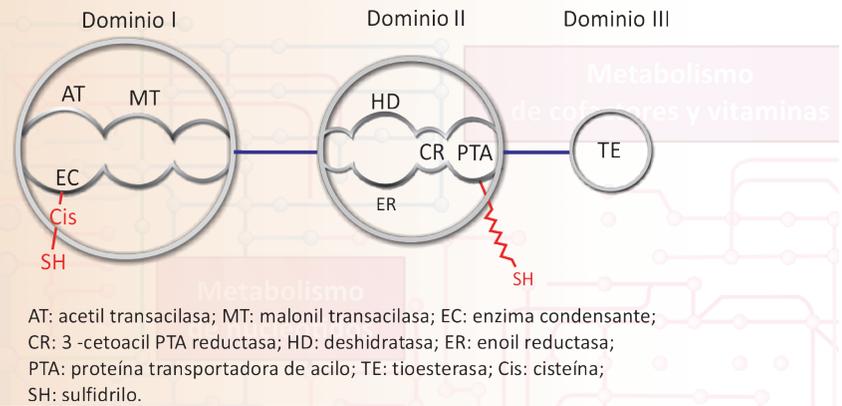


Fig. 9.1. Estructura de la ácido graso sintetasa. Es una enzima multifuncional con tres dominios que contienen siete actividades enzimáticas y la PTA.

De manera que la PTA-SH funciona como un "brazo móvil" que fija al sustrato durante su transformación a medida que pasa secuencialmente por cada uno de los centros activos de la enzima. El funcionamiento exhibe una elevada eficiencia ya que las dos cadenas polipeptídicas presentan una conformación cabeza-cola, por lo cual se enfrentan el dominio I de una, con los dominios II y III de la otra y viceversa. Esta división en dos centros funcionales independientes explica la elevada eficiencia del sistema (Fig. 9.2).

El proceso biosintético completo consta de siete ciclos de reacciones y en cada uno de ellos se adicionará un fragmento bicarbonado aportado por el malonil-CoA, o sea la acetil-CoA solo aporta los dos primeros átomos de carbono (Fig. 9.3).

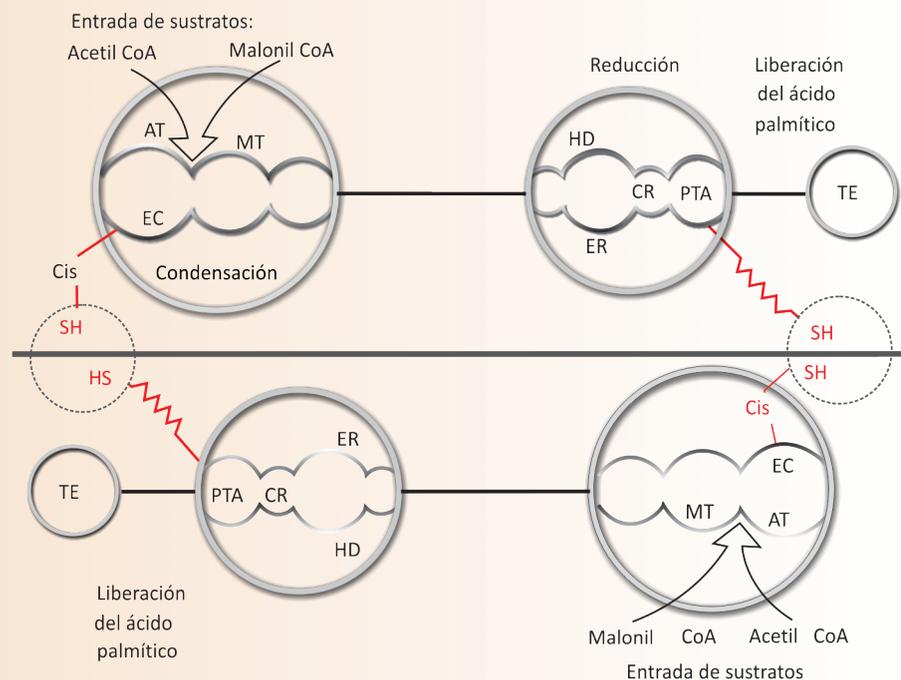
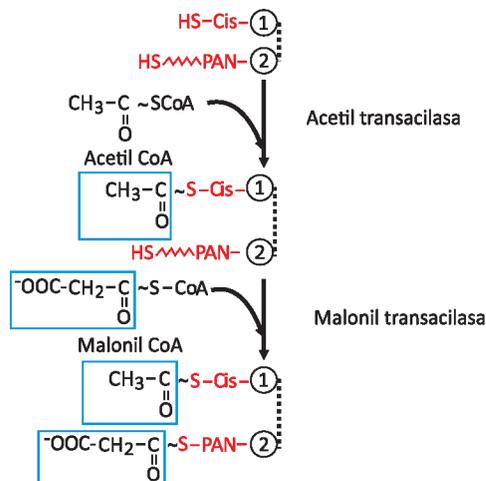


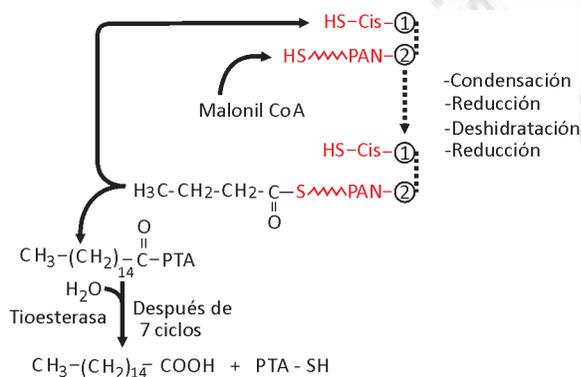
Fig. 9.2. La ácido graso sintetasa en su forma funcional. La forma activa es un dímero de los monómeros de polipéptidos idénticos, en disposición "cabeza-cola". El -SH de la 4-fosfopanteteína de un monómero está muy cerca del -SH del residuo de cisteína de la cetoacil sintetasa del otro monómero. El complejo funcional contiene la "cabeza" de un monómero y la "cola" del otro.



PAN: 4 - fosfopanteteína; PTA: proteína transportadora de acilo; 1 y 2: monómeros del complejo enzimático

Fig. 9.3. Entrada de la acetil-CoA y la malonil-CoA al complejo de la ácido graso sintetasa. Como resultado de estas dos primeras reacciones, se han unido, finalmente, un grupo acetil a la enzima condensante y un grupo malonil a la PTA.

El ciclo de reacciones se repite seis veces. El agente elon-gante es el malonil-CoA, por lo cual el receptor inicial es el grupo acetilo, y en los ciclos sucesivos el receptor será un grupo acilo con un número par de carbonos cada vez mayor. Al final se obtiene como producto el ácido palmítico libre (Fig. 9.4), que al ser activado puede participar en la biosíntesis de diferentes lípidos entre los que se encuentran los triacilglicérolos.



PAN: 4- Fosfopanteteína; PTA: proteína transportadora de acilo; 1 y 2: monómeros de la enzima multifuncional activa.

Fig. 9.4. Esquema global que muestra la formación completa del ácido palmítico por la sintetasa de ácidos grasos. Las unidades bicarbonadas son aportadas sucesivamente por el malonil-CoA. La tioesterasa se activa una vez que la cadena alcanza 16 carbonos.

Además, a partir del ácido palmítico se sintetiza el resto de los ácidos grasos de cadena larga por mecanismos de elongación mitocondriales y del retículo endoplasmático liso por la acción de un sistema de elongasas de ácidos grasos, de esta manera se sintetizan el ácido esteárico y otros. En el mecanismo del retículo endoplasmático se incorporan unidades de dos átomos de carbono que son aportados por el malonil-CoA a lo que siguen reacciones de reducción y deshidratación (Fig. 9.5).

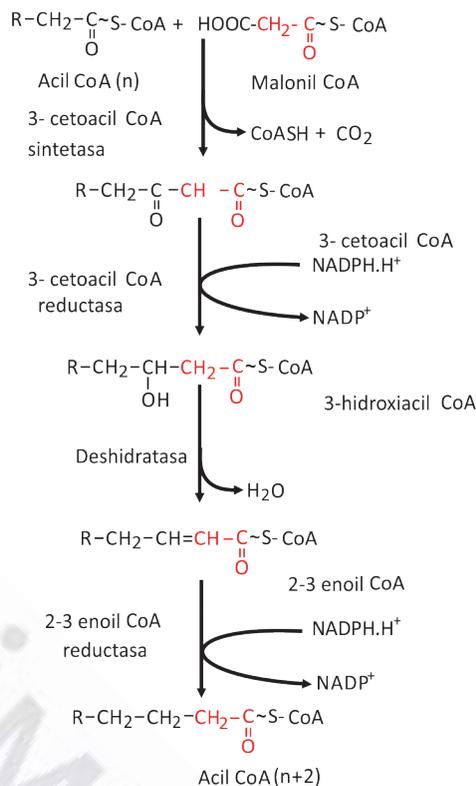
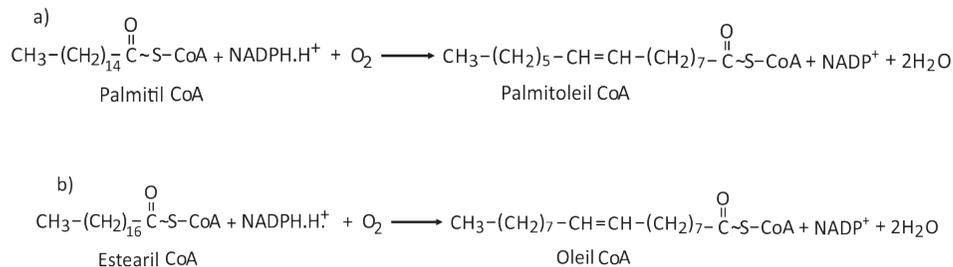


Fig. 9.5. Sistema microsomal para el alargamiento de los ácidos grasos. Los fragmentos bicarbonados son aportados por el malonil-CoA, y la fuente de equivalentes de reducción es el NADPH. Obsérvese, sin embargo, que el ácido graso en crecimiento está unido a la CoA, en lugar de la PTA, como ocurría en la biosíntesis de ácidos grasos.

Procesos de alargamiento y desaturación oxidativa y justificación metabólica de la existencia de los ácidos grasos esenciales

El ácido palmítico y el esteárico sirven de precursores para la síntesis de ácidos grasos monoinsaturados: el palmítoleico (16:1 Δ⁹) y el oleico (18:1 Δ⁹). Ambos tienen un simple enlace entre los carbonos nueve y diez; el doble enlace es introducido por una reacción oxidativa catalizada por la acil-CoA desaturasa:



En los hepatocitos de los mamíferos existen los mecanismos que pueden introducir dobles enlaces en la posición nueve del ácido graso (Fig. 9.6). Pero, no pueden introducir dobles enlaces adicionales entre el carbono diez y el átomo de carbono más alejado del grupo carboxilo (carbono ω).

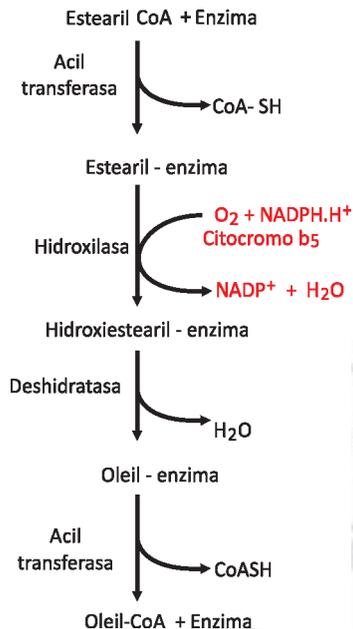


Fig. 9.6. Sistema de la desaturasa microsomal- Δ^9 . La reacción de la hidroxilasa, donde participa el citocromo b_5 , el O_2 y el NADPH, es clave en la localización de la desaturación que se produce. En este caso es específico del tipo Δ^9 .

Por lo tanto, los mamíferos no pueden sintetizar el ácido linoleico ($18:2 \Delta^{9,12}$) ni el ácido linolénico ($18:2 \Delta^{9,12,15}$) (Fig.9.7).

Sin embargo, las plantas pueden sintetizar ambos, porque las desaturasas que introducen los dobles enlaces en los carbonos 12 y 15, es decir, en las posiciones ω_6 y ω_3 están localizadas en el retículo endoplasmático liso y en los cloroplastos. Como estos ácidos grasos son necesarios en los mamíferos, pues sirven de precursores en la síntesis de otros importantes compuestos, se les denomina ácidos grasos esenciales y deben ser ingeridos en la dieta (véase el capítulo 19). A partir del ácido linoleico se obtiene, por desaturación y elongación, el ácido araquidónico, que posee 20 átomos de carbono y es precursor de los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos).

Activación de los precursores

Formación del glicerol 3-fosfato. El glicerol-3-fosfato se puede obtener mediante dos vías: en el tejido adiposo deriva del fosfato de dihidroxicetona, una de las triosas de la vía glucolítica, por acción de la forma citosólica de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa. En el tejido hepático, el glicerol proveniente de la digestión de los lípidos: por ser soluble, pasa desde el intestino vía porta al hígado y es sustrato de la enzima gliceroquinasa.

Formación de los acil-CoA. En el caso de los ácidos grasos actúan las acil-CoA sintetetasas, grupo de enzimas localizadas en la cara externa de la membrana externa de las mitocondrias, específicas para ácidos grasos de diferente longitud.

Formación de los ácidos fosfatídicos. El ácido fosfatídico es precursor tanto para la síntesis de los triacilgliceroles como para los fosfátidos de glicerina, por lo que es el nexo entre ambas vías. La incorporación de los grupos polares (serina, etanolamina o colina) para formar el fosfátido de glicerina correspondiente se produce por dos estrategias diferentes en las células eucariotas (véase el capítulo 10).

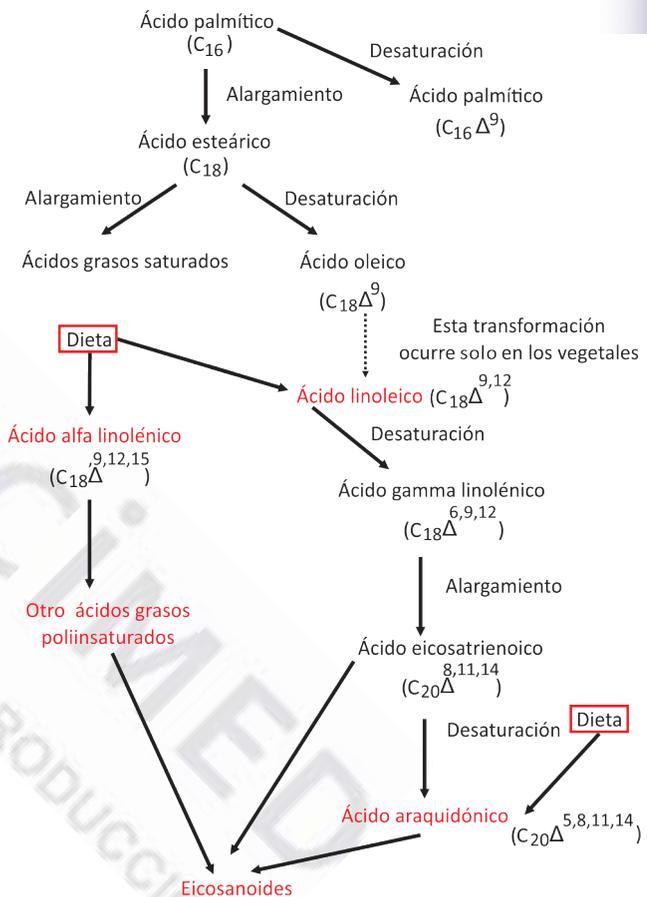
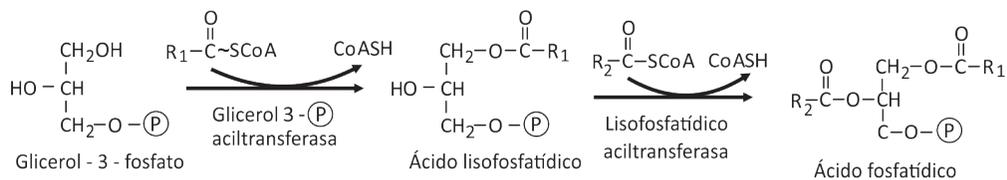


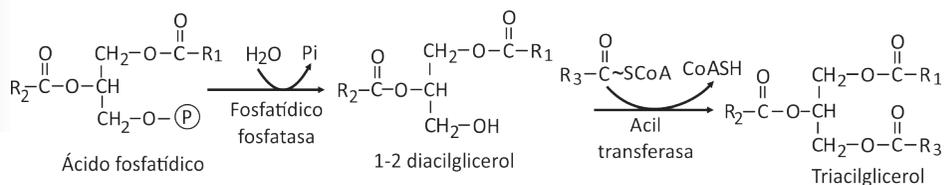
Fig. 9.7. Esquema general de los procesos de alargamiento y desaturación de los ácidos grasos y sus limitaciones en el ser humano. En el hombre se pueden formar el ácido oleico y otros miembros de su serie. Sin embargo, no se puede sintetizar el linoleico ni el linolénico. Obsérvese su obtención de la dieta. El araquidónico puede obtenerse directamente de esta o formarse a partir del linolénico ingerido. Los eicosanoides tienen su origen en varios tipos de ácidos grasos poliinsaturados.

Formación de los triacilgliceroles

El primer paso para la síntesis de los triacilgliceroles es la formación del ácido fosfatídico o 1-2 diacilglicerol fosfato, por la esterificación sucesiva de dos acil-CoA a los hidroxilos libres del glicerol-3-fosfato, reacciones catalizadas por las enzimas glicerol-3-fosfato acil transferasa y por la lisofosfatidato-acil transferasa:



La hidrólisis del enlace fosfoéster catalizada por una fosfatasa rinde como producto el 1,2 DAG (1,2 diacilglicerol), al cual finalmente le es esterificado el tercer acil-CoA:



En la mucosa intestinal existe una vía directa a partir del monoacilglicerol, proveniente de la digestión parcial de los triacilglicerol de la dieta, mediante la cual este es convertido en 1-2 diacilglicerol por una monoacilglicerol-acil transferasa específica del intestino.

La mayoría de las enzimas que participan en la formación de triacilglicerol se encuentran en el retículo endoplasmático, pero algunas como la glicerol-3-fosfato-acil transferasa se encuentra también en las mitocondrias.

El hígado y el tejido adiposo en la lipogénesis

La lipogénesis ocurre en los hepatocitos y en los adipocitos cuando personas saludables están en hiperglucemia, por lo que la relación de las hormonas insulina/glucagón es alta.

Al tejido hepático, llega por vía porta, desde el intestino producto de la digestión: glicerol y glucosa, precursores del proceso. El excedente de glucosa-6-fosfato es transformado en triacilglicéridos, que será exportado formando parte de las VLDL.

En el tejido adiposo la unión de la hormona insulina a su receptor provoca la ubicación de la proteína transportadora de glucosa, denominada GLUT 4, en la membrana plasmática, entrada de glucosa y su conversión en glicerol-3-fosfato. Además, la ubicación de la lipasa de lipoproteínas en el endotelio vascular, cuyo sustrato son los TAG de los QM y las VLDL, lípido mayoritario en esas, permite la entrada de los ácidos grasos. Los precursores activos son transformados en triacilglicerol y almacenados de forma ilimitada hasta llegar a desplazar el resto de los componentes celulares y confinarlos hacia la membrana citoplasmática.

Lipólisis

La lipólisis es el proceso de degradación de los triacilglicerol, y consta de dos etapas. En la primera, que ocurre sobre todo en el tejido adiposo blanco, por ser cuantitativamente el almacén mayor de estas biomoléculas, se produce la hidrólisis de los triacilglicerol, con liberación de sus constituyentes: los ácidos grasos y el glicerol. La segunda comprende el traslado, el destino y la utilización de los ácidos grasos y el glicerol (Fig. 9.8).

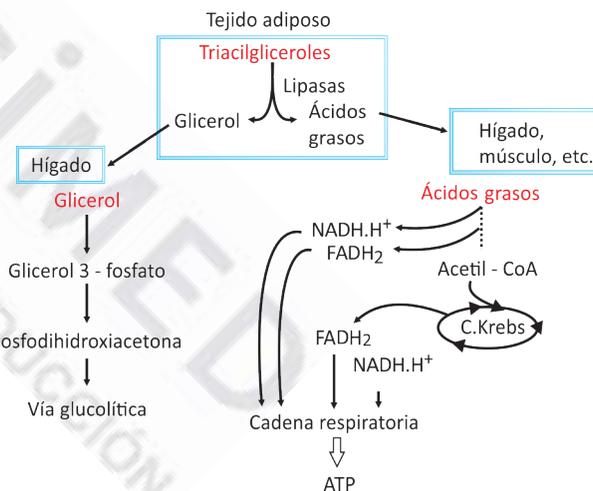


Fig. 9.8. Esquema general de la lipólisis. Se observan dos etapas. Primero, la hidrólisis de los triacilglicerol y después las transformaciones de los ácidos grasos beta-oxidación y del glicerol. En el proceso participan los tejidos adiposo, hepático, muscular y otros.

La hidrólisis de los triacilglicerol almacenados es catalizada por lipasas y se obtiene como producto final ácidos grasos y glicerol (Fig. 9.9).

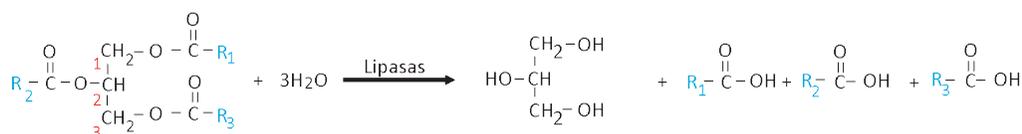


Fig. 9.9. Reacciones de la primera etapa de la lipólisis. Los enlaces ésteres que unen los ácidos grasos al glicerol en las posiciones 1, 2 y 3 son hidrolizados por tres tipos de lipasas específicas para los triacilglicerol, los diacilglicerol o los monoglicéridos. Los productos finales son glicerol y ácidos grasos.

Los productos pasan a la sangre: los ácidos grasos de cadena larga son transportados unidos a la albúmina a diferentes tejidos donde son oxidados, y se genera una gran cantidad de energía metabólicamente útil en forma de ATP; el glicerol, por ser una molécula polar, no requiere transportador y ya en el hígado es fosforilado y convertido en glicerol-3-fosfato que se incorpora a la gluconeogénesis. Esta es una relación interorgánica importante que vincula el metabolismo de los glúcidos con el de los lípidos.

En el aspecto cuantitativo del rendimiento energético, la importancia de la lipólisis reside en que la oxidación total de un gramo de triacilgliceroles libera 9 kcal/g, lo cual difiere de los glúcidos y de las proteínas, los cuales aportan solamente 4 kcal/g.

Oxidación de los ácidos grasos

En condiciones en que se requiere mayor cantidad de energía, los ácidos grasos son degradados de manera gradual mediante oxidaciones repetidas de los carbonos cercanos a sus extremos (α [alfa], β [beta] y ω [omega]), donde se liberan, en general, unidades carbonadas (de 1 o 2 carbonos según el tipo de oxidación) y cofactores reducidos. En el organismo humano es la beta-oxidación la que es cuantitativamente importante.

La betaoxidación

La betaoxidación de ácidos grasos ocurre de diferentes maneras según los ácidos grasos sean saturados, insaturados, o si poseen un número par o impar de carbonos. Los ácidos grasos saturados de cadena par son los más abundantes en los triacilgliceroles y su oxidación se denomina betaoxidación, por ocurrir en el carbono β (beta). Constituye una ruta central del metabolismo energético.

Ya en las células se unen a la proteína fijadora de ácidos grasos o proteína Z, por lo cual en realidad nunca están libres, de modo que sería más correcto el término de ácidos grasos no esterificados (AGNE) y no el de ácidos grasos libres. La betaoxidación se produce con mayor intensidad en el hígado, el músculo esquelético y el corazón y está localizada fundamentalmente en la matriz mitocondrial, por lo que requiere de un mecanismo de activación y penetración de los ácidos grasos a la mitocondria.

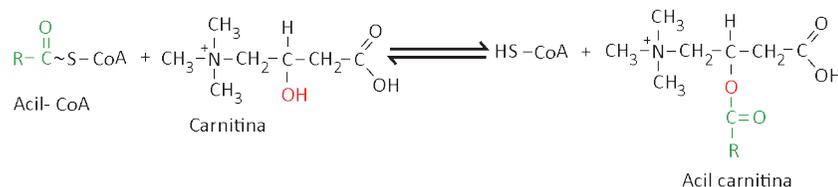
Activación de los ácidos grasos

Existen varias acil-CoA sintetasas que catalizan la formación de un enlace tioéster muy reactivo entre el grupo carboxilo de un ácido graso y el grupo sulfidriilo de la coenzima A (Fig. 9.10). Estas enzimas son específicas para ácidos grasos de diferente longitud de cadena: la acetil-CoA sintetasa actúa sobre ácidos grasos de 2 y 3 carbonos, la octanoil-CoA sintetasa sobre ácidos grasos de 4 a 12 carbonos y la dodecanoil sintetasa tiene como sustratos a ácidos grasos de 10 a 18 carbonos. Están ubicadas sobre todo en el retículo endoplasmático y en la membrana mitocondrial externa y solo de forma muy limitada, para ácidos grasos de cadena corta, en el interior de la mitocondria, por lo cual es una reacción eminentemente extramitocondrial.



Fig. 9.10. Reacción de activación de un ácido graso. Obsérvese que la formación del enlace tioéster con la CoA requiere del aporte de energía (ATP).

Al ser la membrana mitocondrial interna impermeable a la coenzima A, los acil-CoA acceden a la matriz mitocondrial mediante el mecanismo de la carnitina (β [beta]-hidroxi- γ [gamma]-trimetil amoniobutirato).



En este mecanismo de transporte intervienen dos enzimas, la carnitina-acil transferasa I y la carnitina-acil transferasa II, así como una proteína transmembranal transportadora denominada acil-carnitina/carnitina (Fig. 9.11).

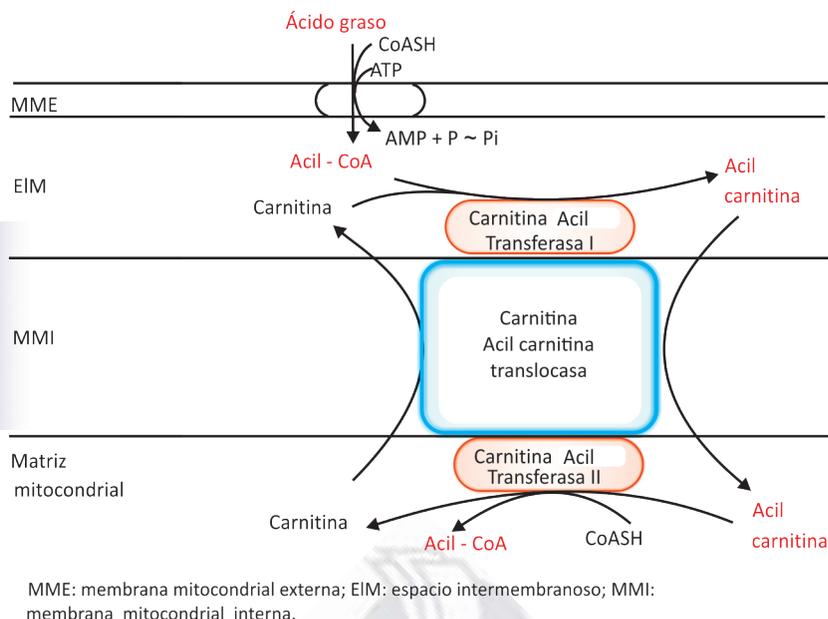


Fig. 9.11. Transporte de los grupos acilo por el mecanismo de la carnitina. Las transferasas I y II (en rojo) catalizan la unión y la separación respectivamente del grupo acilo de la carnitina, y la translocasa (en azul) permite el paso de la acil-carnitina hacia la matriz mitocondrial a través de la membrana mitocondrial interna.

Este sistema de transporte funciona en la transferencia de acil-CoA con cadenas de 12 a 18 carbonos. Al parecer los ácidos grasos de cadena más corta pueden pasar directamente a través de la membrana mitocondrial interna y activarse después en la matriz por la acil-CoA sintetasa mitocondrial.

La betaoxidación de los tioésteres acilgraso-CoA, que tiene lugar en la matriz mitocondrial, procede por la eliminación sucesiva de fragmentos de dos átomos de carbono en forma de acetil-CoA que se incorporan al ciclo de Krebs, además en cada vuelta se forma un $FADH_2$, que será reoxidado por la FTE (FAD) (flavoproteína transferidora de electrones, que es una proteína integral de la MIM, y que resulta reoxidada a través de la CoQ) y un $NADH+H^+$ que será reoxidado por la flavín-enzima denominada NADH (FMN) deshidrogenasa. La fuerza protón motriz que se genera por el transporte electrónico permite la obtención de energía metabólicamente útil (ATP) por fosforilación oxidativa. Como la oxidación es en el carbono β (beta), las enzimas requeridas en cada vuelta son las mismas, independiente del total de carbonos que posea el ácido graso.

Las tres primeras reacciones que se producen, en cada vuelta, permiten transformar el enlace α - β relativamente estable, por ser un enlace simple carbono-carbono que conecta los grupos metileno ($-CH_2-$), en uno menos estable, por quedar el carbono α (C-2) unido a dos carbonos carbonílicos. Con esta transformación, la función cetona del carbono β (C-3) lo convierte en una buena diana para el ataque nucleofílico a cargo del $-SH$ de la coenzima A, reacción catalizada por la tiolasa, y la acidez del carbono α convierte al grupo terminal $-CH_2-CO-S-CoA$ en un buen grupo saliente, lo que facilita la rotura del enlace α - β y la liberación, en cada vuelta de betaoxidación, de la acetil-CoA y el acilgraso-CoA acortado en dos carbonos que puede volver a entrar en la secuencia, pues ya está activado, lo que constituye un ahorro de energía

(Fig. 9.12). Las cuatro reacciones se repiten de manera cíclica un número de veces que depende del número de átomos de carbono del ácido graso. Finalmente, como en la última vuelta el acil-CoA tiene cuatro carbonos, sus productos finales son 2 acetil-CoA.

Balance energético de la betaoxidación de los ácidos grasos saturados de un número par de átomos de carbonos

La betaoxidación, por ser un proceso aeróbico, requiere del funcionamiento adecuado de la respiración celular.

En la reacción de activación del ácido graso, desde el punto de vista energético, se consumen dos ATP ya que se gastan dos enlaces ricos en energía: uno del ATP y otro del pirofosfato. Por cada vuelta de betaoxidación se libera un acetil-CoA, por lo cual:

$$\text{Total de acetil-CoA} = \text{total de carbonos del ácido graso} / 2$$

La oxidación de cada acetil-CoA en el ciclo de Krebs aporta 10 ATP, pero en la última vuelta se liberan dos acetil-CoA, por corresponder a la betaoxidación de un acil-CoA de cuatro carbonos:

$$\text{Total de vueltas de betaoxidación} = \text{total de acetil-CoA producidos} - 1$$

Por cada vuelta de betaoxidación se producen un $FADH_2$ y un NADH cuya oxidación en la cadena transportadora de electrones aporta un total de 4 ATP.

Ganancia neta de ATP = Total ATP producidos - 2 ATP gastados en la activación del ácido graso

La oxidación de los ácidos grasos insaturados necesita de la acción adicional de dos enzimas más: la enoil-CoA isomerasa y la 2,4-dienoil-CoA reductasa. Se oxidan por la misma ruta, pero dan lugar a una molécula de propionil-CoA, que es carboxilada a metilmalonil-CoA, y posteriormente isomerizada a succinil-CoA en una reacción catalizada por la metilmalonil-CoA mutasa, enzima que requiere de la coenzima B_{12} (Fig. 9.13).

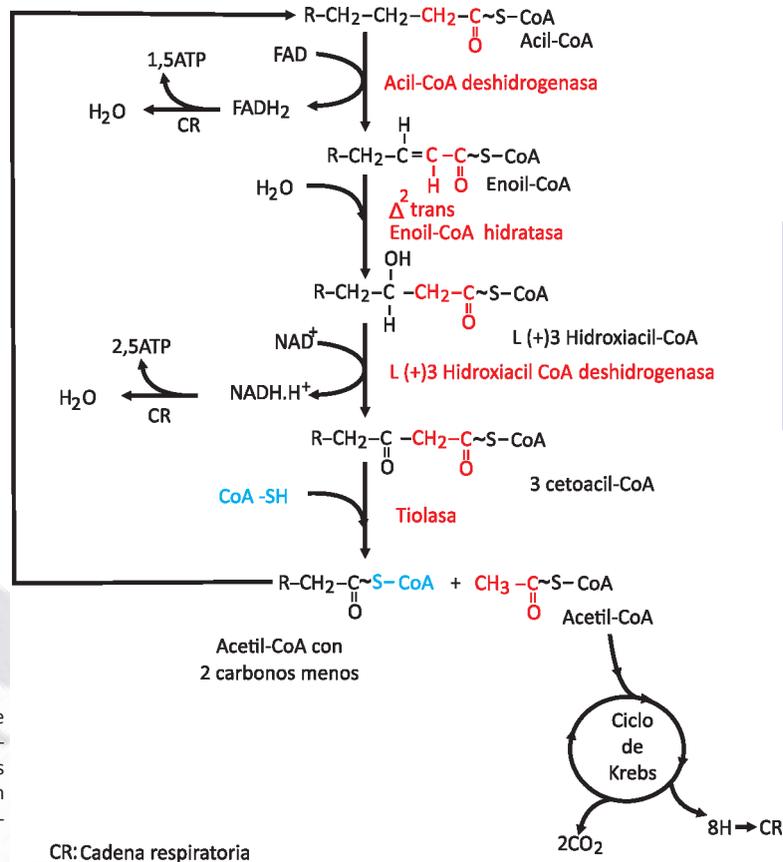


Fig. 9.12. Esquema general de la secuencia de reacciones de la betaoxidación. Ocurren cuatro reacciones sucesivas: deshidrogenación, hidratación, deshidrogenación y tiolisis. En estas reacciones se forman un FADH₂, un NADH y un acetil-CoA en cada vuelta, los cuales se incorporan a los procesos de la respiración celular.

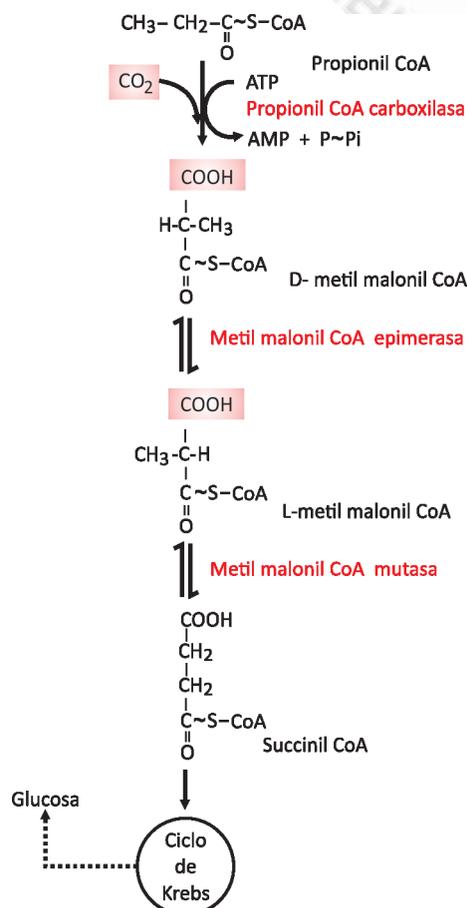


Fig. 9.13. Destino metabólico del propionil-CoA. El propionil-CoA es transformado en succinil-CoA, el cual es un metabolito del ciclo de Krebs.

También en los peroxisomas se lleva a cabo la betaoxidación mediante cuatro pasos similares a los que se producen en las mitocondrias. En el primer paso de la betaoxidación se transfieren electrones directamente al O₂, generándose H₂O₂ que es sustrato de catalasas. No existe conservación de energía.

Mecanismos moleculares en el control del metabolismo de los triacilgliceroles

El control metabólico es la regulación del flujo de metabolitos en respuesta a los requerimientos energéticos y al estado dietético. Es conocido, por ejemplo, que los requerimientos energéticos entre el reposo y el ejercicio vigoroso pueden variar hasta 100 veces. El glucógeno y los triacilgliceroles constituyen la principal fuente de energía para los procesos que la requieren. Ambos son sintetizados con mayor intensidad durante los periodos de reposo y plenitud nutricional, en los tejidos correspondientes, a partir de los cuales son movilizados cuando se requiere energía.

En el tejido adiposo. En cada adipocito blanco, la gota lipídica está constituida por un centro hidrofóbico que puede contener ésteres de colesterol y donde predominan los triacilgliceroles, cuyos ácidos grasos son procedentes de los triacilgliceroles de los quilomicrones y las VLDL, y que posee un revestimiento en forma de monocapa fosfolipídica que incluye proteínas estructurales, enzimas y coactivadores. Esta inclusión lipídica o gota ocupa entre el 80-90 % del volumen celular; ubicada en el centro del citoplasma, desplaza el núcleo, el citoplasma y el resto de

los organelos hacia la periferia de la célula cerca de la membrana plasmática. La inclusión de lípidos no aumenta la osmolaridad del citosol puesto que, al contrario de los polisacáridos, no contiene agua de solvatación. Además, la relativamente baja reactividad química de los triacilgliceroles permite su almacenamiento intracelular en grandes cantidades sin que se produzcan reacciones químicas con otros constituyentes celulares.

En el tejido adiposo blanco, la hidrólisis de los triacilgliceroles requiere de la acción concertada de tres lipasas: la triglicérido lipasa del tejido adiposo (ATGL) también denominada desnutrina, adiponutrina, o fosfolipasa A2 calcio-independiente; la lipasa hormono sensible (LSH) y la monoacilglicero lipasa (MAGL), enzimas que, al actuar sucesivamente, garantizan la hidrólisis de los triacilgliceroles (TAG), los diacilgliceroles (DAG) y los monoacilgliceroles (MAG) respectivamente. Los adipocitos que presentan déficit genético de estas enzimas no pueden degradar los TAG almacenados ante las señales que incrementan el AMPc, lo que pudiera traducirse en obesidad.

En condiciones basales las proteínas perilipinas-1 desfosforiladas, el coactivador CGI-58 (del inglés, *comparative gene identification-58*) que es también conocido como “proteína 5 con dominios α/β -hidrolasa”, y FSP27, que cubren el núcleo hidrofóbico no permiten el acceso de las lipasas a sus sustratos. La expresión disminuida de perilipina-1 y FSP27 en la superficie de la gota de lípidos resulta en una lipólisis basal elevada.

En condiciones que desencadenan la lipólisis, las elevadas concentraciones de AMPc activan la proteína quinasa A que cataliza la fosforilación, en seis residuos de serina, de la perilipina-1 que pierde afinidad por CGI-58 y pasa al citoplasma, lo que posibilita la ubicación de la lipasa ATGL en la superficie de la gota lipídica cerca del coactivador CGI-58; y ello a su vez incrementa la actividad catalítica de esta lipasa 20 veces. La translocación hacia el citoplasma de las perilipinas-1 fosforiladas también permite la ubicación de las enzimas HSL-fosforiladas y MGL en la interfase de la gota lipídica.

Otro regulador de HSL-fosforilada es FABP4 (del inglés, *fatty acid-binding protein 4*). Esta proteína de unión a los lípidos en los adipocitos interacciona con la región aminoterminal de HSL y forma un complejo FABP4-HSL fosforilada que es translocado a la superficie de las gotas lipídicas durante la lipólisis. La actividad lipolítica de HSL-fosforilada se incrementa por su habilidad de unirse y secuestrar NEFAs (ácidos grasos no esterificados) mediante interacciones proteína-proteína específicas. Está demostrado que los ratones que no expresan el gen *Fabp4* poseen una capacidad lipolítica muy disminuida. Otra proteína, identificada como G0/G1 conmutador gen 2, interactúa con ATGL, inhibiendo su actividad.

La vía por la cual los ácidos grasos salen del adipocito aún no se conoce. La difusión facilitada por las proteínas FAT/CD36 y FABP4 parece estar asociada con el transporte de los ácidos grasos.

El glicerol producido durante la lipólisis con frecuencia es utilizado como marcador debido a que el tejido adiposo expresa niveles relativamente bajos de actividad de glicerol quinasa. El glicerol se mueve a través de la membrana celular por difusión facilitada a través de la acuaporina 7 (AQP7, en inglés *aquaporin channel*) hace poco reconocido como modulador de metabolis-

mo del adipocito. La expresión de AQP7 se encuentra disminuida en las mujeres que padecen obesidad severa, pero no está afectada en la diabetes tipo 2.

En el tejido hepático. La regulación se ejerce fundamentalmente sobre el metabolismo de los ácidos grasos. El punto de control fundamental de la síntesis se ejerce sobre la enzima acetil-CoA carboxilasa, cuya actividad catalítica está regulada por los siguientes mecanismos:

- Regulación alostérica: (+) citrato, (-) ácidos grasos de cadena larga (palmitoil-CoA).
- Regulación covalente: la forma inactiva es el protómero fosforilado, por lo que la secreción de glucagón y la adrenalina que promueven fosforilaciones inhiben la lipogénesis. La forma activa es el polímero desfosforilado, por lo que la secreción de insulina que promueve desfosforilaciones activa esta vía.
- Efecto regulador de la compartimentación celular y de los niveles citosólicos de la malonil-CoA sobre la síntesis y la degradación de los ácidos grasos.

En personas saludables, cuando existe hiperglucemia, la relación insulina/glucagón está alta, por lo cual los niveles citosólicos de la malonil-CoA también. En esas condiciones la enzima carnitina-acil transferasa I está inhibida alostéricamente por la malonil-CoA (Fig. 9.14).

El otro mecanismo que controla la betaoxidación está relacionado con la disponibilidad de cofactores oxidados (NAD⁺ y FAD) que se requieren como aceptores de hidrógenos en las reacciones de deshidrogenación.

Control genético

La insulina también tiene efectos en la expresión de los genes lipogénicos, principalmente por la vía del factor de transcripción SREBP-1c. Aún más, la insulina incrementa la expresión de SREBP-1c, que induce la expresión y la actividad de glucoquinasa en el hígado, con lo que aumenta la concentración de glucosa-6-fosfato, este último es el metabolito que media el efecto de la glucosa en la expresión de los genes lipogénicos.

Es en el músculo esquelético donde la intensidad de la beta-oxidación es mayor, tanto en reposo como durante el ejercicio. El entrenamiento aumenta la expresión del receptor nuclear PPAR α (en inglés, *peroxisome proliferator activated receptor*) en el músculo esquelético y provoca que la concentración de las enzimas de la betaoxidación aumente, lo cual incrementa la capacidad oxidativa del músculo.

Algunas hormonas relacionadas con el metabolismo de los triacilgliceroles

Estimulan la lipólisis la leptina, el cortisol, el glucagón, la adrenalina y la tiroxina (T4), por lo cual son hormonas lipolíticas. Reducen la lipólisis la insulina, las prostaglandinas e interleucina-6 (IL-6), por lo cual son hormonas antilipolíticas. Las más importantes son la adrenalina y la insulina.

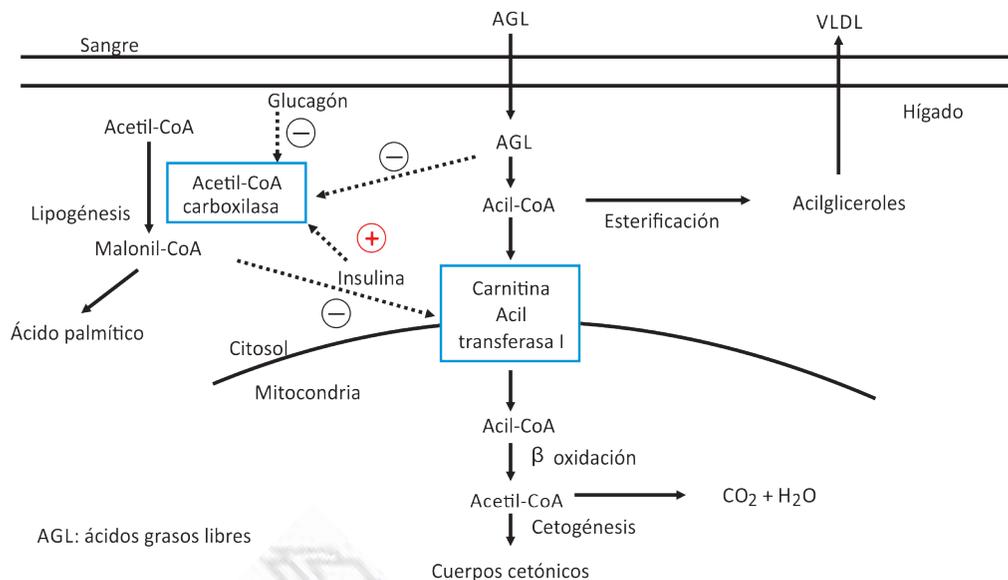


Fig. 9.14. Regulación de la entrada de los grupos acilo a la mitocondria. Obsérvese en la figura que la acción de la insulina (+) condiciona un aumento de la malonil-CoA, con lo cual disminuye el paso de grupos acilo para la betaoxidación en el interior de la mitocondria. Un efecto contrario tiene el glucagón mediante un mecanismo de regulación covalente (-) y los AGL por mecanismo de regulación covalente (-).

La hormona adiponectina estimula en el tejido hepático la entrada de los ácidos grasos y su betaoxidación e inhibe su síntesis, así como sensibiliza al músculo y al hígado a la insulina y activa a la AMPK (del inglés, *AMP-activated protein kinase*).

Rol de la AMPK en el metabolismo lipídico

La AMPK es activada cuando existen altas concentraciones de AMP, durante el ejercicio, por el sistema nervioso simpático, y por las hormonas leptina y adiponectina, producidas en el tejido adiposo. La AMPK cataliza la fosforilación de proteínas dianas, al promover, por ejemplo, en el tejido hepático la disminución de la síntesis de ácidos grasos y de colesterol; en el tejido adiposo disminuye la lipólisis al inhibir a HSL, lipasa cuyo sustrato son los DAG; en el corazón y en el músculo esquelético aumentan la entrada de los ácidos grasos y su betaoxidación.

Regulación del contenido lipídico celular

La función principal de la lipofagia, mecanismo lisosomal presente en diferentes tipos de células, es la regulación del contenido lipídico celular; su variación individual puede ser un mecanismo fundamental en los desórdenes del metabolismo lipídico, tales como la obesidad y la estosis hepática.

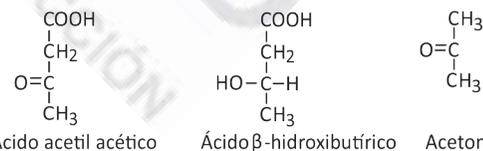
Los tres receptores nucleares PPARs actúan como sensores lipídicos y son los mayores reguladores metabólicos del organismo; juntos controlan cada aspecto del metabolismo de los ácidos grasos. Problemas funcionales o disregulación de estos receptores llevan a la obesidad, la lipodistrofia, al hígado graso, a la resistencia a la insulina, a la diabetes mellitus tipo 2 o a las miocardiopatías, mientras que una adecuada activación por sus ligandos provocan beneficios metabólicos. Los agonistas sintéticos de PPAR γ son agentes terapéuticos usados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Los tres tipos de adipocitos, blanco, marrón y beige, están involucrados en la regulación del balance energético.

Determinados factores de transcripción establecen y mantienen estable la diferenciación del adipocito; la interacción, entre determinados factores de transcripción, coactivadores y microARNs, induce la proliferación o la diferenciación y, además, que el fenotipo sea el de una célula termogénica marrón o beige o una célula blanca no termogénica.

Metabolismo de los cuerpos cetónicos

Se denominan cuerpos cetónicos el ácido acetilacético, el ácido beta-hidroxiacético y la acetona:



Son metabolizados en eucariontes, bacterias y algas, a través de vías muy conservadas evolutivamente que mantienen la homeostasis bioenergética, en particular en el cerebro, el corazón y el músculo esquelético cuando existen estados de hipoglucemia. El metabolismo de los cuerpos cetónicos se relaciona con el ciclo de Krebs, la betaoxidación de ácidos grasos, el metabolismo de los glúcidos, la cadena de transporte de electrones mitocondrial, hormonas, vías intracelulares de transducción de señales, la lipogénesis de *novo* y la biosíntesis de esteroides. En el cerebro en desarrollo y en las glándulas mamarias en lactación son particularmente importantes como lipogénicos y como sustratos en la biosíntesis de esteroides.

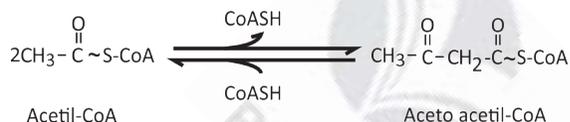
La oxidación de los cuerpos cetónicos contribuye de manera significativa al metabolismo energético en los tejidos

extrahepáticos en numerosos estados fisiológicos incluido el periodo neonatal, el ayuno, después de ejercicios, durante el envejecimiento y en las dietas bajas en glúcidos, cuando las concentraciones de los cuerpos cetónicos se incrementan de aproximadamente 50 μM/L en un estado de nutrición normal hasta 7 mM/L. Las concentraciones circulantes de cuerpos cetónicos aumentan hasta cerca de 1 mM/L después de 16 a 20 h de ayuno en los adultos saludables, pero pueden acumularse hasta 20 mM/L en estados patológicos como la cetoacidosis diabética.

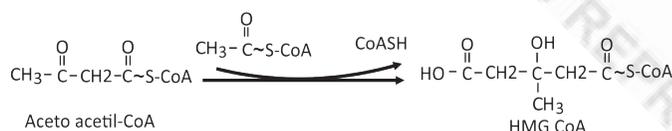
Cetogénesis

La cetogénesis es un proceso que solo ocurre en la matriz mitocondrial de los hepatocitos, cuando la producción de acetil-CoA sobrepasa la concentración del ácido oxalacético.

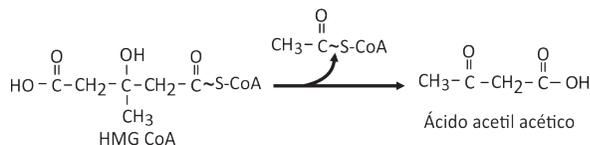
Las altas concentraciones de acetil-CoA favorecen la inversión de la última reacción de la beta-oxidación y la enzima beta-cetotiolasa cataliza la condensación de dos moléculas de acetil-CoA, liberando una de acetoacetil-CoA:



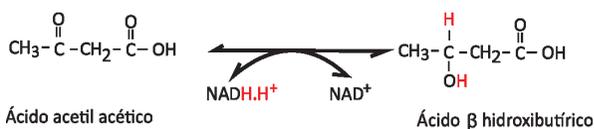
La enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA sintetasa (HMG-CoA sintetasa) cataliza la condensación de una molécula de acetoacetil-CoA con otra de acetil-CoA, y da lugar a la formación de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA). El carácter cetogénico predominante del tejido hepático está dado por la presencia de esta enzima en altas concentraciones dentro de la mitocondria, a partir del nacimiento:



El producto de la reacción de la HMG-CoA sintetasa es el sustrato de la enzima 3hidroxi3metil-glutaril-CoA liasa, la cual produce el ácido acetilacético libre y acetil-CoA en una reacción prácticamente irreversible:



El ácido acetilacético puede ser exportado. Si existen altas concentraciones de NADH en la matriz mitocondrial hepática puede ser reducido a ácido betahidroxibutírico por la piridín enzima betahidroxibutírico deshidrogenasa, ubicada en la membrana mitocondrial interna:



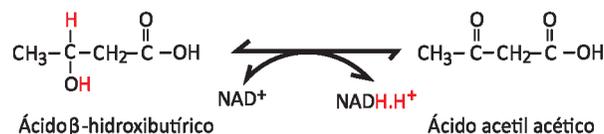
Otro destino del ácido acetilacético, que ocurre muy poco, es su espontánea descarboxilación a acetona en plasma:



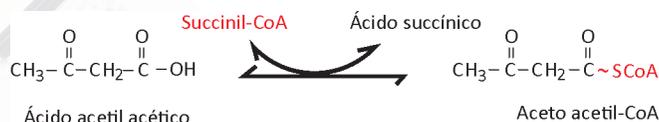
Cetólisis

En el hígado, por mecanismos epigenéticos, la enzima tioforasa se encuentra silente, por lo cual no existe la cetólisis en este órgano; es en los tejidos extrahepáticos (corazón, músculo esquelético, riñón y cerebro durante el ayuno prolongado) donde los cuerpos cetónicos son convertidos en acetil-CoA, es decir son utilizados como fuente de energía.

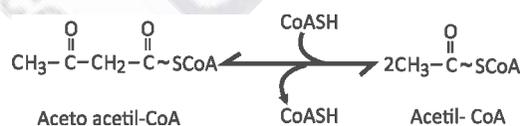
En las mitocondrias de los tejidos extrahepáticos, la relación NAD⁺/NADH se encuentra aumentada. El ácido β-hidroxibutírico que penetra es oxidado a ácido acetilacético, por la piridín-enzima β-hidroxibutírico deshidrogenasa:



El ácido acetilacético es el sustrato de la enzima succinil-CoA transferasa (tioforasa), la cual cataliza la transferencia de la coenzima A del succinil-CoA al acetilacético, y se forman acetoacetil-CoA y ácido succínico:



Una molécula de acetoacetil-CoA es sustrato de la enzima tiolasa, que cataliza su conversión en dos de acetil-CoA que pueden ser oxidadas en el ciclo de Krebs:



Regulación del metabolismo de los cuerpos cetónicos

Efectivamente, la relación que se establece entre el hígado y los tejidos extrahepáticos por medio de los cuerpos cetónicos constituye una forma de transporte de hidrógenos y de unidades de dos carbonos (acetilo) desde el hígado hasta los tejidos, donde son utilizados (Fig. 9.15).

El tejido adiposo desempeña un papel importante en el metabolismo de los cuerpos cetónicos, ya que constituye el sitio de almacenamiento de los ácidos grasos en forma de triacilgliceroles, los cuales, al ser liberados por acción de las lipasas, pasan a

la sangre y son captados por el hígado, donde puede ocurrir la betaoxidación, proceso con el cual está íntimamente vinculada la cetogénesis. De hecho, ambos procesos se localizan en el mismo compartimiento celular y el producto de uno (acetil-CoA) constituye el sustrato del otro.

El estado nutricional y las condiciones fisiológicas del organismo, por medio de su influencia sobre la secreción de diferentes hormonas, determina la disponibilidad de ácidos grasos para la betaoxidación, y con ello, la intensidad de la cetogénesis.

Los propios cuerpos cetónicos tienen una función de regulación, pues estimulan directamente la secreción de insulina por el páncreas. Se sabe que el hígado tiene la capacidad de extraer el 30 % o más de los ácidos grasos no esterificados que pasan a través de él, tanto si el animal está alimentado como si está en ayunas.

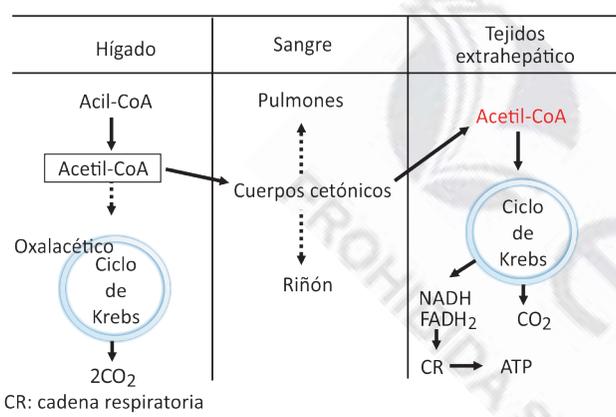


Fig. 9.15. Esquema general de la relación cetogénesis/cetólisis en el organismo. Se muestra el transporte de los cuerpos cetónicos desde el hígado, donde son sintetizados a partir del acetil-CoA, hasta diversos tejidos extrahepáticos, en los que son reconvertidos en acetil-CoA.

Otros mecanismos de regulación

Regulación de la actividad. Existen dos enzimas 3-hidroximetilglutaril-CoA sintetasa: una mitocondrial (HMGCS2), codificada por el gen *Hmgcs2*, y otra citoplasmática (HMGCS1).

La actividad de la HMGCS2 mitocondrial es inhibida por la succinil-CoA, intermediario del ciclo de Krebs, mediante regulación alostérica. Otro mecanismo de inhibición es por succinilación de residuos de lisina de la enzima.

En el ayuno el incremento de glucagón disminuye los niveles de succinil-CoA mitocondrial y la cetogénesis hepática es estimulada por desuccinilación de HMG-CoA sintetasa 2. También una dieta alta en grasa o carbohidratos disminuye la actividad de la HMG-CoA sintetasa 2.

Regulación epigenética. Está demostrado que el gen *Hmgcs2* está dinámicamente regulado a nivel transcripcional. La metilación de las secuencias reguladoras en 5' silencia su transcripción en el hígado fetal y en los tejidos adultos no cetogénicos.

Al nacimiento, el gen *Hmgcs2* hepático pasa a estar hipometilado y comienza a responder a las hormonas circulantes. La

insulina reprime su transcripción y el glucagón la induce. La inducción de *Hmgcs2* por los ácidos grasos libres es dependiente de PPAR α .

La proteína HMGCS2-palmitoilada (o sea con un ácido palmítico unido a un residuo de cisteína) pasa al núcleo, interactúa físicamente con PPAR α y potencia la transcripción de su propio gen.

Se ha demostrado que PPAR α es mediador de los cambios transcripcionales responsables de la inducción de la cetogénesis durante el periodo posprandial, si se ingiere una dieta cetogénica, pues son bajas en glúcidos y altas en lípidos. La inhibición de la vía de señalización mTORC1, una proteína quinasa que regula la síntesis de proteínas, ha sido identificada como un mecanismo primario responsable de la desrepresión de PPAR α .

Descubrimientos han identificado a sirtuin5 (SIRT5, en inglés, *silent mating type information regulation 2 homolog*) como una lisina-desuccilinasas NAD $^+$ dependiente. Sugiere la hipótesis que SIRT5 regula la actividad mitocondrial de HMGCS2.

La actividad de HMGCS2 es también inducida en estado posprandial por SIRT3, una deacilasa NAD $^+$ dependiente mitocondrial. Se sabe que SIRT3 regula múltiples mediadores enzimáticos de la betaoxidación.

Existen dos enzimas betahidroxibutírico deshidrogenasa, una mitocondrial (BDH1) y otra citoplasmática (BDH2), con solo el 20 % de su secuencia idéntica a la de BDH1. Al catalizar la betahidroxibutírico deshidrogenasa mitocondrial (BDH1) la reducción/oxidación del acetilacético (AcAC) y del betahidroxibutírico (beta OHB), reacción común al final de la cetogénesis y primera de la cetólisis, donde la relación entre AcAC/betaOHB es directamente proporcional a la relación NAD $^+$ /NADH mitocondrial, modula el potencial redox mitocondrial tanto en el hígado como en los tejidos extrahepáticos.

Actualmente se realizan investigaciones encaminadas a elucidar los mecanismos por el cual ambas enzimas funcionan y son reguladas.

La BDH 1 hepática también tiene un patrón de expresión durante el desarrollo, se incrementa en el cerebro y el hígado desde el nacimiento y también es inducida por una dieta cetogénica.

Estudios relacionados con el metabolismo no oxidativo de los cuerpos cetónicos demuestran su importancia fisiológica como sustratos anabólicos, al contribuir a la lipogénesis y a la biosíntesis de esteroides en el cerebro en desarrollo, en la glándula mamaria durante la lactancia y en el hígado, mediante la activación de la acetoacetil-CoA sintasa citoplasmática.

La acetoacetil-CoA puede ser el sustrato directo de la HMGCS1 citoplasmática, reacción que pertenece a la vía de biosíntesis de esteroides, o mediante una reacción tioréica puede liberarse la acetil-CoA requerida para la lipogénesis, al incorporarse a la biosíntesis citoplasmática de ácidos grasos.

Cetosis

Normalmente existe un balance entre la cetogénesis y la cetólisis. Cuando la producción hepática es superior a los 12 $\mu\text{mol/L}$, que es la capacidad oxidativa de los cuerpos cetónicos en los tejidos extrahepáticos, estos se incrementan en la sangre

(hipercetonemia). Cuando la hipercetonemia rebasa el umbral renal para los cuerpos cetónicos, estos se eliminan por la orina (cetouria) y la acetona, que es volátil, se elimina en el aire espirado y provoca el aliento cetónico. Este cuadro clínico patológico recibe el nombre de cetosis y su causa es la baja disponibilidad de glucosa en el interior de la célula, lo que provoca una disminución de la relación insulina/glucagón. Estos aspectos son comunes en la diabetes mellitus tipo I descompensada, el ayuno prolongado y en las personas que ingieren dietas excesivas en lípidos y carentes de glúcidos.

La acidosis metabólica como complicación frecuente de la cetosis

Las causas de la acidosis metabólica son la hiperproducción de H^+ y la excreción excesiva de HCO_3^- , las cuales provocan que disminuya la (HCO_3^-) en la sangre, y como consecuencia disminuyen el pH sanguíneo y la P_{CO_2} . En estas condiciones en el líquido tubular renal existe un exceso de H^+ con respecto al HCO_3^- , debido principalmente a la poca filtración de HCO_3^- . La compensación renal sucede a expensas de incrementar la excreción de H^+ y la adición de HCO_3^- al líquido extracelular.

La acidosis metabólica puede ocurrir porque existe una acumulación neta de ácidos orgánicos, como ocurre durante la cetoacidosis diabética, alcohólica o por ayuno prolongado. Los ácidos acetilacético ($pK = 3,6$) y β -hidroxibutírico ($pK = 4,7$) son ácidos fuertes y son excretados como acetilacetato de sodio e hidroxibutirato de sodio.

Las medidas terapéuticas básicas están dirigidas a tratar las causas y a corregir las alteraciones hidroelectrolíticas.

Resumen

En personas saludables en periodos de hiperglucemia, la insulina promueve la lipogénesis. El tejido hepático recibe, vía porta, desde el intestino producto de la digestión glicerol y glucosa, precursores del proceso. El glicerol es convertido en glicerol-3-fosfato. El excedente de glucosa-6-fosfato es transformado en triacilglicéridos fundamentalmente y en lípidos que son exportados formando parte de las VLDL.

En el tejido adiposo, la unión de la insulina a su receptor provoca la ubicación del GLUT 4 en la membrana plasmática, la entrada de glucosa y su conversión en glicerol-3-fosfato. La ubicación de la lipasa de lipoproteínas en el endotelio vascular, cuyo sustrato son los triacilglicéridos de los quilomicrones y las VLDL, lípido mayoritario en estas, permiten la entrada de los ácidos grasos. Los precursores activos son transformados en triacilglicéridos y almacenados de forma ilimitada.

En periodos interalimentarios o de ayuno fisiológico, en los cuales hay una tendencia a la hipoglucemia, el glucagón promueve la lipólisis. En el tejido adiposo las lipasas intracelulares (ATGL; LSH y MAGL) catalizan secuencialmente la hidrólisis de los triacilglicéridos; se libera glicerol y ácidos grasos.

El glicerol no puede ser utilizado en el tejido adiposo, pero sí en el hígado, donde puede convertirse en fosfodihidroxiacetona

e incorporarse a la gluconeogénesis. Los ácidos grasos son transportados unidos a la albúmina por la sangre hasta diversos tejidos como el hígado, el músculo esquelético y cardíaco y otros tejidos donde son utilizados sobre todo como fuente energética, principalmente a partir de su betaoxidación en condiciones fisiológicas que favorecen la lipólisis como es el ejercicio físico, el ayuno, el estrés o en condiciones patológicas como la diabetes mellitus descompensada, entre otras.

El principal mecanismo oxidativo de los ácidos grasos es la betaoxidación cuyos productos son la acetil-CoA, alimentador del ciclo de Krebs, y NADH y $FADH_2$, sustratos de la cadena respiratoria.

Las proteínas perilipinas-1 desfosforiladas, el coactivador CGI-58 y FSP27 son importantes reguladoras del metabolismo y del almacenamiento lipídico en el tejido adiposo blanco en condiciones basales, ya que al cubrir el núcleo hidrofóbico no permiten el acceso de las lipasas a sus sustratos. La adrenalina activa a la proteína quinasa A que cataliza la fosforilación de la perilipina-1, la cual pierde afinidad por CGI-58 y pasa al citoplasma. Ello posibilita la ubicación de ATGL en la superficie de la gota lipídica cerca del coactivador CGI-58, el cual incrementa la actividad catalítica de esta lipasa 20 veces. La translocación hacia el citoplasma de las perilipinas-1 fosforiladas también permite la ubicación de las enzimas HSL-fosforiladas y MGL en la interfase de la gota lipídica.

En el tejido hepático las enzimas acetil-CoA carboxilasa y la carnitina-acil transferasa-I son claves en la regulación coordinada de la síntesis y la betaoxidación de ácidos grasos. En personas saludables el incremento en la ingesta de glucosa provoca hiperglucemia, liberación de insulina que promueve la activación de la proteína fosfatasa insulino dependiente, la cual desfosforila a la acetil-CoA carboxilasa activándola. La acetil-CoA carboxilasa cataliza la formación de malonil-CoA, primer intermediario en la síntesis citoplasmática de ácidos grasos. El malonil-CoA es el inhibidor alostérico de la carnitina-acil transferasa-I, al impedir la entrada de los ácidos grasos a la matriz mitocondrial y con ello la betaoxidación. En periodos interalimentarios, la hipoglucemia provoca la liberación de glucagón, el cual promueve la activación de la proteína quinasa dependiente de AMPc, que fosforila a la acetil-CoA carboxilasa inhibiéndola. Al estar suprimida la síntesis de malonil-CoA, cesa la inhibición alostérica de la carnitina-acil transferasa-I y los ácidos grasos que provienen del tejido adiposo, al poder penetrar en la matriz mitocondrial, son betaoxidados.

Además, actualmente se conoce que en la regulación del contenido lipídico celular intervienen el mecanismo lisosomal de la lipofagia y los receptores nucleares PPARs, que actúan como sensores lipídicos y cuya disregulación llevan a la obesidad, la lipodistrofia, al hígado graso, a la resistencia a la insulina, a la diabetes mellitus tipo 2 o a las miocardiopatías.

Cuando en la matriz de las mitocondrias de los hepatocitos la intensidad de la beta-oxidación sobrepasa la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs, la relación acetil-CoA/ácido oxalacético es alta. El destino del acetil-CoA excedente es la cetogénesis; el primer cuerpo cetónico sintetizado es el ácido acetilacético, y cuando la relación NADH/NAD⁺ es alta, es reducido a ácido betahidroxibutí-

rico, lo que garantiza la disponibilidad del NAD⁺ requerido por la betaoxidación de los ácidos grasos en los hepatocitos.

En el hígado no existe la cetólisis porque por mecanismos epigenéticos la enzima tioforasa se encuentra silente. Es en los tejidos extrahepáticos (corazón, músculo esquelético, riñón y cerebro durante el ayuno prolongado) donde los cuerpos cetónicos son convertidos en acetil-CoA, y son utilizados oxidativamente como fuente de energía. El metabolismo no oxidativo de los cuerpos cetónicos contribuye a la lipogénesis y a la biosíntesis de esteroides en el cerebro en desarrollo, en la glándula mamaria durante la lactancia materna y en el hígado. En el metabolismo de los cuerpos cetónicos es importante la regulación epigenética fetal y del adulto y también los mecanismos aloestérico y de succinilación, que regulan la actividad de las dos enzimas 3-hidroxi-metilglutaril-CoA sintetasa.

En el ayuno prolongado, el estrés o la diabetes mellitus descompensada puede producirse un aumento exagerado en la formación de cuerpos cetónicos que rebasa la capacidad de los tejidos extrahepáticos para degradarlos, lo que da lugar al estado de cetosis, el cual puede tener diferentes grados de gravedad.

Ejercicios

1. Explique la regulación de las enzimas acetil-CoA carboxilasa y ácido graso sintasa.
2. ¿Tiene el metabolismo humano la capacidad de sintetizar todos los ácidos grasos necesarios para el correcto funcionamiento del organismo? Argumente su respuesta.
3. ¿Por qué el consumo de glúcidos está correlacionado con el incremento de la obesidad? Argumente su respuesta.
4. ¿Por qué el consumo de fructosa está correlacionado con el incremento de la obesidad? Argumente su respuesta.
5. Compare la lipogénesis en el hígado y en el tejido adiposo.
6. Explique la siguiente afirmación: “La obesidad exógena es una alteración metabólica del metabolismo de los triacilgliceroles que puede ser corregida con una dieta hipocalórica y ejercicio físico”. Apoye su respuesta en vías metabólicas implicadas, metabolitos principales, regulación de las vías según la condición metabólica.
7. Argumente la siguiente afirmación: “La compartimentación celular desempeña un importante papel en el control de la síntesis y la degradación de los ácidos grasos en el tejido adiposo”.
8. Argumente el papel central del hígado y del tejido adiposo en el metabolismo de los triacilgliceroles. Auxíliase de un esquema.
9. En condiciones metabólicas que favorecen la síntesis de ácidos grasos, se inhibe de forma coordinada la β -oxidación. Explique este hecho a nivel molecular.
10. En un laboratorio de química farmacéutica, se obtuvo a partir de una planta, un principio activo que se une al sitio aloestérico de la enzima carnitina acil transferasa-I, pero sin lograr el efecto inhibitorio del malonil-CoA sobre esta enzima. ¿Tendría dicha sustancia alguna perspectiva para ser utilizada en el tratamiento de la obesidad? Explique su respuesta.

11. Explique las razones por las cuales la cetosis de la diabetes mellitus tipo I descompensada es más intensa que la del ayuno prolongado.
12. Una joven obesa oye decir a unos estudiantes de Medicina que los glúcidos son los nutrientes que más contribuyen al incremento del peso corporal. Sin consultar a su médico, decide someterse a una dieta que contempla solo lípidos y proteínas. Días después se presenta en consulta con trastornos de la conciencia. Los exámenes de laboratorio muestran la glucemia disminuida y la presencia de cuerpos cetónicos en la orina. Como tratamiento el médico le indica un suero glucosado por vía intravenosa y el cuadro desaparece a las pocas horas. Justifique metabólicamente el cuadro clínico del paciente y su respuesta al tratamiento.
13. Ni el hígado ni los eritrocitos utilizan los cuerpos cetónicos como fuente de energía. ¿Por qué?
14. La deficiencia de la actividad de la carnitina acil transferasa-I en el músculo humano se considera que no es compatible con la vida, por lo que hasta el momento no se ha detectado un caso clínico descrito en la literatura. Explique por qué.
15. La deficiencia de la enzima carnitina acil transferasa-I en el hígado causa hipoglucemia y reducción de los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre. Explique las causas de estos síntomas.
16. Discuta la siguiente afirmación: “Después de una dieta rica en glúcidos se elevan los niveles de acetil-CoA y se incrementa la biosíntesis de cuerpos cetónicos”.
17. Explique a nivel molecular, en personas saludables, en condiciones de hiperglucemia, durante el periodo posprandial, el incremento hepático de la síntesis de lípidos y su exportación a otros tejidos.
18. Explique a nivel molecular, en personas saludables, en condiciones de hiperglucemia, durante el periodo posprandial, el incremento de la síntesis de triacilgliceroles en el tejido adiposo.
19. Demuestre la siguiente afirmación: “La activación de la betaoxidación hepática permite que pueda proceder la gluconeogénesis”.
20. Un paciente obeso decide hacer una dieta para bajar de peso, por lo que acude a consulta. El médico comunitario le orienta una disminución de la ingesta de glúcidos y lípidos.
 - a) Explique por qué el facultativo no suprime totalmente la ingestión de glúcidos.
 - b) Explique por qué el facultativo no suprime totalmente la ingestión de lípidos.
 - c) ¿Qué relación metabólica entre los glúcidos y los lípidos tuvo en cuenta el médico al disminuir ambos en la dieta?
21. Explique por qué se puede considerar que los cuerpos cetónicos son beneficiosos para el organismo humano, pero potencialmente dañinos en determinadas situaciones.
22. A un animal de experimentación se le suministró glucosa marcada, isotópicamente, con C¹⁴ y al ser sacrificado se comprobó que aparecieron triacilgliceroles marcados en el tejido adiposo. Explique este hallazgo.



Capítulo 10

Metabolismo de los esteroides y de los fosfátidos de glicerina

Metabolismo de los esteroides

La ruta del transporte del colesterol en la sangre y su endocitosis mediante un receptor en los tejidos diana fue dilucidada por Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein, por lo que recibieron el premio Nobel en 1985.

El colesterol constituye el principal lípido esteroide de los seres humanos, está presente en las membranas biológicas, y es precursor de hormonas y vitaminas. Sus altas concentraciones en el plasma (hipercolesterolemia) se relacionan con el desarrollo de la aterosclerosis, y es factor de riesgo de trastornos cardiovasculares: cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio. Se encuentra distribuido en abundancia en todas las células del organismo, especialmente en las del tejido nervioso.

El colesterol y sus ésteres son prácticamente insolubles en agua, son transportados formando parte de las lipoproteínas plasmáticas desde el hígado, VLDL, donde ocurre el 80 % de su síntesis, o desde el intestino delgado, donde son absorbidos, hasta los tejidos en los cuales han de ser almacenados o utilizados (véase el capítulo 8).

En este capítulo se tratará la vía de síntesis del colesterol, su regulación, el proceso de su redistribución en el organismo, sus destinos y su relación con el desarrollo de la aterosclerosis. Además, debido a su importancia también se abordarán los fosfátidos de glicerina.

Captación hepática del colesterol de la dieta

La captación hepática del colesterol de origen dietético ocurre por endocitosis del quilomicron remanente mediada por receptor (véase el capítulo 8).

Colesterol endógeno

Biosíntesis del colesterol

Esta extraordinaria ruta extramitocondrial requiere de acetil-CoA, NADPH, ATP, y O_2 . El origen principal de la acetilCoA, que le aporta sus 27 carbonos, es la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico (véase el capítulo 7). La disponibilidad de acetilCoA en el citoplasma depende de que exista un potencial energético eleva-

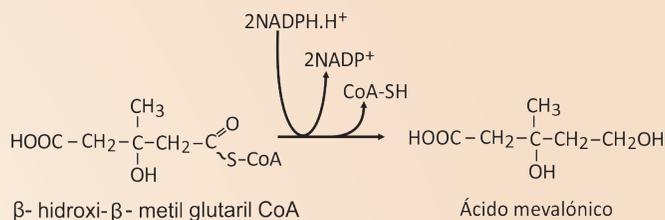
do intramitocondrial (véase el capítulo 9). El NADPH requerido es aportado fundamentalmente por la vía de oxidación del ciclo de las pentosas (véase el capítulo 7) y a través de la acción de la enzima málica.

En la síntesis del colesterol se pueden distinguir cinco etapas:

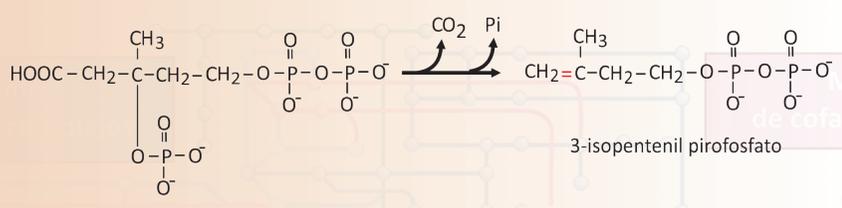
1. Conversión del acetilCoA en ácido mevalónico.
2. Conversión del ácido mevalónico en unidades de isopreno activadas.
3. Condensación de unidades de isopreno activadas con formación de escualeno.
4. Conversión de escualeno en lanosterol.
5. Conversión de lanosterol en colesterol.

Etapas 1. Conversión del acetil-CoA en ácido mevalónico. En el citosol, a partir de la condensación de dos moléculas de acetilCoA se forma acetoacetilCoA catalizada por la acetoacetilCoA tiolasa. La condensación de una tercera molécula de acetilCoA produce betahidroximetilglutarilCoA (HMG-CoA) catalizada por la HMG-CoA sintasa; ambas reacciones son reversibles.

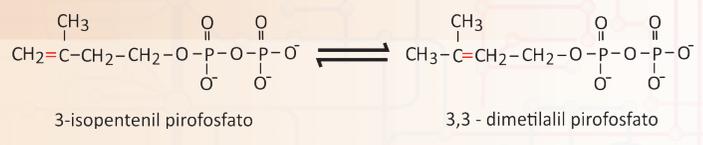
La HMG-CoA reductasa, proteína integral de la membrana del retículo endoplasmático liso, cataliza la reducción de HMG-CoA a ácido mevalónico. Esta reacción es irreversible, requiere de dos moléculas de NADPH, es el paso limitante de la vía y constituye su principal punto de regulación:



Etapas 2. Conversión de ácido mevalónico en unidades de isopreno activadas. La acción sucesiva de tres enzimas quinasas que utilizan como cofactor el ATP convierten al ácido mevalónico en 3-fosfo-5-pirofosfomevalónico; compuesto lábil que es descarboxilado y desfosforilado mediante la acción de la enzima pirofosfomevalónico descarboxilasa, que lo transforma en el primer isopreno activado, el 3-isopentenil pirofosfato:



La enzima isopentenil pirofosfato isomerasa, cataliza la isomerización del 3isopentenil pirofosfato a 3-3-dimetilalil pirofosfato y viceversa; ambos isómeros son claves en la síntesis de los isoprenos:

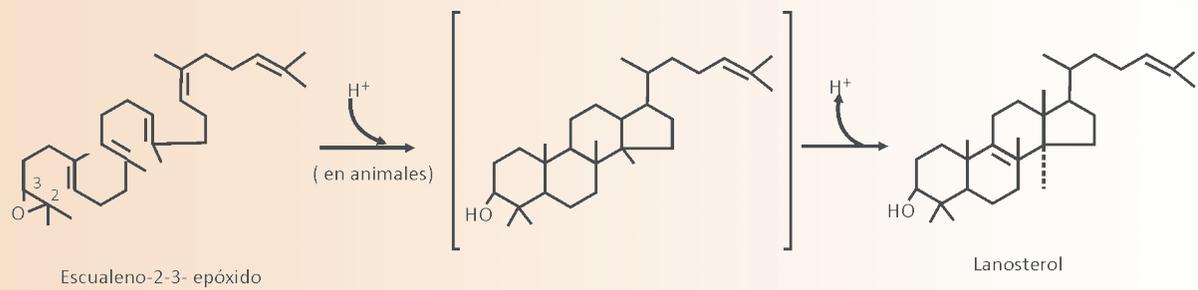


Etapa 3. Condensación de unidades de isopreno activadas, con formación de escualeno. La enzima prenil transferasa cataliza primero la condensación del isopentenil pirofosfato y el dimetilalil pirofosfato, cuyo producto es el geranilpirofosfato (C₁₀), y después la condensación del geranilpirofosfato con otra molécula de isopentenil pirofosfato forma el farnesil pirofosfato (C₁₅). En cada una de las reacciones se libera un pirofosfato.

Dos moléculas de farnesil pirofosfato son sustratos de la enzima escualeno sintasa, que cataliza su condensación con formación de escualeno (C₃₀), y se liberan dos moléculas de pirofosfato.

Etapa 4. Conversión de escualeno en lanosterol. La enzima escualeno monooxigenasa adiciona un átomo de oxígeno del O₂ al extremo de la cadena de escualeno y forma un epóxido; además requiere de un NADPH para reducir el otro átomo de oxígeno del O₂ a H₂O.

El epóxido de escualeno es sumamente reactivo, y en las células animales es ciclizado a lanosterol. La enzima escualenoepóxidolanosterol cicla convierte un terpeno, de estructura lineal, en esteroide:



La ciclización del escualeno forma los cuatro anillos del núcleo esteroide.

Etapa 5. Conversión de lanosterol en colesterol. La conversión de lanosterol en colesterol tiene lugar en las membranas del retículo endoplasmático liso e implica cambios en el núcleo esteroideo y en la cadena lateral, parece ser que, por dos rutas, puesto que tanto el desmosterol como el 7-deshidrocolesterol son convertidos en colesterol con altos rendimientos (Fig. 10.1).

Mecanismos moleculares en el control de la síntesis del colesterol

La regulación de la biosíntesis del colesterol ocurre por mecanismos diferentes en los tejidos hepáticos y extrahepáticos.

Regulación hepática

En el hígado el control de la síntesis del colesterol está regulada por cambios en la cantidad y la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima transmembranal del retículo endoplasmático liso, cuyo dominio citosólico es el catalítico y su dominio membranal es el sensor de las señales que desencadenan su degradación (Fig. 10.2).

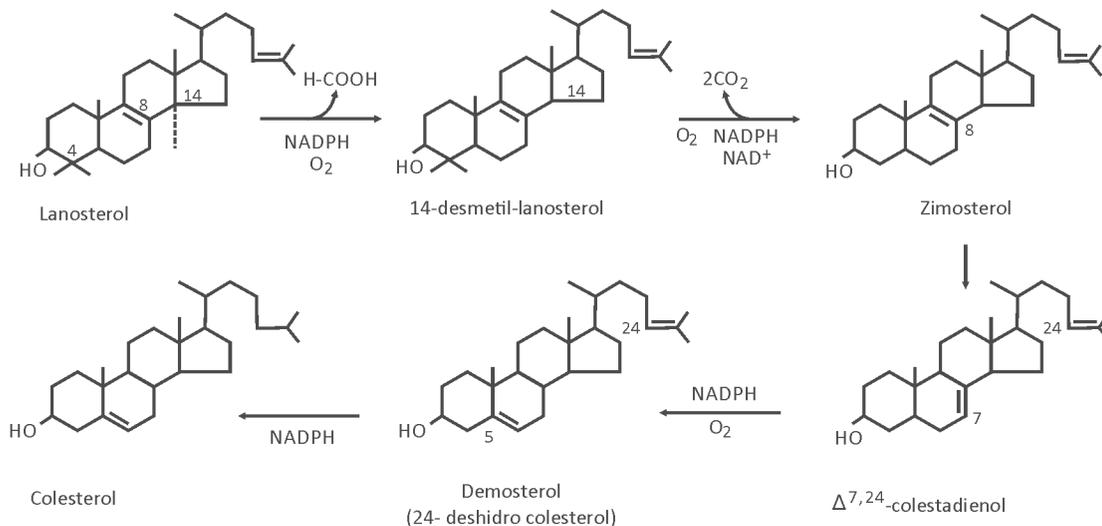


Fig. 10.1. Conversión de lanosterol en colesterol. Se produce la separación de tres grupos metílicos, uno del átomo del C₁₄ y 2 del C₄, así como la migración del doble enlace desde la posición 8,9 hasta la 5,6 y la saturación del doble enlace de la cadena lateral.

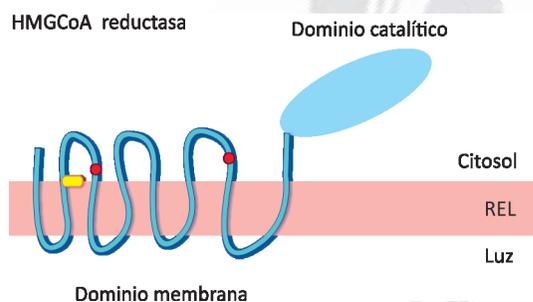


Fig. 10.2. HMG-CoA reductasa. El dominio membranal incluye la secuencia -tir-ile-tir-fen- localizada en la segunda hélice (rectángulo amarillo) y las lisinas 89 y 248 (círculo rojo). REL, retículo endoplasmático liso.

Proteínas del retículo endoplasmático liso relacionadas con la HMG-CoA reductasa. La proteína SREBP-2 (del inglés, sterol regulatory element binding protein) regula la transcripción de los genes relacionados con el metabolismo del colesterol, función que está sometida a un estricto control mediante interacciones proteínas-proteínas; entre las cuales la principal es SCAP (del inglés, SREBP cleavage-activating protein), proteína chaperona que posee un dominio transmembranal sensor de los niveles intracelulares de colesterol. Otras proteínas involucradas son las chaperonas Insigs-1 e Insigs-2 que inhiben el transporte de SREBP-2 desde el retículo endoplasmático liso al complejo de Golgi y la COPII que lo promueve, y la enzima gp-78, una E3-ubiquitín ligasa, involucrada en la degradación proteosómica de la HMG-CoA reductasa.

Regulación de la HMG-CoA reductasa mediada por Insig. La regulación de la reductasa mediada por Insig es controlada por tres clases de esteroides: colesterol, esteroides metilados y oxisteroides.

– Bajos niveles intracelulares de colesterol. Cuando disminuyen los niveles de colesterol, un cambio conformacional de SCAP provoca que una vesícula que contiene a SREBP-2-SCAP pase

desde las membranas del retículo endoplasmático liso al aparato de Golgi. Dos proteasas diferentes (S1P y S2P) actúan sucesivamente sobre SREBP-2 liberando su dominio amino terminal al citosol, que, por ser el factor de transcripción, migra al núcleo, se une a la secuencia SRE del promotor del gen de la HMG-CoA reductasa y activa su transcripción (Fig. 10.3).

– Altos niveles intracelulares de colesterol. La acumulación de esteroides en las membranas del retículo endoplasmático liso previene la activación proteolítica de SREBP-2 bloqueando la salida de SCAP-SREBP-2 del REL; la transcripción de los genes diana de SREBP-2 declina y la síntesis y entrada de colesterol se suprime (Fig. 10.4).

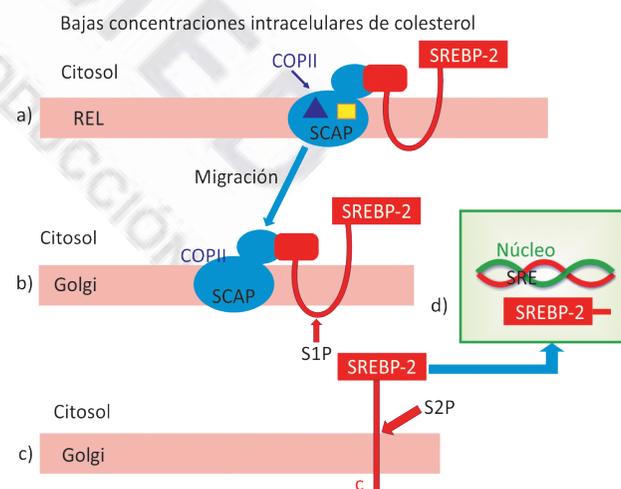


Fig. 10.3. Bajos concentraciones intracelulares de colesterol. a) La unión de las proteínas COPII a SCAP incorpora a SCAP-SREBP-2 a las vesículas que las transportan del retículo endoplasmático liso al complejo de Golgi. b) La acción de S1P independiza un fragmento de SREBP-2. c) La acción de S2P separa el factor de transcripción. d) La unión del factor de transcripción al promotor SRE activa la expresión de los genes relacionados con el metabolismo del colesterol.

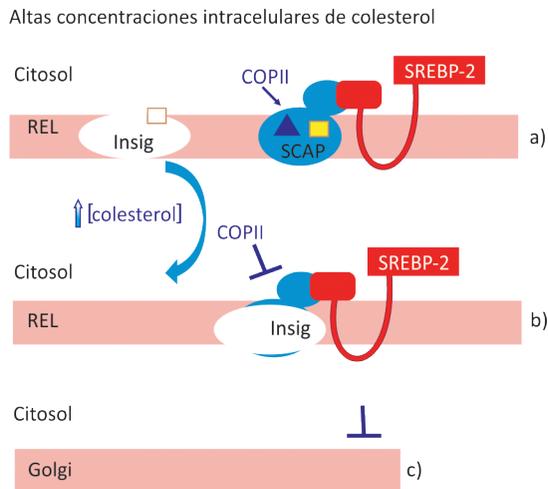


Fig. 10.4. Altas concentraciones intracelulares de colesterol.

- Insig no es degradada.
- Al unirse Insig a la secuencia -tir-ile-tir-fen- del dominio sensor de SCAP, el sitio de reconocimiento de COPII queda solapado y no se puede unir.
- El transporte de SCAP-SREBP-2 del retículo endoplasmático liso al complejo de Golgi está inhibido y también la transcripción de los genes relacionados con el metabolismo del colesterol.

Ubiquitinación de la HMG-CoA reductasa mediada por Insig. La ubiquitinación es obligatoria para la degradación de la HMG-CoA reductasa y manifiesta un absoluto requerimiento por la presencia de Insig. Se ha demostrado que la inhibición del funcionamiento del proteasoma bloquea el proceso, y provoca la acumulación de la reductasa ubiquitinada en las membranas del retículo endoplasmático liso (Fig. 10.5).

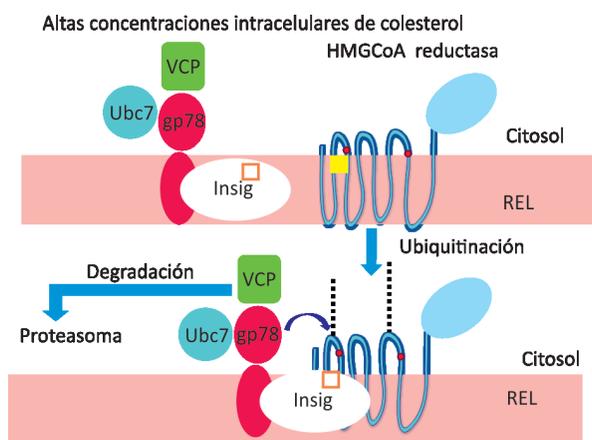


Fig. 10.5. Altas concentraciones intracelulares de colesterol.

- gp78 es una E3 ubiquitín ligasa que posee sitios de unión para Insig, para la proteína reguladora citosólica Ubc7 y para la ATPasa VCP. Para su ubiquitinación el dominio membranar de la HMG-CoA reductasa debe poseer la secuencia -tir-ile-tir-fen- (rectángulo amarillo) y las lisinas 89 y 248 (círculo rojo).
- Al unirse a la secuencia -tir-ile-tir-fen- de la HMG-CoA reductasa, la gp78 cataliza su ubiquitinación, lo que la etiqueta para poder ser degradada en los proteasomas.

La regulación de Insig-1 contrasta con el de la HMG-CoA reductasa. En células depletadas de esterol, gp78 cataliza la ubiquitinación de Insig-1 que es rápidamente degradada por los proteasomas. Cuando los esteroides provocan que la reductasa se una a Insig-1, la ubiquitinación es desviada hacia la reductasa y la enzima es rápidamente degradada. Sin embargo, cuando el déficit de esteroides causa que SCAP se una a Insig-1, gp78 es desplazada y no ubiquitiniza a Insig-1 estabilizando la proteína. Esta reacción explica por qué la reductasa es degradada cuando se une a Insig-1, mientras que la unión de SCAP a Insig-1 determina su permanencia en el retículo endoplasmático liso. Además, gp78 media la ubiquitinación y degradación de Insig-1 y proporciona un mecanismo denominado recientemente inhibición por retroalimentación convergente.

En células depletadas de esteroides, el complejo SCAP-SREBP-2 no reconoce a Insig-1, la cual es ubiquitinada y degradada. En esa situación el complejo SCAP-SREBP está libre de salir del retículo endoplasmático liso y ser translocado al aparato de Golgi, donde SREBP-2 es procesado y su forma activa migra al núcleo donde estimula la transcripción de los genes diana, incluyendo el gen Insig-1. El incremento en la transcripción del gen Insig-1 conlleva el incremento en la síntesis de la proteína Insig-1, pero la proteína es ubiquitinada y degradada hasta que los esteroides incrementen su nivel lo suficiente como para provocar su unión a SCAP. Así, la inhibición del procesamiento de SREBP-2 requiere la convergencia de la nueva Insig-1 sintetizada y los nuevos esteroides adquiridos (Fig. 10.6).

Regulación de la HMG-CoA reductasa por el lanosterol. En la etapa posterior a la síntesis del escualeno ocurre la demetilación del lanosterol, primer esteroide producido en la síntesis de colesterol, cuyo mecanismo de regulación es estimular la ubiquitinación y degradación de la HMG-CoA reductasa, ejerciendo así control sobre la etapa no esteroidea de la vía.

El lanosterol no es reconocido por SCAP, por lo cual su incremento no bloquea el procesamiento de SREBP-2 a través de SCAP. Esto permite que se mantenga la transcripción de los genes que codifican a las enzimas que catalizan las reacciones posteriores al lanosterol, el cual puede ser transformado a colesterol.

Disminución de la síntesis de colesterol durante la hipoxia. Existen estudios que demuestran que la hipoxia disminuye la síntesis de colesterol inhibiendo la demetilación del lanosterol y el 24,25-dihidrolanosterol, reacciones que consumen 9 de las 11 moléculas de dioxígeno que requiere esa vía, la cual causa la acumulación de ambos esteroides en las células y paralelamente la degradación de la reductasa, que además requiere la acción de HIF-1 α (del inglés, *oxygen-sensitive transcription factor*). El procesamiento de SREBP-2 permanece sin afectación.

Cuando las células están deprivadas de oxígeno, la proil-hidroxilación de HIF-1 α , que está catalizada por una familia de dioxigenasas que usa al 2-oxo-glutarato como cosustrato y exhibe estricta dependencia del oxígeno molecular, está inhibida, lo cual permite que HIF-1 α escape a la degradación y se acumule en altos niveles. La subunidad HIF-1 α se asocia con la subunidad constitutiva HIF-1 β (beta) y forma el factor heterotrimérico de transcripción HIF, el cual modula la expresión de más de 70 genes involucrados en las respuestas sistémicas y celulares a la privación de oxígeno.

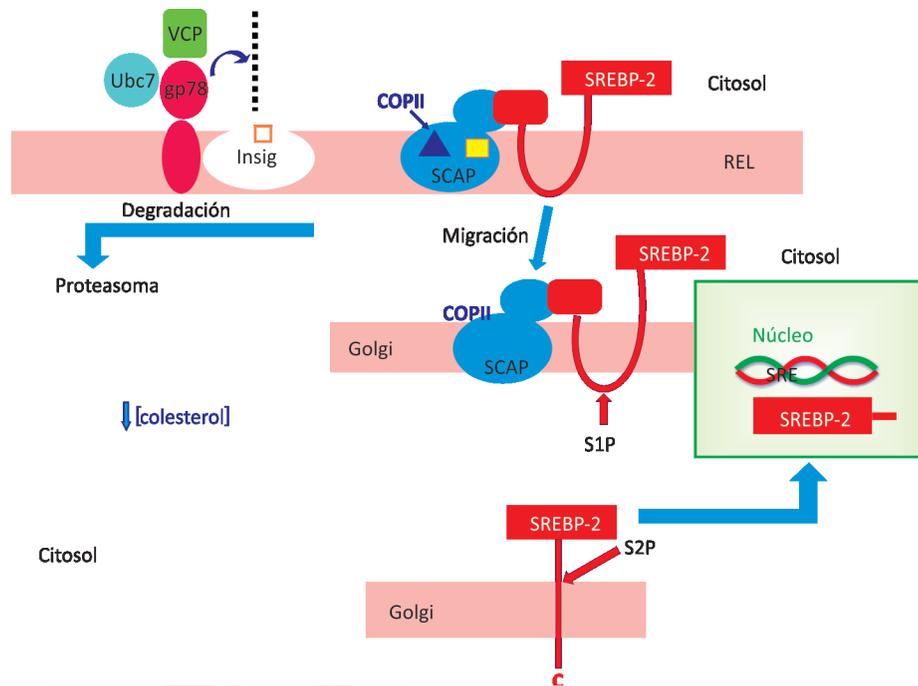


Fig. 10.6. Cuando existen bajas concentraciones intracelulares de colesterol, gp 78 cataliza la ubiquitinación de Insig-1, que es rápidamente degradada en los proteasomas.

Consideradas juntas, estas observaciones establecen una conexión entre la síntesis de colesterol y el nivel de oxígeno en las células animales. Estas vías metabólicas están unidas por dos acciones reguladoras:

1. La acumulación de lanosterol y 24,25-dihidrolanosterol inducida por la hipoxia.
2. HIF-1 α media la inducción de Insigs (Insig-1 e Insig-2).

La convergencia de estas señales genera una degradación rápida de la reductasa, que limita la síntesis de colesterol y ayuda a proteger contra el consumo del oxígeno celular en condiciones de hipoxia (Fig. 10.7).

Regulación genética por otras hormonas. Las hormonas tiroideas y los glucocorticoides inducen la síntesis de la HMG-CoA reductasa.

Control de la traducción del ARNm de la HMG-CoA reductasa. Se sabe que altos niveles intracelulares de metabolitos no esteroideos derivados del mevalonato, así como del colesterol, inhiben la velocidad de traducción del ARNm de la reductasa.

Control de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Las hormonas insulina y glucagón controlan su actividad a través del mecanismo de modulación covalente (Fig. 10.8). La insulina propicia que predomine la forma desfosforilada, más activa, y, por ende, el incremento en la síntesis de colesterol. Por el contrario, el glucagón desencadena una serie de fosforilaciones que traen finalmente que esta enzima predomine en forma fosforilada y, por lo tanto, en su forma menos activa, con lo que disminuye así la síntesis (véase el capítulo 15).

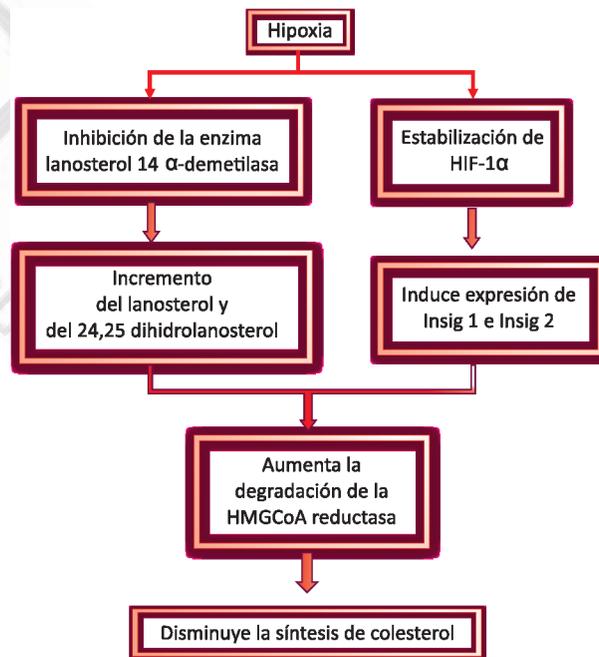


Fig. 10.7. La hipoxia disminuye la síntesis de colesterol. El incremento de los esteroides metilados y la acción de HIF-1 α desencadenan la degradación de la HMG-CoA reductasa. (HIF-1 α , factor de transcripción sensible al oxígeno).

También es regulada por modulación covalente por la AMPK (del inglés, AMP-activated protein kinase). Cuando los niveles de AMP están altos, se activa la AMPK que fosforila a la reductasa; disminuye así su actividad.

La HMG-CoA reductasa es una enzima aloestérica cuyos efectos negativos se supone que sean intermediarios de la vía de síntesis del colesterol, a partir del ácido mevalónico, derivados del colesterol u otros, aún no identificados (véase la figura 10.8).

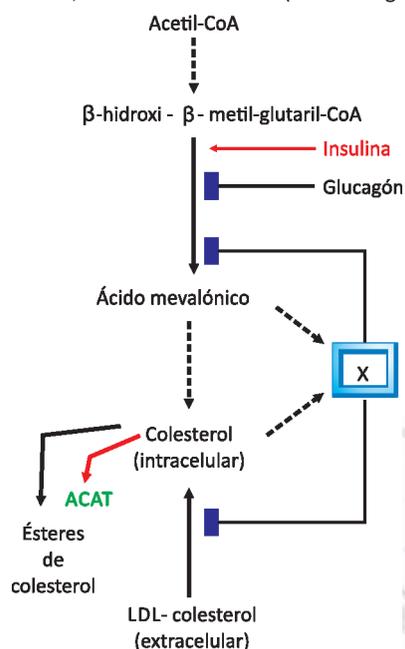
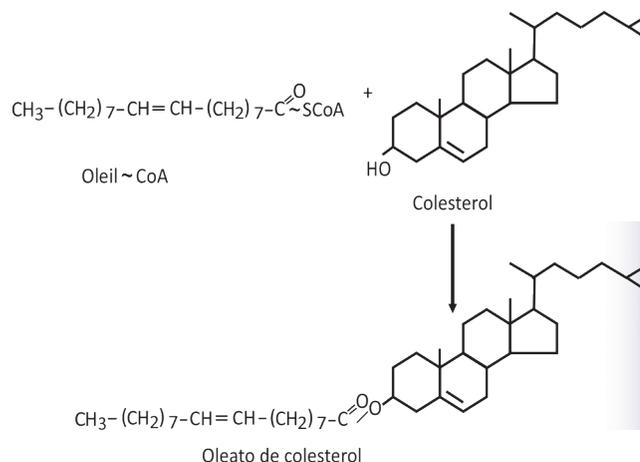


Fig. 10.8. Control de la HMG-CoA reductasa hepática. La insulina y el glucagón la activan e inhiben respectivamente por el mecanismo de modulación covalente. El control aloestérico lo ejerce X, que representa metabolitos intermediarios que se producen a partir de ácido mevalónico, del colesterol u otros. El colesterol activa a la acil-CoA: colesterol acil transferasa (ACAT).

Control de la síntesis de colesterol en los tejidos extrahepáticos

El receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) es una glicoproteína que fija a la apo B-100, por su extremo N-terminal, y se encuentra situado en una invaginación de la membrana plasmática denominada cavidad revestida, que se encuentra recubierta por su lado citosólico por una red formada por la proteína clatrina. A medida que el receptor es ocupado por la LDL, más crece la red de clatrina y los envuelve, hasta que se desprende de la membrana hacia el interior de la célula, como vesícula endocítica revestida (Fig. 10.9). Esta pierde la clatrina mediante un proceso catalizado por enzimas dependientes de ATP formándose la vesícula endocítica no revestida o endosoma, cuyo pH disminuye por la actividad de ATPasas tipo V, que se encuentran en su membrana y transportan H^+ hacia el interior del endosoma. Este ambiente ácido facilita la disociación entre el receptor y la LDL. El receptor es reciclado y vuelve a la membrana plasmática. El endosoma ya sin el receptor se une a los lisosomas primarios. Los diferentes componentes de las LDL son sustrato de las enzimas lisosomales, y liberan al citosol, entre otros productos, colesterol libre.

Regulación por la concentración de colesterol intracelular. El colesterol libre activa a la enzima acil-CoA: colesterol-acil transferasa (ACAT), que cataliza la transferencia de un ácido graso desde un acil-CoA hasta el grupo hidroxilo del colesterol con formación de un enlace éster, lo que permite que se almacene como éster de colesterol, principalmente como oleato de colesterol:



A su vez, el colesterol inhibe a la HMG-CoA reductasa y la transcripción de los genes que codifican para receptores de LDL.

Receptores de lipoproteínas de alta densidad. En los tejidos que no sintetizan esteroides, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) entran a la célula por un mecanismo semejante al de las LDL con la diferencia de que el receptor parece ser específico para apo A (Fig. 10.10 A). En los tejidos que sintetizan esteroides, el receptor es el SR-B1. A este receptor desembarcadero se unen las HDL con lo que se produce la entrada selectiva de ésteres de colesterol (Fig. 10.10 B). Posteriormente las HDL, que han disminuido su volumen por la pérdida de ésteres de colesterol, se separan del receptor. Los mecanismos de membrana que permiten esta entrada están por dilucidar. La proteína de transferencia de ésteres de colesterol efectúa el traspaso desde las HDL hacia VLDL, LDL, y en menos proporción a Q.

MicroARNs y lipoproteínas de alta densidad. Los resultados de investigaciones han demostrado que los microARN (miARNs) son reguladores claves del metabolismo.

Los microARNs (miARNs) tales como miR-375 y miR-223 son producidos en tejidos periféricos e incorporados dentro de las HDL. Esta incorporación es controlada por ABCA1 (del inglés, *cholesterol transporter ATP-binding cassette subfamily A member 1*) e inhibida por la esfingomielinasa neutral 2 (nSMase2; también conocida como SMPD3), la enzima cuya actividad es la que limita la síntesis de ceramida, lo que sugiere que determinados lípidos de la membrana plasmática como la esfingomielina y la ceramida están involucrados en el control de la incorporación de los miARNs dentro de las HDL.

Los miARNs asociados a las HDL pueden ser incorporados al hígado por un mecanismo dependiente de SRB1 (del inglés, *scavenger receptor class B member 1*, también conocido como SCARB1) y ejercer su acción sobre la expresión de un amplio rango de genes hepáticos.

Estudios recientes demuestran que miR-33a coopera con el factor de transcripción SREBP-2 para incrementar los niveles intracelulares de colesterol.

También se ha encontrado que miR-33a y miR-33b tienen una función crucial en la represión postranscripcional de ABCA1, que promueve la salida de colesterol libre desde dentro de la célula hacia la apolipoproteína A1 (APOA1), que es esencial para la formación de HDL.

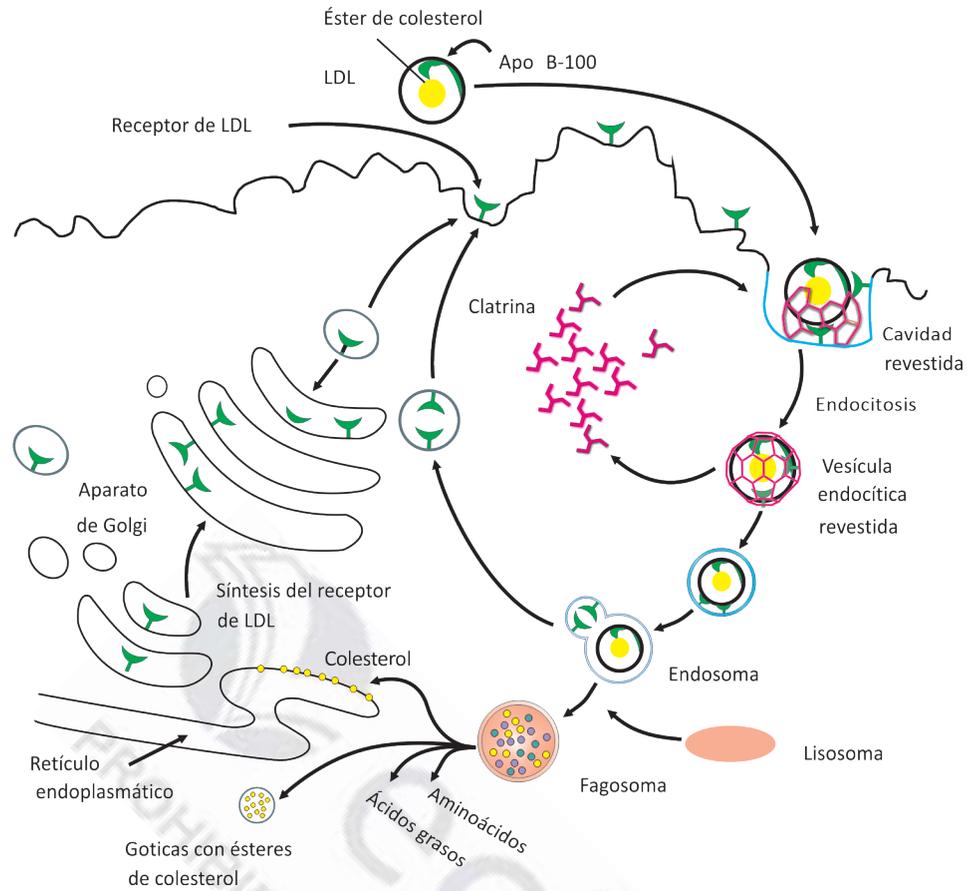


Fig. 10.9. Control de la síntesis de colesterol en tejidos extrahepáticos. La LDL se une a su receptor, situado en la cavidad revestida, que es endocitado, pierde la clatrina y se funde con los lisosomas. Las enzimas lisosomales degradan los componentes de la LDL, y se libera al medio intracelular, entre otros productos, el colesterol.

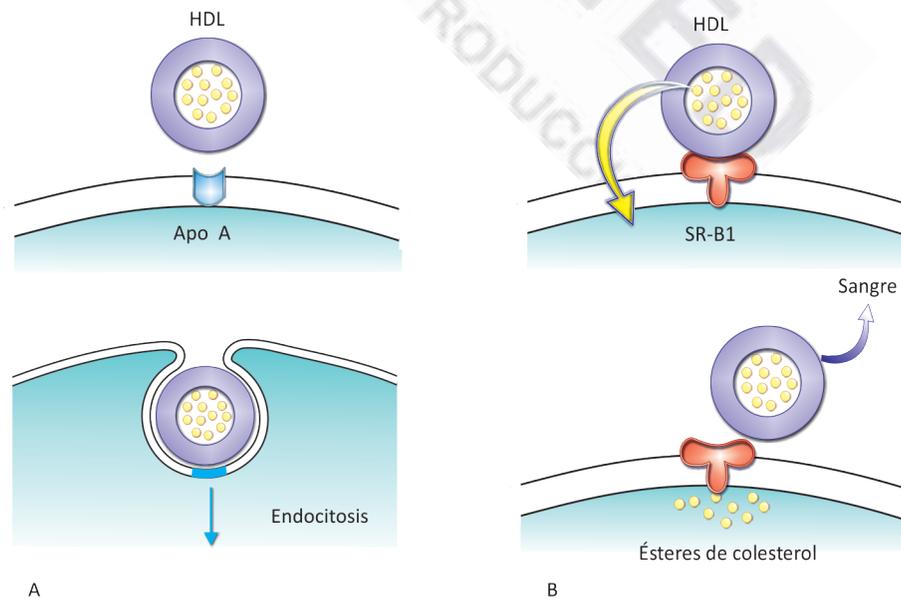


Fig. 10.10. Formas en que las células obtienen colesterol de las HDL. A) Los tejidos que no sintetizan otros lípidos esteroideos reconocen, probablemente, a las HDL, mediante el receptor de apo A y las endocitan. B) Los tejidos que sintetizan otros lípidos esteroideos, como el hígado, los ovarios, los testículos y las glándulas suprarrenales, poseen el receptor SR-B1. La HDL se une a él, y por un mecanismo de membrana aún desconocido, los ésteres de colesterol pasan al interior celular.

- Factores que influyen en el equilibrio hístico del colesterol.*
- A nivel hístico los procesos siguientes gobiernan el equilibrio del colesterol en las células. Se relacionan los factores especificando cuando es solo a nivel hepático (*) o cuando el hígado está excluido (**). Tienden a incrementar su concentración intracelular:
- Captación por los receptores de lipoproteínas que contienen colesterol, por ejemplo, de LDL.
 - Captación de lipoproteínas que contienen colesterol por una vía que no utiliza receptores. (**).
 - Captación de colesterol libre, a partir de lipoproteínas ricas en colesterol, para la membrana celular (**).
 - Síntesis de colesterol.
 - Captación de ésteres de colesterol desde las HDL.
 - Hidrólisis de ésteres de colesterol mediante la enzima colesterol esterasa.

- Tienden a reducir su concentración intracelular:
- Esterificación del colesterol por ACAT (acil-CoA: colesterol acil transferasa).
 - Utilización del colesterol para la síntesis de otros esteroides como hormonas o ácidos biliares en el hígado.
 - Efusión de colesterol de la membrana a las lipoproteínas pobres en colesterol, en particular las HDL₃ o a HDL naciente, promovida por LCAT (lecitín: colesterol acil transferasa) (**).

Destinos del colesterol

Una alternativa común a todas las células es su incorporación a la estructura de las membranas. El colesterol es el precursor del resto de los lípidos esteroides, y su destino va a depender de la especialización celular (Fig. 10.11). Para que el colesterol sea excretado del cuerpo, debe entrar al hígado y pasar a la bilis como colesterol o como sales biliares.

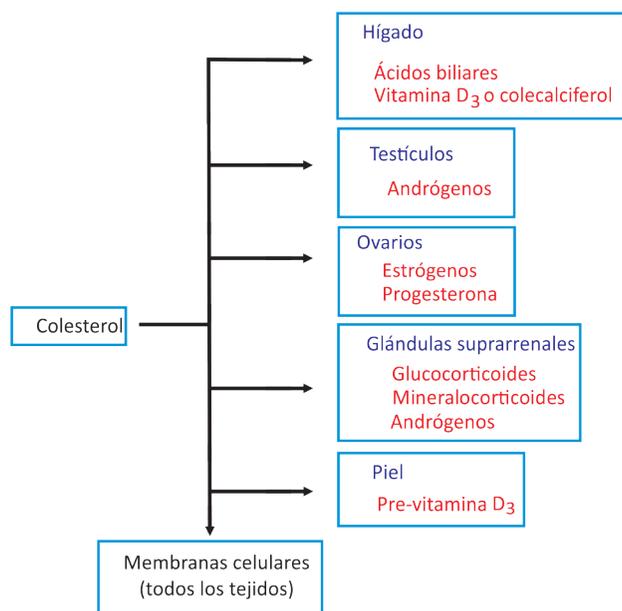
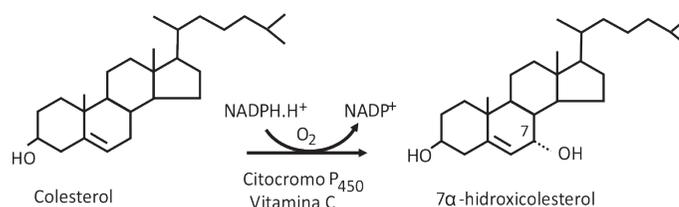


Fig. 10.11. Destinos del colesterol. El colesterol es utilizado como componente estructural de las membranas celulares y en la síntesis de los diferentes lípidos esteroides.

Síntesis de ácidos biliares. Los ácidos biliares y sus ésteres son relativamente hidrofílicos y se requieren en la digestión de los lípidos. La primera reacción de esta vía está catalizada por la 7-alfahidroxilasa (actualmente CYP7A1), enzima microsómica que introduce un grupo alfaOH en la posición 7 del colesterol convirtiéndolo en 7-alfahidroxicolesterol. Esta es la reacción limitante de la velocidad de la vía y requiere O₂, NADPH y citocromo P₄₅₀ además de vitamina C. La enzima es inhibida alostéricamente por las sales biliares, y activada por el colesterol. También es una enzima sujeta a modulación covalente, y su forma fosforilada es la activa. El control de la velocidad de la vía por disponibilidad de sustrato lo ejerce la HMG-CoA reductasa. La deficiencia en CYP7A1 se manifiesta con marcado incremento de colesterol y de LDL:



La nueva nomenclatura para designar a las enzimas citocromo P₄₅₀ es CYP.

Los ácidos, cólico y quenodesoxicólico se diferencian en que el primero tiene un grupo alfaOH extra en la posición 12. Sin contar esta diferencia, las dos vías comprenden reacciones de hidroxilación semejantes y el acortamiento de la cadena lateral (Fig. 10.12). Como la bilis contiene cantidades importantes de sodio y potasio y su pH es alcalino, están en realidad en forma de sales biliares. Una proporción de los ácidos biliares primarios que llegan al intestino pueden ser transformados en ácidos biliares secundarios: ácido desoxicólico del ácido cólico, y ácido litocólico del ácido quenodesoxicólico.

Los ácidos biliares primarios y secundarios son absorbidos entre 98-99 % casi exclusivamente en el íleon por medio de la circulación enterohepática, solo una pequeña cantidad, 500 mg/día, es eliminado por las heces fecales como coprosterol y colestanol.

Síntesis de hormonas esteroideas. La síntesis de las hormonas esteroides tienen en común la conversión de colesterol en pregnenolona (Fig. 10.13), para lo que se requiere el corte de la cadena lateral que se proyecta desde C-17 del anillo D del colesterol e implica la oxidación de los carbonos adyacentes.

La unión de la ACTH y de la LH a su respectivo receptor propicia el incremento del AMPc, evento involucrado en el proceso de pérdida de la cadena lateral del colesterol.

Todas las reacciones de hidroxilación y oxigenación en la biosíntesis de esteroides están catalizadas por una oxidasa de función mixta que utiliza NADPH, O₂ y citocromo P₄₅₀ mitocondrial.

Síntesis de la hormona calcitriol. La vía de síntesis de la hormona calcitriol (Fig. 10.14) tiene tres etapas fundamentales:

1. Conversión de colesterol en previtamina D₃, en la capa de Malpighi, en la epidermis.
2. Formación de 25 hidroxicolecalciferol o vitamina D₃ en el hígado.
3. Formación de 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol en el riñón.

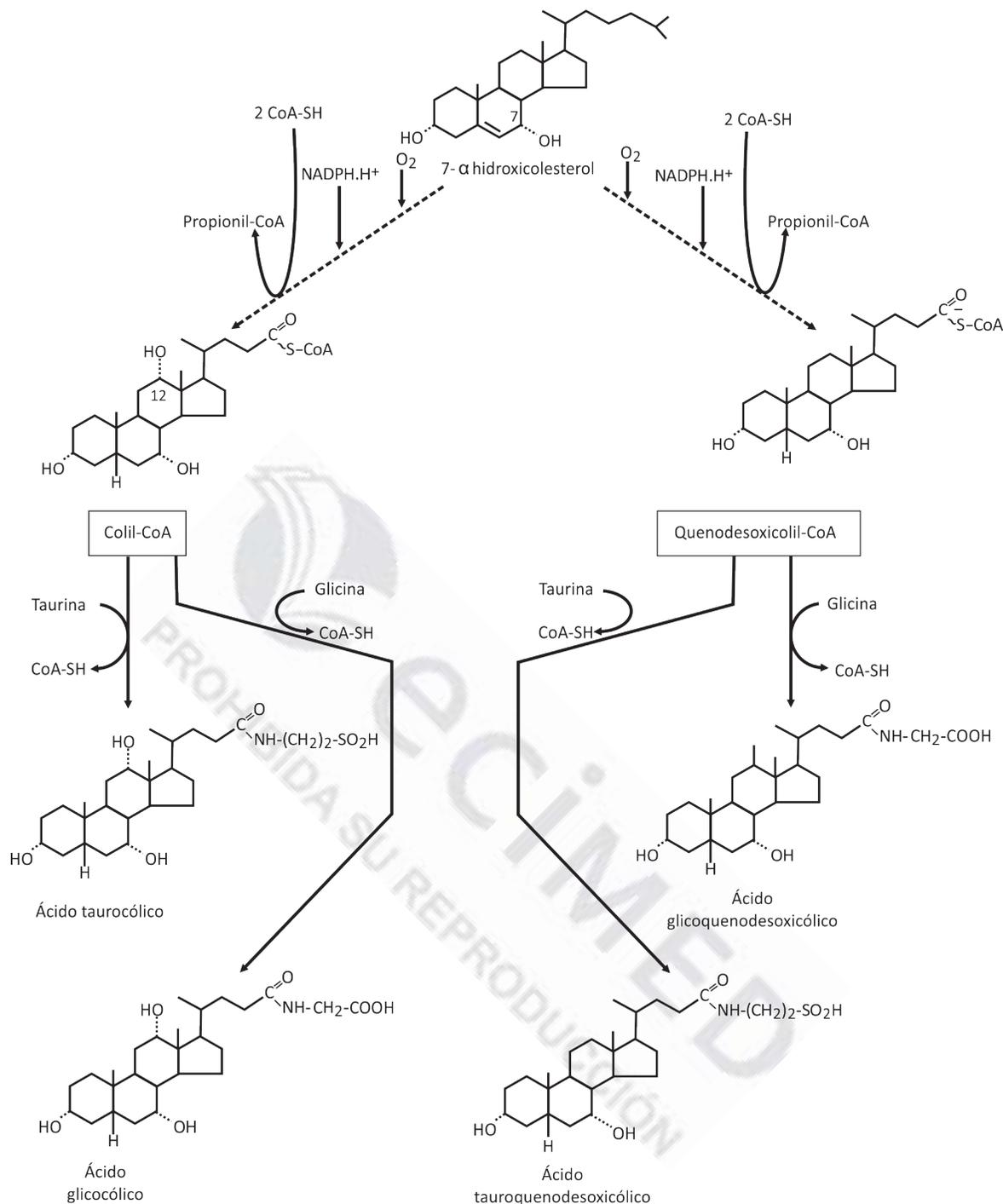


Fig. 10.12. Síntesis de los ácidos biliares. El 7- α -hidroxicolesterol es el precursor común a los ácidos biliares primarios.

Colesterol y aterosclerosis

La aterosclerosis es una afección multifactorial; son factores de riesgo la edad, el sexo, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y el sedentarismo. La aterosclerosis se caracteriza por depósitos de grasa y engrosamiento de la túnica íntima con rotura de la media, en las arterias mayores y medianas. Es una combinación variable de cambios en la íntima que incluye acumulación focal de moléculas (lípidos

complejos, proteínas y glúcidos), sangre con todos sus constituyentes y proliferación celular, acompañada por formación de tejido fibroso, calcificación y cambios asociados en la media con deposición significativa de lípidos en la pared arterial, lo que reduce la elasticidad de las arterias y contribuye a la oclusión. La célula endotelial funciona como un sensor, su superficie es capaz de detectar las alteraciones en el flujo sanguíneo y transmitir estas alteraciones al núcleo (Fig. 10.15).

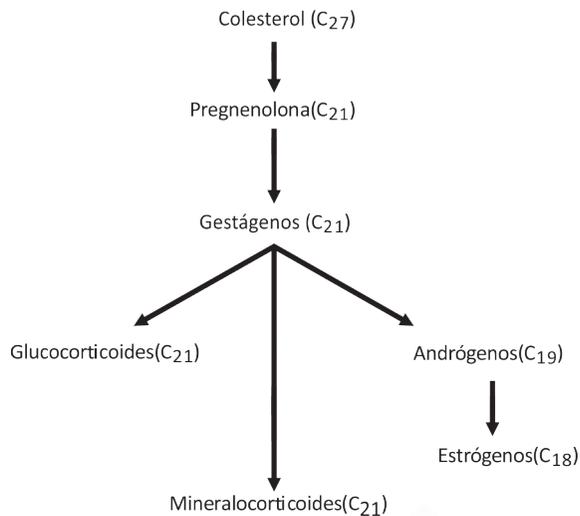


Fig. 10.13. Síntesis de las hormonas esteroides. La pregnenolona es el precursor común en la síntesis de las diferentes hormonas esteroides.

El monocito penetra hasta la íntima, donde es transformado en macrófago, el cual fagocita lípidos modificados. Dentro de los lisosomas secundarios de los macrófagos se forman capas trilaminares que impiden el intercambio hacia el centro, y el colesterol se cristaliza. Una vez formados los cristales de colesterol, estructura muy estable, desaparece la capa trilaminar, pero el macrófago ya se ha transformado irreversiblemente en célula espumosa, uno de los constituyentes primarios de la placa lipídica. Mientras tanto, células del músculo liso migran desde la media, su normal localización, hasta la íntima donde se dividen, producen colágeno y otras moléculas de la matriz, también se cargan de lípidos, por lo que contribuyen al volumen de la lesión. Las células inflamatorias activadas de los ateromas pueden inducir la apoptosis de las células musculares lisas –se libera así el calcio acumulado en su interior, lo que favorece la calcificación de la placa–, y aumentar el catabolismo de la matriz extracelular, lo que aumentaría la inestabilidad de la placa.

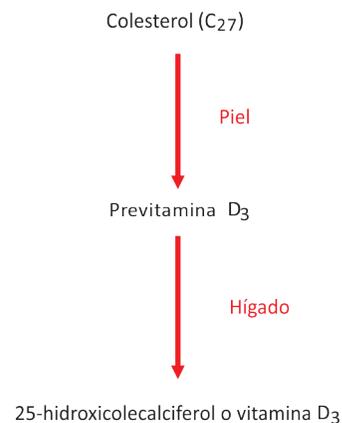


Fig. 10.14. Síntesis de la hormona calcitriol. En la capa de Malpighi, en la epidermis, se forma la previtamina D₃. Esta pasa por la sangre al hígado y en el retículo endoplasmático es convertida en vitamina D₃. Posteriormente, en las mitocondrias del túbulo contorneado proximal renal, es convertida en la hormona calcitriol.

Entre los principales factores moleculares se pueden encontrar los factores de crecimiento, los icosanoides, las citoquinas y el óxido nítrico (Fig. 10.16):

- Los factores de crecimiento son factores que atraen a las células y promueven la división celular.
- Los icosanoides estimulan la hidrólisis de los ésteres de colesterol, y producen colesterol libre.
- Las citoquinas tienen varios efectos metabólicos, incluida la expresión de factores que regulan la formación del coágulo sanguíneo.
- El óxido nítrico actúa dilatando los vasos sanguíneos.

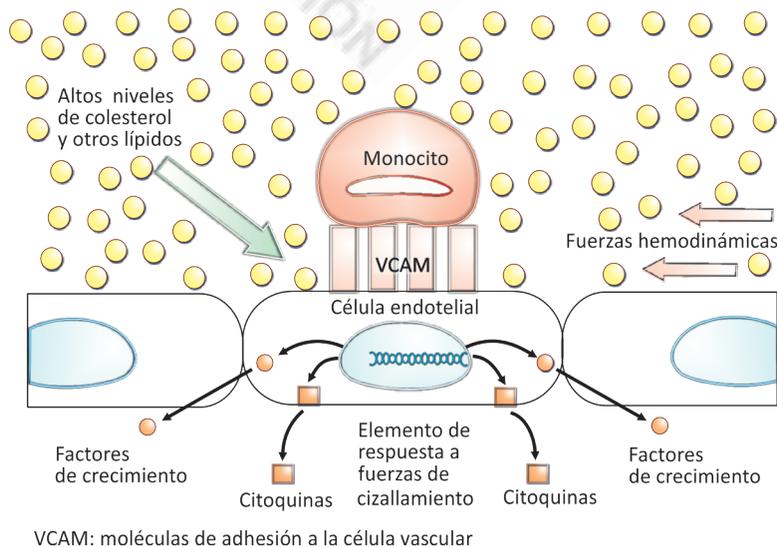
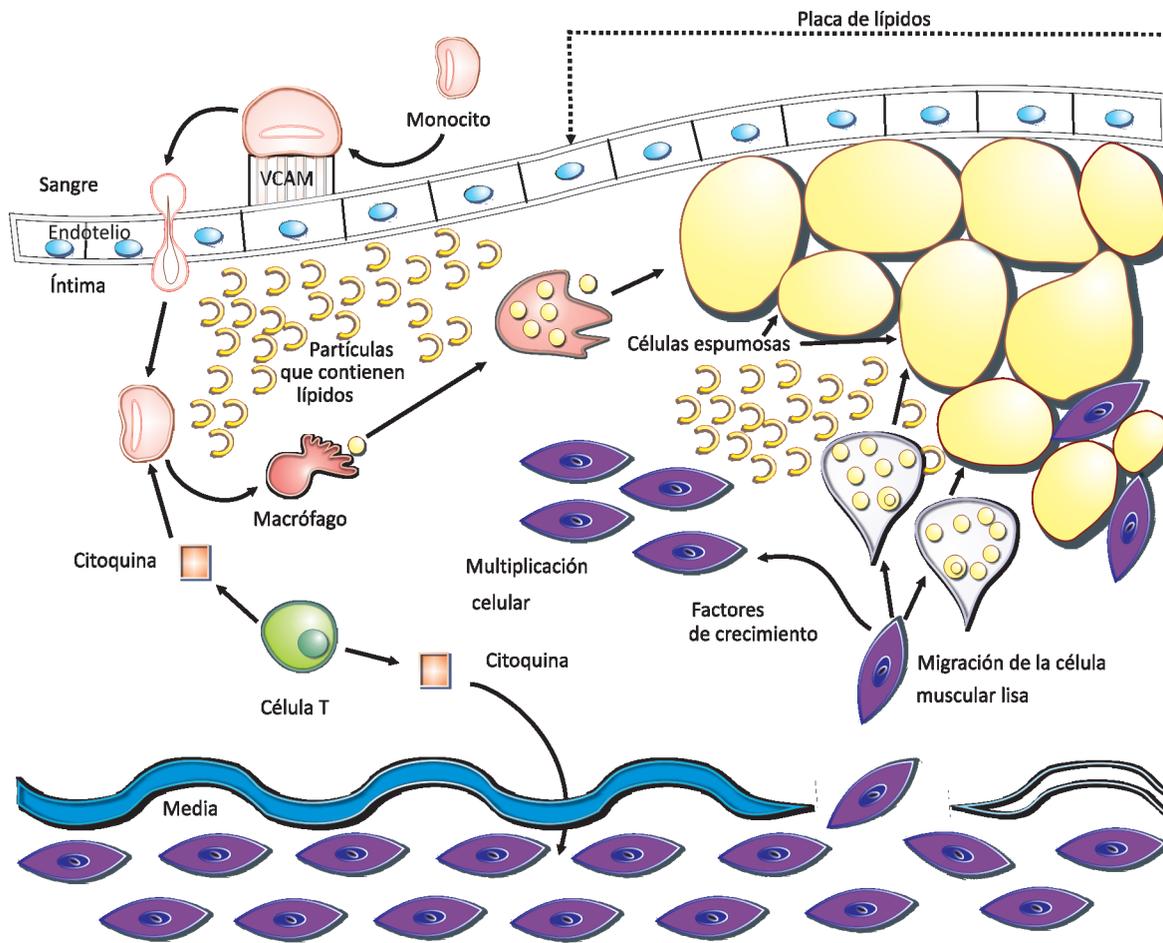


Fig. 10.15. Primeros eventos en la génesis de la aterosclerosis. El colesterol y otros lípidos sanguíneos inducen al gen VCAM de las células endoteliales, lo que promueve la síntesis de proteínas de adhesión a la célula vascular. Las fuerzas hemodinámicas de cizallamiento inducen la expresión de factores de crecimiento y citoquinas, que promueven el desarrollo de la aterosclerosis, modulando la actividad de los macrófagos y de las células musculares lisas.



VCAM: moléculas de adhesión a la célula vascular

Fig. 10.16. Algunos factores moleculares que intervienen en la génesis de la aterosclerosis. Los factores de crecimiento y las citoquinas producidas por los macrófagos, las células T y las células endoteliales influyen en la migración de las células del músculo liso, la proliferación, la síntesis de moléculas de la matriz y el secuestro de lípidos.

Las placas de aterosclerosis pueden permanecer estables, con una densa capa fibrosa y un escaso componente inflamatorio y lipídico. En este estadio, aunque pueden reducir la luz del vaso, generalmente no provocan una lesión aguda. Si una placa presenta una capa fibrosa fina, un gran núcleo lipídico y un proceso inflamatorio importante, entonces puede devenir inestable y su ruptura puede generar un trombo. La inflamación y el estrés oxidativo (EO) desempeñan una función importante en cada una de estas etapas.

Lipoproteínas de baja densidad oxidadas. La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) afecta los residuos de lisina de la ApoB100; el incremento de la carga negativa neta impide que sean reconocidas por el receptor ApoB100/E.

Las LDL oxidadas son reconocidas por el receptor barrendero ubicado en los macrófagos, las células endoteliales y las células del músculo liso. La expresión de este receptor, a diferencia del de las LDL, no está regulada por las concentraciones de colesterol intracelular. Las LDL oxidadas inducen la expresión de factores que pudieran atraer a los macrófagos al espacio subendotelial.

Activan las respuestas inflamatorias e inmunológicas y pueden alterar la producción de óxido nítrico.

Macrófagos y aterosclerosis. En los macrófagos han sido identificados tres tipos de transportadores de colesterol: ABCA1, ABCG1 y SR-B1. ABCG1 y SR-B1 los introducen a la HDL madura. ABCA12 regula el flujo de colesterol ABCA1-dependiente desde los macrófagos.

El incremento del flujo del colesterol desde los macrófagos hacia el hígado reduce efectivamente la formación de células espumosas derivadas de los macrófagos, su origen mayoritario, lo cual contribuye a la estabilidad de la placa.

Inhibiendo selectivamente la vía PI3K/Akt/mTOR se puede inducir autofagia, lo cual reduce la agregación de macrófagos en placas ateroscleróticas y contribuye a su estabilidad.

La lipofagia es un mecanismo de autofagia selectivo de las inclusiones lipídicas citoplasmática, en el cual es la lipasa ácida lisosomal la que hidroliza los ésteres de colesterol.

Receptores nucleares y aterosclerosis. La transcripción de los genes que codifican los transportadores ABCA1 y a ABCG1 está

regulada en respuesta a niveles celulares altos de colesterol por los receptores X hepáticos LXRs (del inglés, *liver X receptors*) los cuales son receptores nucleares activados por ligandos que funcionan como sensores de esteroides, por ejemplo, la activación de LXR por oxisteroides promueve el flujo de colesterol vía ABCA1 y ABCG1 y también tiene efectos antiinflamatorios.

En los macrófagos LXL se induce la expresión de IDOL (del inglés, *inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor*), el cual promueve la degradación mediada por proteasoma de LDLR (del inglés, *low-density lipoprotein receptor*) y disminuye la entrada de LDL a las células.

Lipoproteína(a). Además de la LDL, la lipoproteína (a) es importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

Los roedores ni tienen el gen para la lipoproteína (a) ni desarrollan aterosclerosis. Sin embargo, este gen de la apolipoproteína (a) humana al ser incluido en ratones transgénicos ha dado como resultado que son más proclives al desarrollo de la aterosclerosis.

La lipoproteína(a) se diferencia de una LDL en que presenta apo (a). Esta apoproteína (a) tiene en común con el plasminógeno su unión a la fibrina (Fig. 10.17), pero a diferencia de la plasmina no puede catalizar su ruptura.

Se ha comprobado, que la apo (a) puede competir con el plasminógeno, en su acceso a la fibrina, a los sitios de enlace sobre las superficies celulares y a los activadores del plasminógeno. Una sola de estas funciones es causa suficiente para romper el equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis. Aunque el efecto de competencia es muy pequeño debido a las concentraciones mayores del plasminógeno, basta que se prolongue el tiempo de fibrinólisis, para incidir lenta, pero inexorablemente en el desarrollo de una enfermedad que, como la aterosclerosis, demora años en producirse.

Por el seguimiento de salud de miles de personas se ha llegado a la conclusión de que el nivel elevado de lipoproteína (a) es uno de los factores predominantes de riesgo de infarto de miocardio. Una cantidad dada en sangre confiere un riesgo añadido equivalente al que confiere 10 veces esa misma cantidad de LDL.

Hiperhomocisteinemia. Se define como hiperhomocisteinemia el incremento de la homocisteína en la sangre por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$.

Actualmente se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular

aterosclerótica coronaria, cerebrovascular, o vascular periférica. Además, se han encontrado asociaciones de la hiperhomocisteinemia con los niveles de LDLc, el aumento de peso, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia por lo cual la mayoría de los expertos la consideran un factor acelerador de la aterogénesis, la enfermedad coronaria y las complicaciones cardiovasculares.

La homocisteína es un aminoácido que se forma del aminoácido esencial metionina. Intracelularmente, la homocisteína puede ser transulfurada a cisteína por una vía que posee dos reacciones dependientes de la vitamina B₆ o remetilada a metionina. En la mayoría de las células, la vía de remetilación depende tanto del ácido fólico como de la vitamina B₁₂.

Los defectos en esta área metabólica, cuyas causas son genética, nutricional, renal, infecciosa y medicamentosa, pueden generar hiperhomocisteinemia.

La homocisteína se relaciona con la enfermedad vascular aterosclerótica por sus efectos sobre el sistema monocito-macrófago, la agregación plaquetaria y la peroxidación.

Entre los agentes que disminuyen la hiperhomocisteinemia son muy importantes los nutricionales; como, por ejemplo, incluir en el consumo diario un diente de ajo crudo en ayunas; alimentos, como las frutas y los vegetales, ricos en ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂, y en pacientes con riesgo de enfermedad aterosclerótica enriquecer la dieta en caso necesario con estas vitaminas.

Existen estudios que señalan al ajo (*Allium sativum*) con propiedades antiateroscleróticas, particularmente por la alicina (dialcilsulfonato), que inhibe la oxidación de las LDL inducida por cobre e inhibe la degradación de las LDL y de la LDL oxidada en los macrófagos, por lo que puede inhibir la formación de células espumosas al inicio de la aterosclerosis. Además, la alicina se une a la homocisteína, y hace que disminuya la concentración sanguínea de esta última. Se debe determinar si presentan hiperhomocisteinemia los nefrópatas con dislipidemias y los diabéticos con evidencias de afectación renal.

Colesterol y enfermedad coronaria. El crecimiento de las placas de ateromas provoca la formación de coágulos que impiden el flujo sanguíneo. Si esto ocurre en una de las arterias coronarias, como son estrechas, pueden quedar ocluidas y producirse un infarto de miocardio. Para que esto no ocurra, el plasminógeno debe unirse a la fibrina, ser activado a plasmina y disolver la fibrina.

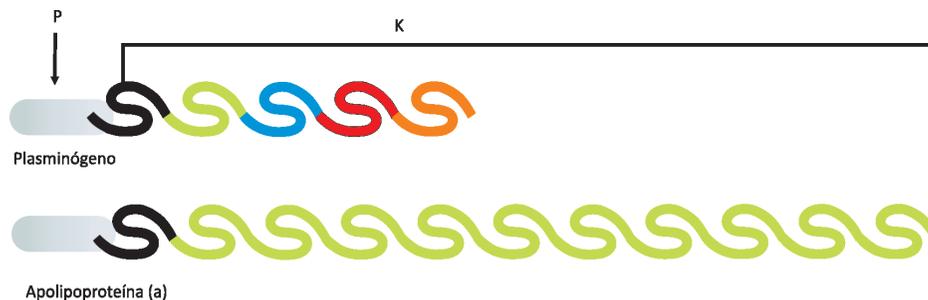


Fig. 10.17. Características estructurales de la apolipoproteína(a). La apo (a) posee el dominio de proteinasa (P) y dos dominios de kringles (K), en común con el plasminógeno, que posee cinco. Uno de los dominios kringles lo tiene repetido entre 10 y 40 veces.

Se ha encontrado que las HDL miARN difieren entre individuos normales y ateroscleróticos. Se requieren estudios para determinar cuándo los circulantes miARNs asociados a las HDL en pacientes con enfermedades cardíacas participan en el proceso de enfermedad o cuándo pueden constituir parte de una función protectora contra la aterosclerosis, atribuida a las HDL.

El tipo de HDL-miARN plasmática pudiera servir de novedoso marcador para detectar o monitorear la progresión de enfermedades cardiovasculares.

Existe una elevada incidencia de enfermedades coronarias en pacientes con elevados niveles de LDLc y colesterol total. Los niveles bajos de HDLc suelen estar asociados a elevados niveles de triacilglicéridos, obesidad, sedentarismo, tabaquismo o anomalías en el perfil de tolerancia a la glucosa. La disminución de los niveles de colesterol total y LDLc se obtiene en pacientes que cumplen con la dieta y cambian su estilo de vida según lo indicado; a veces es necesario adicionar el uso de hipolipemiantes. En general, una disminución de 100 mg en el colesterol de los alimentos causa una reducción aproximada de 0,13 mmol/L en el suero.

Se ha considerado que una reducción de un 1 % en las cifras de colesterol total puede conducir a un 2 % de reducción del riesgo coronario. Una vez controlados los niveles de LDLc, por cada 0,03 mmol/L de incremento de HDLc, se añade una reducción adicional de un 2 a un 3 % del riesgo coronario.

Estilo de vida

El estudio de Framingham demostró, a través de cinco años seguidos que el riesgo de padecer enfermedad coronaria era entre 3-5 veces superior (en dependencia de la edad y el sexo) en individuos con niveles de colesterol total igual o mayor de 7,8 mmol/L. En el hombre el colesterol plasmático total es de aproximadamente 5,2 mmol/L y se eleva con la edad. Alrededor de 1 g de colesterol es eliminado del cuerpo cada día.

En el caso de los pacientes hipercolesterolémicos, la dieta hipolipemiente es el pilar de la terapia, al cual se adiciona el control del peso, la realización de actividad física regular y la eliminación del tabaquismo.

Aspectos claves del metabolismo de los fosfátidos de glicerina

Los fosfátidos de glicerina, glicerosfosfolípidos o fosfoglicéridos, son lípidos anfipáticos que contienen en su estructura al ácido fosfátídico, el glicerosfosfolípido más simple. Por ejemplo, cuando un alcohol, como la colina, es esterificado al ácido fosfátídico, el producto es la fosfatidilcolina.

Los fosfoglicéridos son predominantes en las membranas celulares; son reserva de segundos mensajeros intracelulares y sirven de anclaje a algunas proteínas a las membranas. Los no

unidos a membranas sirven de componentes de los surfactantes pulmonares y de la bilis.

La fosfatidilcolina (PC) y la fosfatidiletanolamina (PE) son los fosfoglicéridos más abundantes en la mayoría de las células eucariotas. La ruta primaria de sus síntesis usa la colina y la etanolamina obtenidas de la dieta o del recambio de los fosfolípidos del organismo. La colina es esencial porque las cantidades de colina del organismo no cubren las necesidades.

El fosfatilinositol (PI) sirve de reservorio de ácido araquidónico en las membranas, lo que le permite participar en la transmisión de señales a través de las membranas celulares. La fosforilación del PI unido a la membrana produce fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2). Este compuesto es degradado por la fosfolipasa C en respuesta a la unión de una variedad de neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento a los receptores de membrana. Los productos de su degradación, inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol median la movilización de calcio intracelular y la activación de la proteína C, que actúan sinérgicamente al provocar respuestas celulares específicas (véase capítulo 15).

El fosfatilinositol (PI) sirve de anclaje a algunas proteínas a las membranas. Estas proteínas específicas pueden ser unidas al fosfatilinositol mediante enlace covalente a glúcidos (glicosilfosfatidilinositol o GPI). Esto permite que las proteínas unidas a GPI tengan movilidad lateral rápida en la superficie de la membrana plasmática.

La cardiolipina contiene dos ácidos fosfatídicos esterificados a través de sus grupos fosfatos con un glicerol. Ese es el único glicerosfosfolípido humano que es antigénico. Es un componente importante de la membrana interna mitocondrial.

Los plasmanógenos son glicerosfosfolípidos que tienen unidos un ácido graso por un enlace éter en vez de éster al carbono uno del glicerol. Los dos plasmanógenos cuantitativamente importantes son la fosfatidaletanolamina, abundante en el tejido nervioso, y la fosfatidilcolina, abundante en el músculo cardíaco.

El ácido fosfátídico es precursor tanto para la síntesis de los triacilglicéridos (capítulo 9) como para los fosfátidos de glicerina, por lo que es el nexo entre ambas vías.

Los fosfátidos de glicerina pueden ser sintetizados por dos vías. Una es a partir de la activación del ácido fosfátídico a CDP-diacilglicerol, al cual una sintasa específica le puede unir el alcohol dando como producto el fosfoglicérido correspondiente; por ejemplo, si el alcohol es el inositol, la fosfatidil-inositol sintasa catalizaría la formación del fosfatidil-inositol. La otra vía es a partir de diacilglicerol (DAG) y un CDP-alcohol, con formación del fosfoglicérido correspondiente; por ejemplo, DAG y CDP-colina formarían fosfatil-colina. En ambas vías es el CDP el que suministra el grupo fosfato del enlace fosfodiéster.

Los fosfoglicéridos son degradados por fosfolipasas, que se encuentran en todos los tejidos y en la luz duodenal cuando es vertida la secreción exocrina del páncreas.

Resumen

El colesterol se forma a partir de acetil-CoA en una serie compleja de reacciones a través de los intermediarios beta-hidroxi-beta-metilglutaril-CoA, mevalonato y dos isoprenos activados, el dimetilalil pirofosfato y el isopentenil pirofosfato. La condensación de unidades de isopreno produce el escualeno, que no es cíclico, y que posteriormente es ciclado y origina el sistema anular esteroide y una cadena lateral.

El colesterol y sus ésteres se transportan en la sangre en forma de lipoproteínas plasmáticas. La LDL, rica en colesterol y sus ésteres, es captada por endocitosis mediada por receptor donde la apoproteína B-100 de la LDL es reconocida por los receptores de LDL en la membrana plasmática. La lipoproteína de alta densidad (HDL) sirve para eliminar el colesterol de la sangre transportándolo a tejidos sintetizadores de esteroides, al hígado y a otras lipoproteínas.

Las hormonas esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales) se forman a partir del colesterol por una alteración de la cadena lateral y la introducción de átomos de oxígeno en el sistema anular esteroide. Además del colesterol existe una gran variedad de compuestos isoprenoides que se forman a partir del mevalonato mediante condensaciones de isopentenil pirofosfato y dimetilalil pirofosfato.

En el metabolismo de los esteroides se consideró la regulación de la hidroximetilglutarilCoA reductasa mediada por Insig, la cual es controlada por tres clases de esteroides: oxisteroides, colesterol y esteroides metilados, tales como el lanosterol y el 24,25-dihidrolanosterol. Los oxisteroides, que son derivados del colesterol, tienen una acción dual, ya que aceleran la degradación de la reductasa y bloquean el transporte de SCAP-SREBP2 desde el retículo endoplasmático liso hasta el aparato de Golgi mediante su unión directa a Insigs. El colesterol no regula directamente la estabilidad de la reductasa, pero se une a SCAP y propicia la unión de Insig, con lo que previene el escape de SCAP-SREBP2 desde el retículo endoplasmático liso. Por otro lado, el lanosterol acelera de forma selectiva la degradación de la reductasa sin tener ningún efecto en el transporte de SCAP-SREBP2 desde el retículo endoplasmático liso hasta el aparato de Golgi.

Las hormonas tiroideas y los glucocorticoides inducen la síntesis de la HMG-CoA reductasa; las hormonas insulina y glucagón controlan su actividad a través del mecanismo de modulación covalente, y es la forma activa la desfosforilada. Es una enzima aloestérica, cuyos inhibidores aún no identificados son derivados del ácido mevalónico y del colesterol.

En los tejidos extrahepáticos el control de su síntesis es el resultado del control que ejerce el colesterol libre intracelular que se origina fundamentalmente como consecuencia de la endocitosis mediada por el receptor de las LDL. Este colesterol libre es utilizado en la formación de las membranas celulares, puede ir a la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides o andró-

genos, en el caso de la corteza de las glándulas suprarrenales, o a la síntesis de estrógenos y progesterona, en el caso de los ovarios o de la placenta, y a la síntesis de andrógenos, en el caso de los testículos. En la piel se forma, la previtamina D₃, que finalmente dará lugar en los riñones a la hormona calcitriol. El colesterol libre activa a la ACAT, la que cataliza su esterificación y, por tanto, posibilita su almacenamiento; también regula la transcripción del receptor de LDL, y con ello controla la entrada de más colesterol portado por las LDL.

La redistribución del colesterol en el organismo es realizada por las HDL. Penetran por un mecanismo de endocitosis mediado por receptor en los tejidos que no sintetizan esteroides. En los tejidos que sintetizan esteroides como el hígado, los ovarios, los testículos y las suprarrenales, a través del receptor SR-B1 o desembarcadero, penetran los ésteres de colesterol. La proteína de transferencia de ésteres de colesterol efectúa el traspaso desde las HDL hacia VLDL, LDL, y en menos proporción hacia los quilomicrones.

En el tejido hepático da lugar al colesterol biliar, a los ácidos biliares y a los ésteres de colesterol, que formando parte de las sales biliares pasan al intestino. Los ácidos biliares primarios y secundarios son absorbidos entre el 98-99 % casi exclusivamente en el íleon a través de la circulación enterohepática. El resto se elimina por las heces fecales como coprosterol y colestanol.

Las concentraciones plasmáticas altas de colesterol pueden dar origen a la aterosclerosis y a las enfermedades coronarias. Las placas ateroscleróticas contienen tres componentes principales:

1. Células, incluidas las musculares lisas, los macrófagos y los linfocitos T.
2. Matriz extracelular, con colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.
3. Lípidos intracelulares y extracelulares.

La autofagia en los macrófagos contribuye a la inhibición de la formación de las células espumosas al reducir la ingestión de las LDL oxidadas; también inhibe la ruptura de la placa aterosclerótica y la disminuye, al inhibir la apoptosis y la inflamación, lo cual alivia la severidad de la aterosclerosis.

No se puede obviar que se ha encontrado que las HDL-miARN difieren entre individuos normales y ateroscleróticos, por lo cual el tipo de HDL-miARN plasmática pudiera servir de novedoso marcador para detectar o monitorear la progresión de enfermedades cardiovasculares.

No solo la hipercolesterolemia es un factor de riesgo, sino también la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, el sedentarismo, la obesidad, la diabetes y el alcoholismo. Por ello, es importante formar en el niño desde edades tempranas un estilo de vida que evite el poseer cualquiera de los factores de riesgo antes mencionados.

Los pacientes que ya presentan hipercolesterolemia deben cambiar su estilo de vida de forma tal que reduzcan los factores de riesgo coronario, por lo tanto, deben cumplir con la dieta hipocolesterolemizante, controlar el peso corporal, incrementar la actividad física, eliminar el tabaquismo y controlar el consumo de alcohol.

Los fosfátidos de glicerina, glicerofosfolípidos o fosfoglicéridos, son lípidos anfipáticos que contienen en su estructura al ácido fosfatídico, el glicerofosfolípido más simple. Los fosfoglicéridos son predominantes en las membranas celulares; son reserva de segundos mensajeros intracelulares y sirven de anclaje a algunas proteínas a las membranas. Los no unidos a membranas sirven de componentes de los surfactantes pulmonares y de la bilis.

La fosfatidilcolina (PC) y la fosfatidiletanolamina (PE) son los fosfoglicéridos más abundantes en la mayoría de las células eucariotas. La ruta primaria de sus síntesis usa la colina y la etanolamina obtenidas de la dieta o del recambio de los fosfolípidos del organismo. La colina es esencial porque las cantidades de colina del organismo no cubren las necesidades. Los fosfátidos de glicerina pueden ser sintetizados por dos vías: una utiliza como precursor activo al CDP-diacilglicerol y la otra al CDP-alcohol; en ambas vías es el CDP el que suministra el grupo fosfato del enlace fosfodiéster. Son degradados por fosfolipasas, que se encuentran en todos los tejidos y en la luz duodenal cuando es vertida la secreción exocrina del páncreas.

Ejercicios

1. Explique a nivel molecular las consecuencias que puede traer a un paciente el déficit de receptores de LDL.
2. Analice el efecto depurador y, por ende, protector de las HDL contra la aterosclerosis y el riesgo aterogénico de los niveles elevados de LDLc.
3. Justifique la importancia biológica del colesterol.
4. A un animal de experimentación se le suministró como parte de su dieta colesterol uniformemente marcado con carbono 14. Horas después se sacrificó al animal y se encontró colesterol marcado en el tejido hepático. Explique este resultado.
5. A un paciente se le detecta, mediante un lipidograma, niveles normales de LDL en la sangre y bajos de HDL. Explique, en este paciente, si posee o no tendencia a padecer de aterosclerosis.
6. Explique la regulación de la HMG-CoA reductasa mediada por Insig cuando los niveles intracelulares de colesterol están bajos.
7. Explique la regulación de la HMG-CoA reductasa mediada por Insig cuando los niveles intracelulares de colesterol están altos.
8. Demuestre el papel de los macrófagos en el desarrollo de la aterosclerosis.

9. Demuestre el papel de la lipoproteína(a) en el desarrollo de la aterosclerosis.
10. Fundamente la dependencia de la síntesis de los fosfátidos de glicerina de CTP.

Resumen de la sección

El carácter hidrófobo de la inmensa mayoría de los compuestos de los lípidos le confiere peculiaridades a sus procesos de digestión y absorción, que se tratan en el capítulo 8. En estos procesos, además de las enzimas hidrolíticas involucradas en su digestión, resulta necesaria la acción de otros agentes que permiten la formación de una emulsión estable en el jugo intestinal. Ello facilita la acción de dichas enzimas, especialmente de la lipasa pancreática, en la interfase agua-lípido, así como en la absorción intestinal de los productos de la digestión.

La característica de la poca solubilidad de los lípidos en medio acuoso también se pone de manifiesto en los mecanismos para su transporte en diferentes fluidos biológicos. Las lipoproteínas, estructuras supramoleculares de lípidos y proteínas, cumplen esa importante función. La estructura general de estas partículas, que se cubren en la periferia de lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre) y proteínas periféricas e integrales (apoproteínas) e incluyen en su núcleo central a los lípidos apolares, no anfipáticos como son los triacilgliceroles y los ésteres de colesterol, facilita el transporte de los lípidos en la sangre.

La posibilidad del organismo de almacenar energía en forma de triacilgliceroles en el tejido adiposo confiere una ventaja metabólica, ya que le permite disponer de dicha reserva energética en condiciones que el organismo lo requiera. La lipogénesis hepática y del tejido adiposo permite la formación de los triacilgliceroles cuando el organismo dispone de abundancia de sus precursores lipídicos y glucídicos. Es mediante el proceso de lipólisis que el ser humano es capaz de aprovechar la energía almacenada en el tejido adiposo y obtener energía metabólica a partir de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos contenidos en los triacilgliceroles. La limitación de la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados determina la condición de esencial de algunos ácidos grasos necesarios para el ser humano.

El desbalance entre la formación y utilización de los cuerpos cetónicos, compuestos producidos como derivados del metabolismo lipídico, provoca el cuadro de cetosis que puede complicarse con desequilibrio ácido-básico. La cetosis suele estar presente en la complicación de la diabetes mellitus o en la condición de un ayuno prolongado o con la ingestión de dietas ricas en lípidos y escasas en glúcidos.

El metabolismo del colesterol, de vital importancia, cuenta en su biosíntesis con un control amplio y variado; intracelular (hepático), con la participación de la HMG-CoA reductasa, enzima que presenta variados mecanismos de regulación y cuya regula-

ción extrahepática vinculada a receptores de las LDL, principales lipoproteínas transportadoras de este esteroles hacia los tejidos periféricos.

Tanto la ubicuidad del colesterol como lo complejo y dinámico de su metabolismo se relacionan con la aterosclerosis, afectación patológica universal.

El catabolismo de los glicoesfingolípidos es llevado a cabo por enzimas lisosomales, y el déficit de alguna de estas enzimas provoca enfermedades poco frecuentes pero severas.

Bibliografía

- Ahmadian, M., Duncan, R.E, Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., y H. Sook. (2007). Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future Lipidol.* 2(2), 229-237. DOI: 10.2217/17460875.2.2.229
- Altarejos, J. Y., y M. Montminy. (2011). CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 12, 141-151. DOI: 10.1038/nrm3072.
- Andrews, R.K., y M.C. Berndt. (2008). Platelet adhesion: A game of catch and release. *J Clin Invest.* 118:3009. [PMID: 18725992].
- Anghel S. I., y W. Wahli. (2007). Fat poetry: a kingdom for PPAR γ . *Cell Research.* 17:486-511. DOI: 10.1038/cr.2007.48.
- Blasi, C. (2008). The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 201,17-32.
- Breckenridge, D.G., M. Germain, J. P. Mathai, M. Nguyen, y G. C. Shore. (2003). Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene.* 22, 8608-18. DOI:10.1038/sj.onc.1207108.
- Calkin A. C. y P. Tontonoz. (2012). Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 13, 213-224. DOI: 10.1038/nrm3312.
- Chien, S. (2008). Effects of disturbed flow on endothelial cells. *Ann Biomed Eng.,* 36, 554. [PMID: 18172767].
- Conway, DE., Schwartz, MA. (2013). Flow-dependent cellular mechanotransduction in atherosclerosis. *J Cell Sci.*; 126(22), 5101-09.
- Crunk, A. E. (2013). The properties and regulation of the hepatic cytoplasmic lipid droplet. UMI 3606616 Dissertation Publishing. ProQuest
- Davi, G., y C. Patrono. (2007). Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 357:2482. [PMID: 18077812].
- DeBose-Boyd, R. A. (2008). Feedback regulation of cholesterol synthesis: sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Research.* 18, 609-21. DOI: 10.1038/cr.2008.61.
- DeGoma, E.M. y D. J. Rader. (2011). Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies. *Nature Reviews Cardiology.* 8, 266-277. DOI:10.1038/nrcardio.2010.200.
- Deng, S. (2012). Regulation of ketone body and coenzyme a metabolism in liver. UMI 3497596 Dissertation Publishing. ProQuest LLC. DOI: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734.
- Drew, B. G., Rye, K., Duffy, S.J. Barter, P., y B. A. Kingwel (2012). The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nature Reviews Endocrinology,* 8, 237-245. DOI: 10.1038/nrendo.2011.235.
- Duncan, R. E., M. Ahmadian, K. Jaworski, E. Sarkadi-Nagy, y H. Sook. (2007). Regulation of Lipolysis in Adipocytes. *Annu Rev Nutr.,* 27, 79-101.
- Eisenberg, Sh. (1991). Plasma lipoprotein. Structure, composition, classification and metabolism. In *Primary hyperlipoproteinemias.* Edit. Steiner and Shafrin. Mc. Graw Hill Inc. New York: 23-41.
- Erridge, C. (2008). The roles of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.,* 18, 52. [PMID: 18308195].
- Fernández Britto, JE. (1998). La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cubana Invest Biomed.* 17(2),112-27.
- Galkina E., Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27, 165-197.
- Gao, Y., Koppen, A., Rakhshandehroo, M., I. Tasdelen, S. F. van de Graaf, et al. (2013). Early adipogenesis is regulated through USP7-mediated ubiquitination of the histone acetyltransferase TIP60. *Nature Communications.* 4, Article number: 2656. DOI: 10.1038/ncomms3656
- Gökhan, S., Hotamisligil, GS. y Bernlohr, D. A. (2015). Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Endocrinology.* 11, 592-605. DOI:10.1038/nrendo.2015.122.
- Graham Cotter, D. (2015). Ketone Body Metabolism Preserves Hepatic Function during Adaptation to Birth and in Overnutrition. UMI 3684816 Dissertation Publishing. ProQuest LLC.
- Grahame, D., Ross, F. A., y S. A. Hawley. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 13, 251-262. DOI: 10.1038/nrm331.
- Greenberg, A. S., F. B Kraemer, K. G. Soni, M. P. Jedrychowski, Q. Yan, et al. (2011). Lipid droplet meets a mitochondrial protein to regulate adipocyte lipolysis. *The EMBO Journal.* 30 (21), 4337-39. DOI: 10.1038/emboj.2011.371.
- Havel, J.R. (1987). Origin, metabolic fate and metabolic function of plasma lipoprotein. In *Endocrinology and Metabolism.* Vol. 3. Edit Olefky J. Churchill Livingstone. New York: 117-141.
- Hermansson, A., Ketelhuth DFJ., Strodthoff D., Wurm M., Hansson EM., Nicoletti A. et al (2010). Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis. *J Exp Med;* 207(5), 1081-93.
- Hilton, C., Neville, M. J, y Karpe, F. (2013). MicroRNAs in adipose tissue: their role in adipogenesis and obesity. *International Journal of Obesity.* 37, 325-32. DOI:10.1038/ijo.2012.59.
- Ikonen, E. (2008). Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 9, 125-138. DOI: 10.1038/nrm2336.
- Jiang, W. and Song BL. (2014). Ubiquitin ligases in cholesterol metabolism. *Diabetes metab.;* 38, 171-180.

- Jiao, Y., Y. Lu, y X. Li. (2015). Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 36, 44-50. DOI: 10.1038/aps.2014.116.
- Jo, Y. and Debose-Boyd RA. (2010). Control of cholesterol synthesis through regulated ERA associated degradation of HMG CoA reductase. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*; 45 (3), 185-198.
- Jump, DB, Tripathy, S. and Depner, CM. (2013). Fatty acids regulation transcription factors in the liver. *Annu. Rev. Nutr.*; 33, 249-269.
- Keuper, M., I. Wernstedt, P. E. Scherer, M. A. Westhoff, P. Möller, et al. (2013). TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) regulates adipocyte metabolism by caspase-mediated cleavage of PPAR gamma. *Cell Death and Disease*. 4, e474. DOI:10.1038/cddis.2012.212.
- Knoll, M., H. F. Lodish, y L. Sun. (2015). Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nature Reviews Endocrinology*. 11, 151-160. DOI:10.1038/nrendo.2014.229.
- Kraerner, F.B., Khor, V.K., Shen, WJ. and Azhar, S. (2013). Cholesterol ester droplets and steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 371, 15-19.
- Lafontan, M. (2008). Advances in adipose tissue metabolism. *International Journal of Obesity*. 32, S39-S51. DOI:10.1038/ijo.2008.237.
- Laurencikiene, J., y M. Rydén. (2012). Liver X receptors and fat cell metabolism. *International Journal of Obesity*. 36, 1494-1502. DOI:10.1038/ijo.2012.21.
- Libby, P., P. M. Ridker, y A. Maseri. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 105:1135. [PMID: 11877368].
- Lidell, M. E., y S. Enerbäck. (2010). Brown adipose tissue-a new role in humans? *Nature Reviews Endocrinology*. 6, 319-325. DOI:10.1038/nrendo.2010.64
- Liu, K., y M. J. Czaj. (2013). Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell Death and Differentiation*. 20, 3-11. DOI:10.1038/cdd.2012.63.
- Lubos, E., D. E. Handy, y J. Loscalzo. (2008). Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci*. 13, 5323. [PMID: 18508590].
- Miller, N.E. (1993). Reverse cholesterol transport. In New Horizons in coronary artery disease. Edit. Born and Schwartz. *Current Science*. London: 8.1-8.9.
- Miller, Y.I., S. H. Choi, P. Wiesner, L. Fang L, R. Harkewicz R, et al. (2011). Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res.*, 108, 235-48.
- Mineo, C., H. Deguchi, J. H. Griffin, y P. W. Shaul. (2006). Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 98, 1352. [PMID: 16763172].
- Moore, K. J., F. J. Sheedy, y E. A. Fisher. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*. 13,709-721. DOI: 10.1038/nri3520.
- Navab, M., S. T. Reddy, B. J. Van Lenten, y A. M. Fogelman. (2011). HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nature Reviews Cardiology*. 8, 222-232. DOI:10.1038/nrcardio.2010.222.
- Newman, JC. and Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends. Endocrinol. Metabol.* 25(1), 42-52.
- Novikova, D. S., Garabadzhiu, AV., Melino, G., Barlev, NA., y Tribulovich, V.G. (2015). AMP-Activated Protein Kinase: Structure, Function, and Role in Pathological Processes. *Biochemistry (Moscow)*. 80 (2), 127-144.
- Olimpo, C. (2010). Obesidad y síndrome metabólico. *Acta Med Colomb.* 30 (3).
- Pal, M., Febbraio, MA. y Whitham, M. (2014). From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology and Cell Biology*. 92, 331-39. DOI:10.1038/icb.2014.16.
- Parthasarathy, S., Litvinov, D., Selvarajan K., Garelnabi M. (2008). Lipid peroxidation and decomposition-Conflicting roles in plaque vulnerability and stability. *Biochim Biophys Acta.*; 1781(5), 221-231.
- Peirce, V., Carobbio, S., y Vidal-Puig, A. (2014). The different shades of fat Journal name: *Nature*. Volume: 510, 76-83. DOI: 10.1038/nature13477.
- Pirillo, A., Norata, GD., Catapano, AL. (2013). LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis Mediators Inflamm. 152786.
- Proença, A. R. G., Sertié, R.A.L, Oliveira, A.C., Campaã, A.B., Caminhotto, R.O. et al. (2014). New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res*. 47 (3). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20132911>.
- Rottiers, V., y Näär, A. M. (2012). MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 13, 239-250. DOI: 10.1038/nrm3313.
- Schönfeld, P., y Reiser, G. (2013). Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 33, 1493-99. DOI:10.1038/jcbfm.2013.128.
- Shah, P. K. (2007). Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol*. 18, 492. [PMID: 17885418].
- Shalhoub, J., Falck-Hansen, M. A., Davies, A. H., y Monaco, C. (2011). Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis. *J Inflamm*. 8(1), 9. Available from: <http://www.journal-inflammation.com/content/8/1/9>.
- Shao, B., B. Han, Y. Zeng, D. Su y C. Liu (2016). The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis. *Acta Pharmacologica Sinica.*, advance online publication. DOI: 10.1038/aps.2015.87.
- Smith, C. E. y Ordovás, J. M. (2012). Update on perilipin polymorphisms and obesity. *Nutrition Reviews*. 70 (10), 611-21. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00515.x.
- Tabas, I., Williams, K. J., y Borén, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation*. 116, 1832-44.
- Tall, G. (2012). An overview on reverse cholesterol transport. In Atherosclerosis X, International Congress Series 1066. Edits Wood-

- ford, Davignon, Sniderman. Walther TC and Farese RV Jr. Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu. Rev. Biochem.*; 81, 687-714.
- _____ (1995). An overview on reverse cholesterol transport. In *Atherosclerosis X*, International Congress Series 1066. Edits Woodford, Davignon, Sniderman. Amsterdam: 725-26.
- Tall, A. R., y L. Yvan-Charvet. (2015). Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 15, 104–116. DOI: 10.1038/nri3793.
- Thiam, A. R., Farese Jr, R. V., y Walther, T. C. (2013). The biophysics and cell biology of lipid droplets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 14, 775–786. DOI: 10.1038/nrm3699.
- Verhoef, Petra. (1996). Homocysteine, B-vitamins and Cardiovascular Disease: epidemiologic evidence. Thesis Landbouw Universiteit Wageningen. Supported by a grant from the Netherlands Organization for Scientific Research (NOW).
- Wang, Y. (2010). PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Research*. 20,124-37. DOI: 10.1038/cr.2010.13.
- Walther, TC. and Farese, RV Jr. (2012). Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu. Rev. Biochem.*; 81, 687-714.
- Wikstrom, M., Morgan, J.E., Verkhovsky, MI. (1998). On the mechanism of proton translocation by respiratory enzyme. *J Bioenerg Biomembr*. Feb; 30 (1), 139-45.
- Yamamoto, T., Sakai J. (1995). The VLDL receptor and related molecules: role and function in Atherosclerosis X. *Excerpta Medica International Congress Series 1066*, Edit Woodford, Dugnon Smiderman. Amsterdam: 457-60.
- Yasmeen, R. (2012). The role of pyruvate dehydrogenase kinase in glucose and ketone body metabolism. UMI 3527781Dissertations Publishing. ProQuest LLC.



Sección IV

Metabolismo de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular

Capítulo 11. Incorporación de los aminoácidos provenientes de la dieta y del catabolismo celular

Capítulo 12. Metabolismo general de los aminoácidos

Capítulo 13. Eliminación del amoníaco. Consideraciones generales sobre el metabolismo de otros compuestos nitrogenados no proteicos

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Introducción a la sección

El ser humano no puede incorporar a su metabolismo el nitrógeno inorgánico; este elemento debe ser obtenido formando parte de compuestos orgánicos. Los aminoácidos aportados por las proteínas de la dieta constituyen la fuente principal del nitrógeno metabólicamente útil. El capítulo 11, primero de esta sección, se dedica a la incorporación de los aminoácidos de la dieta y también a su aporte por el catabolismo tisular.

Las reacciones generales de los aminoácidos mediante las cuales estos compuestos realizan la mayoría de sus transformaciones metabólicas comunes son el objetivo del capítulo 12. El ser humano no puede sintetizar todos los aminoácidos que requiere, por lo que aquellos que no puede sintetizar (aminoácidos esenciales) deberán ser ingeridos en la dieta. La síntesis de los aminoácidos no esenciales, así como su catabolismo, se tratan también en este capítulo.

Durante el catabolismo de los aminoácidos ocurre la separación del grupo amino de estos compuestos; tanto las reacciones de desaminación como las de transdesaminación generan amoníaco. El amoníaco es una sustancia tóxica para el sistema nervioso central y debe ser eliminado. El mecanismo principal de eliminación de esta sustancia es su conversión hepática en urea y su ulterior excreción renal. En el capítulo 13 se explica este mecanismo y se discuten las consecuencias de las alteraciones de este proceso.



Capítulo 11

Incorporación de los aminoácidos provenientes de la dieta y del catabolismo celular

En el organismo humano existen diferentes sistemas proteolíticos que degradan a las proteínas y liberan aminoácidos libres. Uno de estos sistemas proteolíticos funciona en el sistema digestivo durante el proceso de digestión de las proteínas que forman parte de los alimentos que se ingieren con la dieta habitual del hombre; los otros sistemas funcionan en el interior de todas las células del organismo y en diferentes compartimientos celulares. El conjunto de estos sistemas será descrito a continuación.

Digestión de las proteínas de la dieta. Sistema de proteasas digestivas

Los aminoácidos se encuentran en los alimentos de origen animal y vegetal formando parte de la composición de los péptidos y las proteínas y, en muy bajas concentraciones, en forma libre.

La digestión química de los nutrientes es llevada a cabo por enzimas, como ya se ha descrito en capítulos precedentes. Para las proteínas el proceso de digestión química comienza en el estómago y continúa y finaliza en la primera parte del intestino delgado, como ocurre para casi todos los nutrientes. Diversas enzimas proteolíticas degradan a las proteínas y péptidos y son sintetizadas en órganos del tubo digestivo o en una glándula anexa a este, el páncreas exocrino.

Las enzimas que degradan a las proteínas reciben el nombre de proteasas. Por su mecanismo de acción se clasifican como hidrolasas y de acuerdo con la posición que ocupen los enlaces peptídicos que ellas rompen en la cadena polipeptídica se nombran proteinasas o endopeptidasas y peptidasas. En el primer caso los enlaces peptídicos están localizados en el interior de la cadena y, en el segundo, en los extremos amino y carboxilo terminal o muy cercanos a ellos. Las peptidasas se subclasifican a su vez en aminopeptidasas y carboxipeptidasas. En la tabla 11.1 se resumen algunas características de estos dos grupos de enzimas y se ejemplifican.

Algunas enzimas proteolíticas son sintetizadas como zimógenos, se segregan como precursores de mayor peso molecular en forma inactiva y en la luz del tracto gastrointestinal son transformadas a sus formas activas por proteólisis parcial en la cual participan las propias formas activas de algunas de ellas.

La acción combinada de proteinasas y peptidasas sobre las proteínas de la dieta produce una mezcla de aminoácidos libres y de oligopéptidos con franco predominio de los primeros.

Las glándulas gástricas secretan al pepsinógeno, precursor inactivo de la pepsina, la primera proteasa en actuar en el proceso de digestión proteica. La propia pepsina activa al pepsinógeno por proteólisis parcial.

En el duodeno continúa el proceso de digestión proteica. Hacia la luz de este segmento de intestino delgado se secretan, desde el páncreas exocrino, cuatro enzimas proteolíticas como precursores inactivos: tripsinógeno, quimotripsinógeno y procarboxipeptidasas A y B. El tripsinógeno se transforma en la enzima activa, la tripsina por acción catalítica de la enteropeptidasa, la cual es segregada por células del intestino. La propia tripsina cataliza la activación de más cantidad de tripsinógeno además de quimotripsinógeno, procarboxipeptidasas y proelastasa.

La acción conjunta de la pepsina, la tripsina y la quimotripsina aumenta la eficiencia del proceso de digestión química de las proteínas por las diferencias en la especificidad de los aminoácidos que ellas son capaces de reconocer. A medida que progresa la digestión se obtienen péptidos con menor peso molecular, que se convierten en sustratos de las carboxipeptidasas y aminopeptidasas, enzimas que hidrolizan enlaces peptídicos desde los extremos carboxilo y amino terminal de los pequeños péptidos, respectivamente.

La mayoría de los aminoácidos obtenidos como producto de la digestión de las proteínas de la dieta son absorbidos en el yeyuno, como ocurre para la mayoría de los productos de la digestión de los macronutrientes. Las células absorbivas de la mucosa intestinal poseen sistemas transportadores a nivel de la membrana que requieren aporte de energía a partir de la hidrólisis del ATP y transportan aminoácidos e iones sodio.

Después de completar su absorción hasta llegar a la sangre desde los enterocitos, los aminoácidos viajan libres por la sangre portal hasta el hígado y allí penetran en los hepatocitos usando un transportador. Los que no son utilizados en este órgano salen por sangre venosa hacia otros tejidos, en cuyas células entran también mediante transporte activo.

Tabla 11.1. Características de proteasas (endopeptidasas) y peptidasas

	Proteasas			Peptidasas		
Nombre de la enzima	Pepsina	Tripsina	Quimotripsina	Elastasa	Carboxipeptidasas A y B	Aminopeptidasas
Zimógeno	pepsinógeno	Tripsinógeno	Quimotripsinógeno	Proelastasa	Procarboxipeptidasa	
Sustratos	Proteínas	Péptidos	Péptidos	Péptidos	Péptidos pequeños	Péptidos pequeños
Productos fundamentales	Péptidos y aminoácidos	Péptidos y aminoácidos	Péptidos y aminoácidos	Péptidos y aminoácidos	Aminoácidos	Aminoácidos
Especificidad de sustrato	Grupos iminos del enlace peptídico aportado por fen, tri, tir	Grupos carbonilos del enlace peptídico aportado por lis, arg	Grupos carbonilos del enlace peptídico aportado por fen, tri, tir	-	-	-
Lugar de síntesis	Células cimógenas de la región de la base de las glándulas ubicadas en las regiones del cuerpo y del fundu gástrico	Glándulas acinares del páncreas exocrino	Glándulas acinares del páncreas exocrino	Glándulas acinares del páncreas exocrino	Glándulas acinares del páncreas exocrino	Células absortivas de la mucosa del Intestino delgado
Lugar de acción	Estómago	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado

Proteólisis intracelular. Sistemas proteolíticos intracelulares

Todas las proteínas del organismo humano tienen vida finita, y el tiempo que permanecen sin degradar (vida media) varía de unas a otras, pero finalmente todas se convierten en sus precursores constituyentes, es decir, los aminoácidos.

El catabolismo proteico intracelular es un proceso complejo, sometido a regulación y catalizado por diversas enzimas que realizan la misma acción de las enzimas digestivas. En las células eucariotas existen sistemas proteolíticos lisosomales, los primeros en ser caracterizados, y al menos tres sistemas de proteólisis citosólica: el sistema de las enzimas, denominadas calpaínas activadas por el ion divalente calcio; el sistema del complejo multimolecular, denominado proteasoma 26 S dependiente de ATP, y el sistema de las enzimas caspasas. Todas estas enzimas citosólicas son distintas de las proteasas lisosómicas, denominadas catepsinas, que funcionan en medio ácido.

Sistemas proteolítico lisosomal

El nombre catepsina fue introducido en 1929 por Willstätter y Bamann para una proteasa que actuaba a pH ácido y que difería

de la pepsina. Las catepsinas se nombran con letras, existen unas 50 diferentes y las mejor caracterizadas son la B, L, H y D. El sistema de proteasas lisosomales degrada las proteínas extracelulares captadas por la célula, las proteínas de membranas y las proteínas celulares de vida media larga. Se ha planteado que las catepsinas, además de su actividad proteolítica específica y no específica, podrían tener importancia en procesos de activación; por ejemplo, algunas catepsinas activan colagenasas. El pH óptimo para la acción catalítica de las catepsinas es de 5, y se mantiene por una bomba de protones a través de la membrana lisosomal. La actividad de las catepsinas es importante en procesos como la regresión del útero tras el parto, que en nueve días pasa de pesar 2 kg a 50 g, o en la eliminación de las membranas interdigitales durante el desarrollo fetal. También se les ha atribuido funciones relacionadas con la diferenciación, la proliferación celular y la respuesta inmunitaria. Se han implicado en procesos patológicos por desregulación de su actividad, por ejemplo, en la inflamación crónica y la progresión de tumores y metástasis.

Las calpaínas

Las calpaínas son una superfamilia de proteasas citosólicas dependientes de calcio. Tienen una cisteína en su centro activo

(cisteín proteasas), y son codificadas por alrededor de 14 genes independientes. La primera calpaína fue descubierta en 1964 y su nombre se debe a su dependencia de activación por Ca^{2+} y a su analogía con la papaína. A estas enzimas se les atribuyen funciones relacionadas con el anclaje de proteínas de membrana, las cascadas de señalización, el remodelamiento del citoesqueleto y la apoptosis.

El proceso por el cual las calpaínas identifican a su sustrato y se activan no está aún comprendido. Las calpaínas resultan reguladas en su acción. El sistema de regulación endógeno conocido está integrado por proteínas inhibitoras específicas, las calpastinas. Se han identificado más de 10 calpaínas diferentes en los mamíferos que se expresan en todas las células (como las m- y μ -calpaínas) o en un tejido concreto (calpaína p94, expresada en el músculo esquelético). La m- y μ -calpaínas son las que mejor se han caracterizado y se diferencian en sus afinidades por el calcio (véase la figura 11.1).

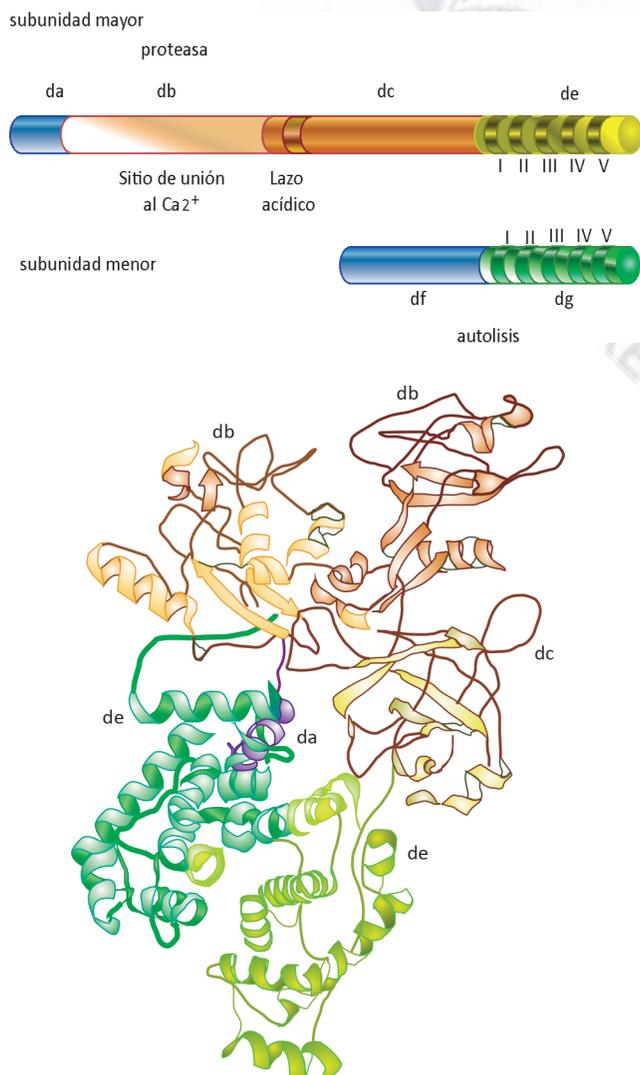


Fig. 11.1. Esquema de la m-calpaína.

Las calpaínas han sido implicadas en enfermedades como la diabetes, las cataratas, la esclerosis múltiple, el cáncer, la distrofia muscular de Duchenne, el Alzheimer y un trastorno genético autosómico recesivo donde participa la calpaína 3, la distrofia muscular limb-girdle tipo 2A, la primer calpainopatía descrita.

Proteasoma

La degradación intracelular citosólica catalizada por el complejo multienzimático denominado proteasoma 26S (Mr 10,5 x 106) fue descubierta a finales de los años setenta del pasado siglo y se llamó así porque posee muchas proteasas. Son complejos multimoleculares multicatalíticos, y si se compara con una proteína posee un tamaño gigantesco; la mayoría de los proteasomas de los organismos superiores pesan más de 2 000 000 Da.

El proteasoma posee un núcleo central catalítico (proteasoma 20 S) y dos subunidades reguladoras (complejos 19 S). El proteasoma 20 S semeja un barril y está constituido por cuatro anillos, dos de ellos formados por siete subunidades alfa y los otros dos por la misma cantidad de subunidades beta (Fig. 11.2). En el proteasoma 26 S se degradan las proteínas defectuosas con secuencias incorrectas o que han acumulado daños durante su función, las enzimas reguladoras principales de procesos metabólicos y las proteínas de vida media corta. La degradación intracelular citosólica catalizada por el proteasoma 26 S depende de ATP, de la proteína ubiquitina y de enzimas necesarias para el proceso de ubiquitinización.

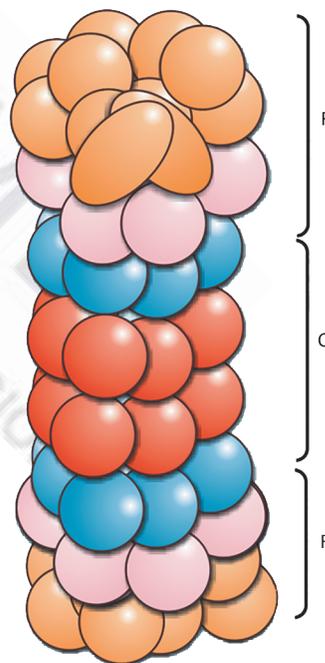


Fig. 11.2. Esquema de la estructura tridimensional del proteasoma.

La ubiquitina es una pequeña proteína de 8,5 kDa (Fig. 11.3). El grupo C-terminal de la ubiquitina siempre es una glicina. Este es el aminoácido de unión a la proteína que va a ser degradada, la cual puede tener unida solo una molécula de ubiquitina o puede estar poliubiquitinizada. La modificación postraduccional de proteínas por la adición de ubiquitina marca a estas proteínas para su degradación por el proteasoma.

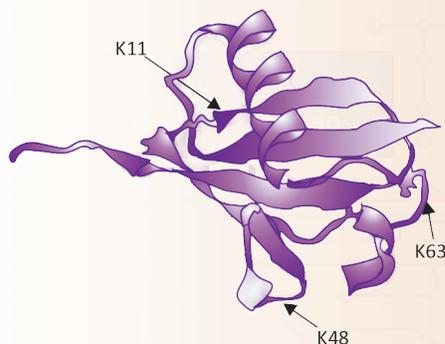


Fig. 11.3. Esquema de la estructura tridimensional de la ubiquitina.

El proceso de ubiquitinación de las proteínas se desarrolla en varias etapas. En él participan, fundamentalmente, tres enzimas, E_1 , E_2 y E_3 . El primer paso es la formación, dependiente de ATP, de un enlace tioéster entre el extremo C-terminal de la ubiquitina y un tiol de cisteína en E_1 (también llamada enzima activadora de ubiquitina). A continuación, se produce la transferencia de la ubiquitina desde E_1 a otro grupo de cisteína de E_2 (denominada enzima transportadora de ubiquitina). La tercera enzima, E_3 (proteína ligasa de ubiquitina), facilita la transferencia de la ubiquitina activada desde E_2 hasta residuos de lisina en las proteínas diana.

El proceso se puede repetir (multiubiquitinación) o no (monoubiquitinación). Si se produce la multiubiquitinación, nuevas moléculas de ubiquitina se unen a la proteína ya marcada. La ubiquitina puede, en este momento, unirse a otros residuos de lisina de la proteína diana, y/o unirse a residuos de lisina de una ubiquitina unida anteriormente, con lo que se forman así largas colas de ubiquitina.

No se conoce con exactitud las señales que activan el proceso de ubiquitinización, pero este parece estar relacionado con secuencias específicas de aminoácidos en la proteína.

Caspasas

Las caspasas son cisteín proteasas involucradas en la activación de citoquinas, inicio de la vía de la apoptosis y efectoras de esta vía. Se nombran por números y existen más de 10 identificadas hasta la fecha. Una descripción más detallada de estas enzimas proteasas escapa a los objetivos de este libro, por lo que basta mencionar que contribuyen a la apoptosis a través del desensamblaje de estructuras celulares como la lámina nuclear y de proteínas involucradas en la regulación del citoesqueleto. La lámina nuclear es una estructura rígida que tapiza internamente la membrana nuclear y está implicada en la organización de la cromatina.

Además del aporte de aminoácidos libres que los sistemas proteolíticos descritos anteriormente hacen a la célula, existe

también la posibilidad de que algunos aminoácidos sean sintetizados dentro de la propia célula, a estos aminoácidos se les nombra aminoácidos no esenciales.

Los aminoácidos libres pueden seguir diferentes destinos metabólicos. El de mayor significado biológico es la resíntesis de nuevas proteínas, proceso que aparece descrito en el capítulo 10 del libro *Biología molecular* (Cardellá, Hernández, 2016) mientras que otros destinos de los aminoácidos son ser degradados y utilizados como precursores para la síntesis de otras biomoléculas nitrogenadas.

Resumen

El ser humano es incapaz de utilizar nitrógeno inorgánico para sintetizar biomoléculas nitrogenadas. Todos los compuestos nitrogenados que se sintetizan en el organismo requieren del nitrógeno aportado por los aminoácidos. La disponibilidad de aminoácidos libre en las células proviene de dos fuentes, una exógena aportada por las proteínas de la dieta. El proceso digestivo permite la degradación de las moléculas proteicas hasta sus aminoácidos constituyentes. Numerosas enzimas degradan a las proteínas en el tubo digestivo; son las llamadas proteinasas y proteasas. Este proceso comienza en el estómago y concluye en el intestino delgado, donde son absorbidos los productos resultantes, es decir, los aminoácidos libres.

La segunda fuente que aporta aminoácidos libres a las células de los diferentes tejidos es el catabolismo de proteínas intracelulares. Diversos sistemas enzimáticos posibilitan la degradación de estas biomoléculas hasta convertirlas en sus precursores constituyentes: sistemas lisosomales, sistemas mediados por proteasomas y el de las enzimas calpaínas y caspasas.

Ejercicios

1. ¿Qué importancia le atribuye a la ingestión de proteínas con la dieta?
2. Clasifique a las enzimas proteolíticas que participan en el proceso de digestión proteica.
3. Cite las partes del tubo digestivo donde ocurre la digestión proteica y las enzimas que participan.
4. ¿Qué significado tiene el que las enzimas proteolíticas se sintetizan como precursores inactivos?
5. ¿Por qué tipo de mecanismo se absorben los aminoácidos?
6. Mencione dos fuentes que aporten aminoácidos libres en las células de los diferentes tejidos.
7. Enumere los sistemas proteolíticos intracelulares.



Capítulo 12

Metabolismo general de los aminoácidos

El metabolismo de los aminoácidos es complejo. Existen diversas rutas anabólicas y catabólicas aun cuando el ser humano carece de la posibilidad de sintetizar 9 de los 20 aminoácidos que forman parte común de las proteínas. Son los llamados aminoácidos esenciales (Tabla 12.1), que se deben ingerir con los alimentos para prevenir enfermedades carenciales. A estos se hará referencia en la sección 6, y ahora solo se mencionará que el metabolismo humano se adaptó a través de la evolución a obtenerlos de los alimentos de la dieta.

Tabla 12.1. Aminoácidos esenciales y no esenciales para el ser humano

Esenciales	No esenciales
Histidina	Alanina
Isoleucina	Aspargina
Leucina	Ácido aspártico
Lisina	Ácido glutámico
Metionina	Cisteína
Fenilalanina	Glutamina
Treonina	Glicina
Triptófano	Prolina
Valina	Serina
Arginina*	Tirosina

*Esencial solamente durante el crecimiento, no en el adulto.

Para comprender el metabolismo de los aminoácidos es necesario considerar en su estudio la síntesis y degradación de la cadena carbonada, así como la incorporación y separación del grupo amino que contiene al nitrógeno, característica única de estas biomoléculas comparadas con los glúcidos y lípidos. La síntesis de los aminoácidos no esenciales será abordada en sentido muy general, ya que existen características muy similares para todos ellos, lo que incluirá consideraciones sobre la incorporación del nitrógeno como grupo amino. De igual forma será considerada la fase catabólica del metabolismo de los 20 aminoácidos, distinguiendo el destino de la cadena carbonada y la separación del grupo amino. Una descripción detallada de cada una de las vías metabólicas de cada una de estas biomoléculas escapa a los objetivos del texto.

Existe un grupo de reacciones químicas que experimentan la mayoría de los aminoácidos que forman parte común de las proteínas del humano y que dependen de la presencia en ellos de los grupos funcionales de la región constante, es decir, los grupos alfa amino y alfa carboxilo. Dichas reacciones tienen una gran importancia en el metabolismo general de estas biomoléculas y en lo adelante se hará referencia a ellas como reacciones generales de los aminoácidos.

Reacciones generales de los aminoácidos

Con el nombre de reacciones generales de los aminoácidos se agrupan las siguientes:

- Transaminación.
- Desaminación.
- Transdesaminación.
- Descarboxilación.

Como sus nombres lo indican, las tres primeras involucran al grupo amino y la última al grupo carboxilo.

Transaminación

La reacción de transaminación consiste en la transferencia del grupo amino desde el primer sustrato de la enzima, un aminoácido, hacia el segundo sustrato, que es un alfacetoácido. El primer sustrato, al perder el grupo amino, se convierte en un alfacetoácido, primer producto de la reacción, y el segundo sustrato, al aceptar al grupo amino, se convierte en el segundo producto de la reacción, un aminoácido (Fig. 12.1). La semejanza estructural entre el aminoácido sustrato y el alfacetoácido en que se transforma, es decir, el producto de la reacción, es la razón por la que se les nombra homólogos. Esta misma correspondencia es válida para el otro par aminoácido- alfacetoácido participante en la reacción. En la figura 12.2 se observa un grupo de parejas de aminoácidos-alfacetoácidos homólogos con los cuales ya deben estar familiarizados.

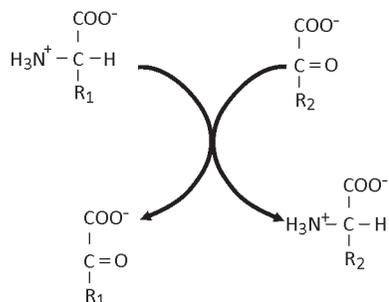


Fig. 12.1. Reacción de transaminación.

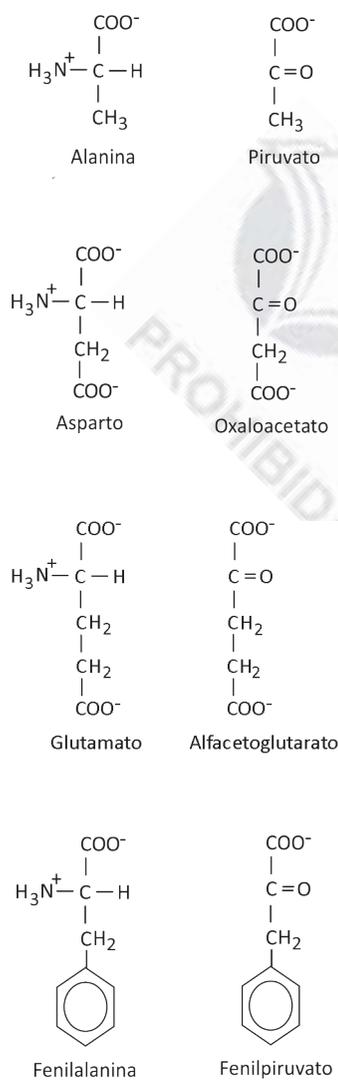


Fig. 12.2. Algunos aminoácidos y sus alfa-cetoácidos homólogos.

Las enzimas que catalizan estas reacciones son denominadas genéricamente transaminasas, y son aminotransferasas de acuerdo con su especificidad de acción. La catálisis transcurre con la participación de una coenzima, el fosfato de piridoxal, forma coenzimática de la vitamina B₆ que se mantiene unida al centro activo de las transaminasas por un enlace covalente y oscila entre dos estados en el curso de la reacción, una forma aminada y otra

desaminada. La reacción es libremente reversible; el sentido que se encuentre favorecido en un momento determinado dependerá del ambiente metabólico que predomine en la célula (Fig. 12.3). La mayoría de las transaminasas tienen especificidad absoluta por el par glutamato-alfa-cetoglutarato y varía la especificidad por el otro par de aminoácido y su correspondiente alfa-cetoácido (Fig. 12.4). La mayoría de los 20 aminoácidos de las proteínas en el ser humano pueden ser transaminados, la excepción la constituyen la lisina y la treonina, para los cuales no hay transaminasas activas.

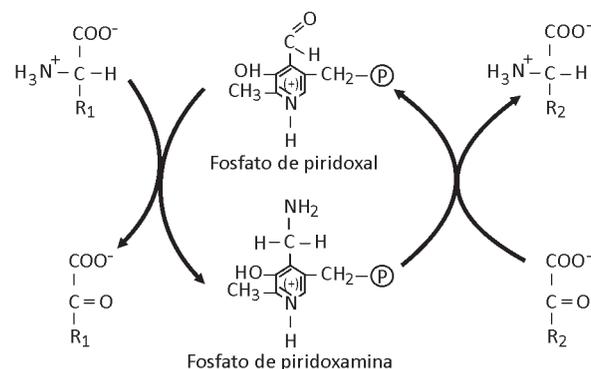


Fig. 12.3. Reacción de transaminación con la participación del fosfato de piridoxal como cofactor de las enzimas transaminasas.

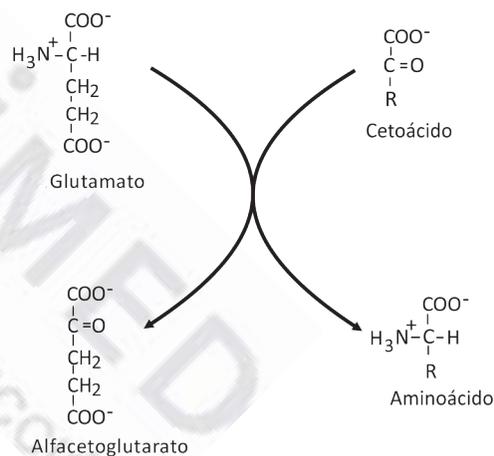


Fig. 12.4. Reacción de transaminación en la que participa el par glutamato-alfa-cetoglutarato.

Las transaminasas se encuentran ampliamente distribuidas en los tejidos y dentro de la célula en diferentes compartimentos, como el citosol y las mitocondrias. Se puede detectar actividad transaminasa en el suero o el plasma a pesar de que son enzimas intracelulares, pues el recambio celular diario hace que estas enzimas, así como muchas otras se viertan al medio extracelular y, por lo tanto, lleguen a la sangre.

Esta característica es de gran importancia en la práctica médica. Se han desarrollado procedimientos de laboratorio que permiten medir la actividad de las enzimas en los fluidos biológicos y así poder valorar el estado del daño de un órgano específico,

pues hay enzimas con localizaciones hícticas muy precisas, con predominio en unos tejidos más que en otros. También sirve esta información para valorar la evolución del daño a un órgano; hay mejoría del daño a medida que disminuye la actividad enzimática extracelular. En la figura 12.5 se representa la reacción catalizada por una de las transaminasas más empleadas en la clínica.

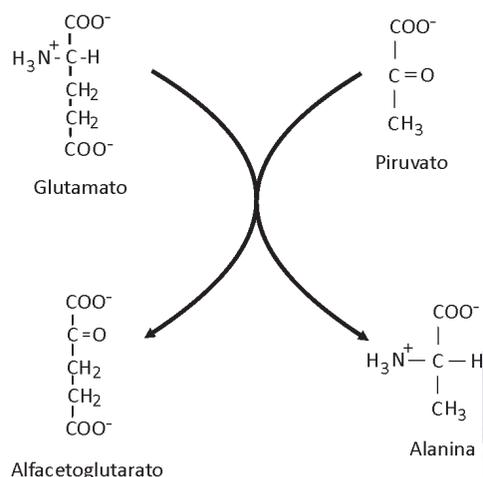


Fig. 12.5. Reacción catalizada por la transaminasa glutamato piruvato (TGP) o alanina aminotransferasa.

La reversibilidad de las reacciones de transaminación hace posible que participen en ambas fases del metabolismo de los aminoácidos, tanto en la fase anabólica como catabólica. Otra importancia de las reacciones de transaminación es que no liberan grupo amino y, por tanto, no generan amoníaco, a diferencia de las reacciones de desaminación. El amoníaco es una molécula tóxica para el organismo humano, especialmente para el sistema nervioso central.

Desaminación

La reacción consiste en la separación del grupo amino de los aminoácidos. En dependencia de la posición del grupo amino en la cadena carbonada de los aminoácidos, en el carbono alfa u otro carbono en la cadena carbonada R, será uno de los productos finales obtenidos en la reacción porque el otro producto es siempre común, el amoníaco. Si el grupo amino separado estaba unido al carbono alfa, el otro producto obtenido es el alfacetoácido correspondiente u homólogo. Si el grupo amino liberado es el que se encontraba unido en otro carbono de la cadena R de las amidas derivadas de los dos aminoácidos ácidos, es decir la glutamina y la asparagina, el otro producto obtenido por desaminación es el aminoácido ácido correspondiente, glutamato o aspartato.

Algunos aminoácidos son desaminados por reacciones de deshidratación. Es el caso, por ejemplo, de los aminoácidos serina, treonina y cisteína.

Existen en las células diversas enzimas que catalizan reacciones de desaminación. Por el significado que tienen en el metabolismo general de los aminoácidos se hará referencia solo a dos de ellas: glutaminasa y L-glutamato deshidrogenasa.

Glutaminasa. La enzima cataliza la separación irreversible del nitrógeno amida de la glutamina y se liberan como productos finales glutamato y amoníaco (Fig. 12.6). La actividad de esta enzima es elevada en el hígado y el riñón. Dentro de la célula la localización de la reacción es mitocondrial.

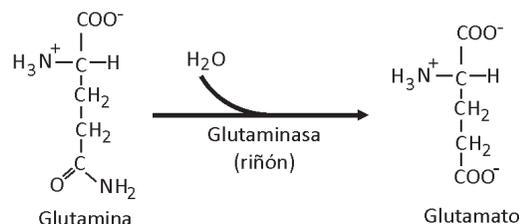


Fig. 12.6. Reacción catalizada por la enzima glutaminasa.

L-glutamato deshidrogenasa. La reacción catalizada por esta enzima aparece representada en la figura 12.7. Nótese que la reacción es reversible y que la enzima posee especificidad absoluta por un solo aminoácido, el glutamato. La catálisis transcurre con la participación de coenzimas de óxido reducción, el NAD o NADP, ya que en el transcurso de la reacción ocurre simultáneamente una oxidación, por lo que se clasifica como desaminación oxidativa. Tal como ocurre con las reacciones de transaminación, el sentido de la reacción favorecido dependerá del ambiente metabólico que predomine en la célula.

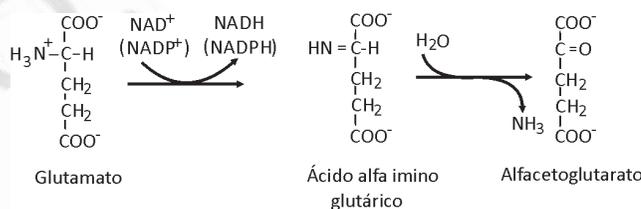


Fig. 12.7. Reacción catalizada por la enzima L-glutamato deshidrogenasa.

La enzima posee regulación alostérica, su activador es el ADP y el inhibidor es el GTP.

La L-glutamato deshidrogenasa posee una elevada actividad en el hígado y se localiza únicamente en la matriz mitocondrial.

Tal como ocurre con las transaminaciones, esta reacción tiene importancia tanto en la síntesis como en la degradación del glutamato y, como se explicará a continuación, su significado trasciende el metabolismo de este único aminoácido cuando se acopla a reacciones de transaminación, reacción nombrada transdesaminación.

Transdesaminación

La mayoría de los 20 aminoácidos presentes en las proteínas pueden perder su grupo alfa amino por medio de las transaminaciones, y unos pocos aminoácidos son desaminados directamente. La mayoría de las aminotransferasas presentes en las células utilizan al alfacetoglutarato como aceptor de grupos aminos, lo cual conduce a estos grupos desde el resto de la mayoría de los aminoácidos hasta un único aminoácido, al

glutamato. En sentido catabólico para la mayoría de los aminoácidos que no poseen desaminasas activas la pérdida del grupo amino transcurre mediante el acoplamiento de una reacción de transaminación con la reacción catalizada por la L-glutamato deshidrogenasa (Fig. 12.8).

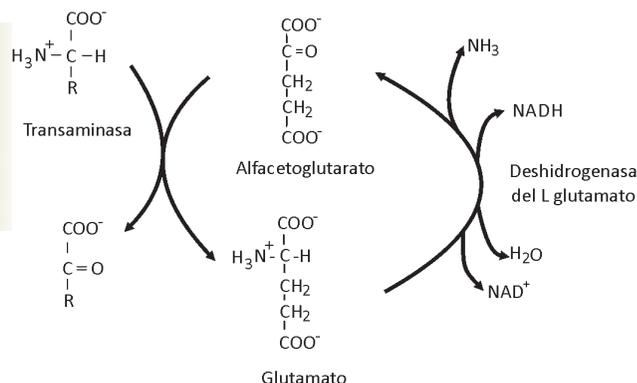


Fig. 12.8. Transdesaminación.

En sentido anabólico es válido este análisis también. Las vías de síntesis de los aminoácidos no esenciales poseen en alguna reacción la incorporación del grupo amino, el cual es transferido desde el glutamato. De hecho, la reacción es una de las tres que permite en el organismo humano incorporar el nitrógeno del amoníaco (molécula inorgánica) en biomoléculas, los aminoácidos. A pesar de que la enzima posee especificidad absoluta por un único aminoácido, el glutamato, su significado en el metabolismo de los aminoácidos es obviamente trascendental.

Descarboxilación

La reacción consiste en la separación del grupo carboxilo de los aminoácidos como dióxido de carbono. Los productos derivados de los aminoácidos son diversos, y se denominan de manera genérica aminas (véase la tabla 12.2). Las enzimas que catalizan este tipo de reacción son descarboxilasas y por su especificidad de acción son hidrolasas.

Las descarboxilasas de aminoácidos utilizan el mismo cofactor que las aminotransferasas, al fosfato de piridoxal. Estas reacciones son irreversibles y los productos de su acción tienen importantes funciones biológicas como neurotransmisoras, hormonas, mediadores de la respuesta inflamatoria, entre otras (Fig. 12.9).

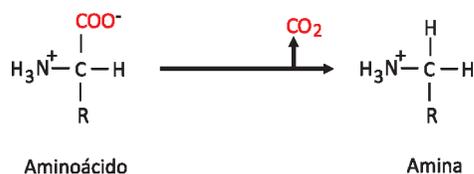


Fig. 12.9. Reacción de descarboxilación de aminoácidos.

Tabla 12.2. Ejemplos de las aminas de importancia biológica

Aminoácido precursor	Amina biógena	Función
Tirosina	Dopamina	Neurotransmisor
	Norepinefrina	Neurotransmisor, hormona
	Epinefrina	Neurotransmisor, hormona
Glutamato	Tiramina	Vasoconstrictor
	Gamma-aminobutirato (GABA)	Neurotransmisor inhibitorio
Triptófano	Serotonina	Neurotransmisor
Histidina	Histamina	Vasodilatador

Síntesis de aminoácidos

En todas las vías biosintéticas de los aminoácidos una reacción obligada es la transaminación que permite la incorporación del grupo amino. Las cadenas carbonadas se sintetizan mediante vías metabólicas específicas; sin embargo, a pesar de su diversidad, existen unos pocos intermediarios a partir de los cuales se forman todos los aminoácidos no esenciales, por lo que se acostumbra agruparlos de acuerdo con el intermediario común del cual derivan, como puede apreciarse en la tabla 12.3.

Tabla 12.3. Intermediarios comunes en la síntesis de los aminoácidos no esenciales en el hombre

Fosfoglicerato (glucólisis)	Piruvato (glucólisis)	Alfa-cetoglutarato (ciclo de Krebs)	Oxaloacetato (ciclo de Krebs)
Glicina	Alanina	Glutamato	
Serina		Glutamina	Aspartato
Cisteína		Prolina	Asparagina
		Arginina	

Todos los aminoácidos no esenciales pueden ser sintetizados en el hígado, pero otros órganos poseen especificidades con respecto a algunos aminoácidos.

Algunos aminoácidos en periodos del ciclo ontogenético del hombre de rápido crecimiento se consideran esenciales, tal es el caso de la tirosina que se forma a partir de la fenilalanina.

Catabolismo de aminoácidos

A diferencia de la síntesis, el catabolismo de los aminoácidos en el ser humano no posee limitaciones, por lo que existen 20 vías metabólicas diferentes que permiten la degradación de cada uno de los aminoácidos que forman parte de las proteínas.

Una reacción obligada en las vías degradativas de los aminoácidos incluye una de las reacciones que permite la separación del grupo amino. Para la mayoría de los aminoácidos esto ocurre mediante una reacción de transaminación, como se mencionó anteriormente, la cual conduce el grupo amino hacia el alfa-cetoglutarato como aceptor. En la minoría de los aminoácidos, la separación del amino ocurre por reacciones de desaminación directamente. En el capítulo 13 se explicará el destino del nitrógeno del grupo amino proveniente del catabolismo de los aminoácidos.

Destino de las cadenas carbonadas

A pesar de la prolijidad de vías metabólicas en el catabolismo de los aminoácidos, ellas convergen en unos pocos intermediarios metabólicos comunes, piruvato, alfa-cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato, oxaloacetato, acetil-CoA y/o acetoacetato, como puede observarse en la tabla 12.4. Estos intermediarios vinculan el catabolismo de los aminoácidos con la gluconeogénesis, la vía central común del catabolismo celular, el proceso de respiración celular y con el metabolismo de los cuerpos cetónicos.

Son tres los destinos catabólicos de la cadena carbonada de los aminoácidos:

- Convertirse en glucosa: Cualquier biomolécula que se pueda transformar en piruvato o en un intermediario del ciclo de Krebs puede, bajo condiciones metabólicas apropiadas, transformarse en glucosa mediante la gluconeogénesis hepática, teniendo en cuenta este destino del catabolismo de la cadena carbonada de los aminoácidos ellos son clasificados en glucogénicos.
- Convertirse en cuerpos cetónicos: Los aminoácidos que en su catabolismo se transforman en acetil-CoA o acetoacetato pueden generar cuerpos cetónicos en el hígado. La degradación de los cuerpos cetónicos en tejidos extrahepáticos proporciona energía metabólicamente útil como ya fue explicado. Teniendo en cuenta este destino del catabolismo de la cadena carbonada de los aminoácidos son clasificados en cetogénicos.

- Oxidarse totalmente: La degradación de la cadena carbonada de los aminoácidos en el proceso de respiración celular rendirá dióxido de carbono y agua, y la correspondiente energía metabólica liberada se conservará en la molécula de ATP. Este destino metabólico de los aminoácidos explica el aporte energético diario de estas biomoléculas, considerado entre el 10-15 % del total de energía utilizada para el mantenimiento de las funciones vitales y otras necesarias para el mantenimiento de la salud.

Algunos aminoácidos solo pueden transformarse en glucosa, mientras que otros solo se transforman en cuerpos cetónicos, la leucina y la lisina. Sin embargo, existen aminoácidos que por el destino de sus cadenas carbonadas son tanto glucogénicos como cetogénicos, los llamados glucocetogénicos, pues una parte de sus cadenas carbonadas pueden transformarse en acetoacetil-CoA (o acetil-CoA) y la otra en intermediarios del ciclo de Krebs o piruvato.

La intensidad de cada uno de estos destinos dependerá del órgano y de las condiciones metabólicas predominantes. En el hígado ocurre el catabolismo de todos los aminoácidos; sin embargo, en el músculo esquelético está favorecido el catabolismo inicial de los tres aminoácidos de cadena ramificada, leucina, isoleucina y valina.

Resumen

El metabolismo de los aminoácidos es complejo. Existen 20 vías degradativas, una para cada aminoácido, y una de síntesis para cada aminoácido no esenciales. El estudio integral de la síntesis y degradación de los aminoácidos incluye el origen y destino de la cadena carbonada y el del nitrógeno del grupo amino.

Existe un grupo de reacciones químicas que experimentan la mayoría de los aminoácidos; estas son la transaminación, la desaminación, la transdesaminación y la descarboxilación. La mayoría de estas reacciones están incluidas en las vías de síntesis y degradación simultáneamente.

Tabla 12.4. Intermediarios comunes de las vías catabólicas de los aminoácidos

Aceto acetyl- CoA	Alfa-cetoglutarato	Succinil-CoA	Fumarato	Oxaloacetato	Piruvato	Acetil-CoA
Fenilalanina	Prolina	Valina	Fenilalanina	Aspartato	Alanina	Treonina
Tirosina	Arginina	Isoleucina	Tirosina	Asparagina	Glicina	Triptófano
Lisina	Glutamato	Metionina			Serina	Isoleucina
Leucina	Glutamina	Treonina			Cisteína	Lisina
	Histidina				(cistina)	Leucina
					Treonina	

En la transaminación se transfiere un grupo amino desde un aminoácido hasta un cetoácido, y se forman un cetoácido homólogo al aminoácido sustrato y el aminoácido homólogo al aminoácido sustrato. Esta reacción es reversible y la mayoría de las transaminasas o aminotransferasas, que son las enzimas que las catalizan, tienen especificidad para el alfa-cetoglutarato como aceptor de grupos aminos. La transaminasa glutámico pirúvico (GTP) o alanina aminotransferasa y la transaminasa glutámico oxaloacético (GTO) o aspartato aminotransferasa son dos enzimas ampliamente utilizadas en la clínica para el diagnóstico y el seguimiento de enfermedades hepáticas y del músculo cardíaco.

La desaminación consiste en la separación del grupo amino como amoniaco y la enzima desaminasa más activa que existe en el organismo humano es la L glutamato deshidrogenasa. El acoplamiento entre la transaminación y la desaminación catalizada por la L glutamato deshidrogenasa permite la desaminación de la mayoría de los aminoácidos.

Las aminas biógenas, biomoléculas de gran importancia biológica, se forman por la separación del grupo carboxilo de algunos aminoácidos en una reacción de descarboxilación.

En las vías de síntesis y degradación de los aminoácidos se pueden identificar unos pocos intermediarios comunes hacia los cuales convergen las vías catabólicas de las cadenas carbonadas o a partir de los cuales se sintetizan las cadenas carbonadas de los aminoácidos. La identificación de estos intermediarios demuestra la riqueza de vínculos metabólicos entre los aminoácidos, la glucosa, los cuerpos cetónicos y la respiración celular.

Ejercicios

1. Mencione las reacciones generales de los aminoácidos relacionadas con el grupo amino y con el grupo carboxilo.
2. Describa la reacción de transaminación. Representela esquemáticamente.
3. Describa la reacción de desaminación oxidativa catalizada por la enzima L glutamato deshidrogenasa. Representela esquemáticamente.
4. Explique la importancia del GTP como regulador alostérico de la enzima L glutamato deshidrogenasa en el vínculo que existe entre esta reacción y el ciclo de Krebs.
5. Describa el acoplamiento de la transaminación y la reacción de desaminación oxidativa catalizada por la enzima L glutamato deshidrogenasa en sentido anabólico y en sentido catabólico para un aminoácido elegido por usted. Representelos esquemáticamente.
6. Explique la importancia que tiene la transdesaminación en el metabolismo general de los aminoácidos.
7. Cite ejemplos de intermediarios metabólicos que originan cadenas carbonadas de aminoácidos y los correspondientes productos finales. Esquematícelo. Considere en su respuesta la incorporación del grupo amino.
8. Teniendo en cuenta los datos de la tabla 12.4 clasifique los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas del ser humano de acuerdo con el destino de la cadena carbonada como glucogénicos, cetogénicos y glucocetogénicos.



Capítulo 13

Eliminación del amoniaco. Consideraciones generales sobre el metabolismo de otros compuestos nitrogenados no proteicos

Ciclo del nitrógeno en la naturaleza

El grupo amino de los aminoácidos es la forma más eficiente de utilizar nitrógeno por los sistemas biocatalíticos del organismo humano. El ser humano es incapaz de fijar nitrógeno inorgánico de manera altamente eficiente y aún menos de utilizar nitrógeno gaseoso, a pesar de su abundancia en el medio en que vivimos.

La forma fundamental de entrada del nitrógeno al organismo humano es formando parte de las proteínas de la dieta, cuyas fuentes naturales, como se estudiará posteriormente, pueden ser de origen animal o vegetal.

Cuando los grupos aminos resultan separados de los aminoácidos en forma de amoniaco, el nitrógeno puede reutilizarse para la síntesis de aminoácidos o puede ser eliminado del organismo a través de la orina, previamente convertido en sustancias de deshechos como la urea, las sales de amonio y el ácido úrico. De esta manera el nitrógeno regresa a la naturaleza y se completa así un ciclo, algo similar a lo que ocurre para el carbono y el oxígeno.

Transporte de amoniaco en la sangre

El amoniaco que se genera en las reacciones de desaminación es una sustancia tóxica para el sistema nervioso central. Diversos mecanismos contribuyen a que su concentración permanezca baja en la sangre.

El transporte de nitrógeno entre los órganos es uno de los mecanismos que contribuye a ello. Dos aminoácidos tienen un papel destacado en este transporte, la glutamina y la alanina. Ambos transportan grupos aminos al hígado, lugar donde ocurre el proceso de detoxificación de amoniaco más eficiente del organismo.

En el músculo el amoniaco proveniente del catabolismo de los aminoácidos es incorporado al piruvato en una reacción de transaminación en la que se forma alanina. Esta sale a la sangre y llega al hígado, donde se transforma nuevamente en piruvato y el grupo amino es transferido al alfaetoglutarato. De esta reacción se forma glutamato que pasa a la mitocondria y se desamina por acción de la L-glutamato deshidrogenasa. El piruvato puede transformarse en glucosa, que llegará nuevamente al músculo y se cierra así un ciclo.

En el cerebro y otras localizaciones extrahepáticas, el amoniaco generado por el catabolismo de los aminoácidos se une al glutamato por acción de la enzima glutamina sintetasa (Fig. 13.1) y se forma glutamina, que sigue el mismo destino de la alanina. Una vez que la glutamina se encuentra en el hígado es sustrato de la enzima glutaminasa. El glutamato sigue el mismo destino para su desaminación que ya ha sido expuesto anteriormente.

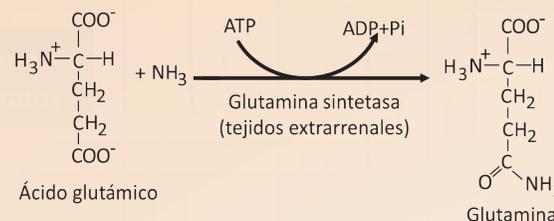


Fig. 13.1. Síntesis de la glutamina.

En el riñón también existe actividad glutaminasa. El amoniaco generado por la acción de esta enzima se combina con protones y un anión como el cloruro, y se excreta por la orina como sales de amonio (Fig. 13.2). Esto contribuye a la eliminación del amoniaco del organismo; sin embargo, no es el proceso de mayor significado en la homeostasis del amoniaco.

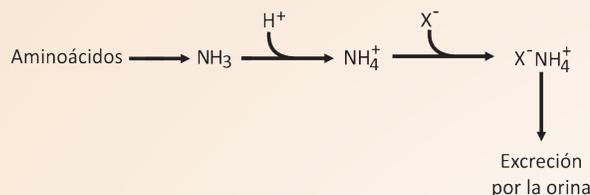


Fig. 13.2. Excreción de sales de amonio por el riñón.

Ciclo de la urea

Como su nombre indica, es un proceso metabólico cíclico en el transcurso del cual se sintetiza la molécula de urea. La urea es una molécula nitrogenada que se excreta a través de la orina, y resulta menos tóxica para el sistema nervioso central que el amoniaco.

El ciclo de la urea ocurre fundamentalmente en el hígado y está compartimentado entre la mitocondria y el citosol de las

células. Consta de cinco reacciones catalizadas enzimáticamente y utiliza dos biomoléculas alimentadoras que aportan los dos nitrógenos que posee la molécula de urea. En las reacciones intermediarias del proceso se sintetizan diversos aminoácidos, entre ellos la arginina que es la única fuente de este aminoácido en el organismo humano. El resto de los aminoácidos que se sintetizan no forman parte de la estructura de las proteínas. Además de urea, en el proceso se libera fumarato, lo que lo vincula al ciclo de Krebs. Esto es de gran importancia desde el punto de vista energético, pues la síntesis de urea demanda una gran cantidad de energía metabólica, y la salida de fumarato garantiza el aporte de carbonos para la continuidad del ciclo de Krebs (Fig. 13.3).

Reacciones del ciclo de la urea

Se considera como primera reacción del ciclo la síntesis del carbamil fosfato, primer alimentador. Esta reacción ocurre en las mitocondrias y está catalizada por la enzima mitocondrial carbamil fosfato sintetasa I, que resulta activada por el ácido N acetil glutámico y consume dos moléculas de ATP (Fig. 13.4).

En la mitocondria este compuesto se condensa con la ornitina. De esta reacción se forma la citrulina, que sale al citosol, donde ocurren el resto de las reacciones.

El aspartato es el segundo alimentador del ciclo de la urea. Este aminoácido se condensa con la citrulina en una reacción que requiere energía transferida por la hidrólisis del ATP, y se forma el arginino-succinato, que a continuación resulta hidrolizado a arginina y fumarato por la acción de la enzima argininosuccinato liasa. La enzima arginasa degrada a la arginina, con lo cual se regenera ornitina y se libera urea. La ornitina regresa a la mitocondria, y la urea formada sale a la sangre y llega a los riñones de donde se excreta por medio de la orina.

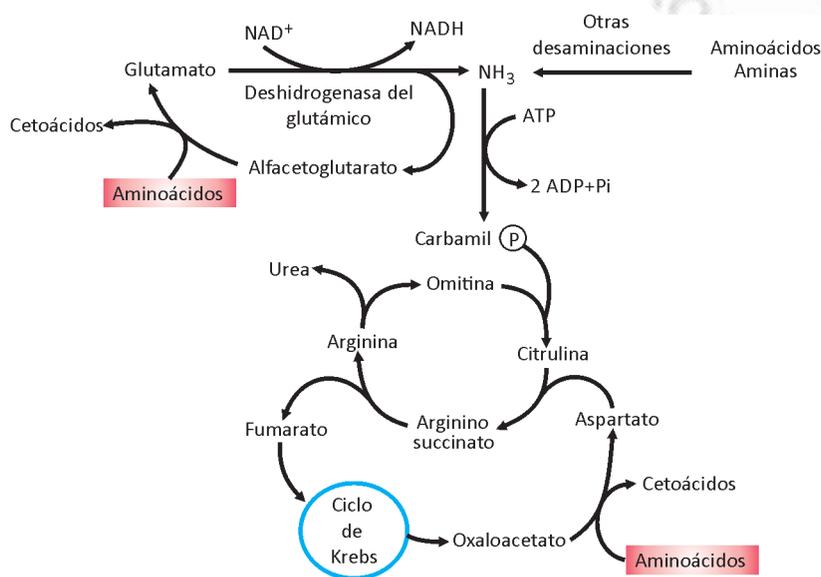


Fig. 13.3. Ciclo de la urea.

Metabolismo de otras biomoléculas nitrogenadas

Las restantes biomoléculas nitrogenadas de gran importancia biológica en el organismo humano requieren del aporte del grupo amino de los aminoácidos para sintetizarse, e incluso aportan los átomos de carbono. Algunos ejemplos de biomoléculas de este tipo se presentan en la tabla 13.1.

Metabolismo de los nucleótidos

Si se considera que los nucleótidos son los precursores de los ácidos nucleicos, es comprensible la importancia que tienen estas biomoléculas en el metabolismo celular, pero también los nucleótidos cumplen otras funciones como cofactores enzimáticos, por ejemplo: ATP, GTP.

Los principales nucleótidos de los ácidos nucleicos, ADN y ARN, son cinco. Dos poseen bases nitrogenadas purínicas, son los nucleótidos de adenina y de guanina, y los que poseen bases nitrogenadas pirimidínicas son tres, los nucleótidos de timina, uracilo y citosina.

El nitrógeno proveniente de los aminoácidos se requiere en la síntesis de las bases nitrogenadas.

Existen dos vías de síntesis de nucleótidos:

- Vía de recuperación de bases nitrogenadas.
- Síntesis nueva (de *novo*).

La vía de recuperación de bases nitrogenadas, como su nombre indica, no requiere que este componente molecular se sintetice, sino que se reutilizan los que ya están sintetizados, por lo que constituye un gran ahorro de materia y energía para las células.



Fig. 13.4. Síntesis de carbamil fosfato por acción de la enzima carbamil fosfato sintetasa I.

Tabla 13.1. Biomoléculas derivadas de aminoácidos

Tipo de compuestos	Ejemplos	Aminoácidos participantes en la síntesis
Hormonas	Tirosina	Tirosina
	Adrenalina	Metionina
Bases purínicas	Adenina	Glicina
	Guanina	Glutamina
Bases pirimidínicas	Timina	Ácido aspártico
	Uracilo	Ácido aspártico
	Citosina	Ácido aspártico
Porfirinas	Grupo hemo	Glicina
Componentes lipídicos	Colina	Serina
		Etanolamina
Coenzimas	NAD y NADP	Triptófano
	Coenzima A	Cisteína
Pigmentos	Melanina	Tirosina
Detergentes biológicos	Taurocolato	Cisteína
	Glicocolato	Glicina
Compuestos ricos en energía	Fosfocreatina	Arginina
		Metionina
		Glicina
Poliaminas	Espermina	Ornitina
	Espermidina	Metionina
Péptidos	Glutatión	Ácido glutámico
		Cisteína
		Glicina

La síntesis de *de novo* utiliza diferentes precursores aminoácidos que van aportando átomos de carbono, átomos de nitrógeno o ambos en una secuencia de reacciones que requiere de múltiples enzimas y está sometido a un estricto control. La síntesis de *de novo* de los nucleótidos purínicos y pirimidínicos ocurre por vías diferentes y requiere como precursores distintos aminoácidos (Figs. 13.5 y 13.6), pero tanto el aspartato como la glutamina son aminoácidos comunes que se requieren para ambos tipos de bases nitrogenadas.

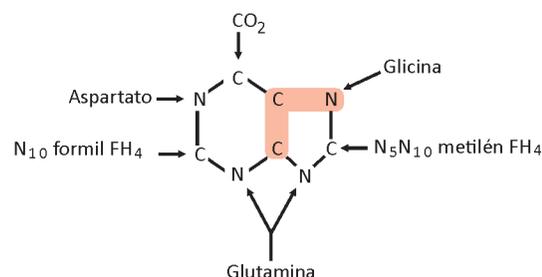


Fig. 13.5. Aminoácidos que participan en la síntesis de las bases nitrogenadas purínicas.

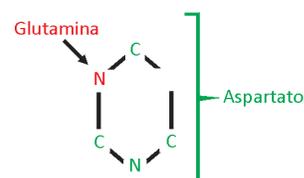


Fig. 13.6. Aminoácidos que participan en la síntesis de las bases nitrogenadas pirimidínicas.

La degradación de los nucleótidos purínicos origina al ácido úrico, compuesto nitrogenado que se elimina por la orina, mientras que la degradación de los nucleótidos pirimidínicos origina amoniaco. El metabolismo de los nucleótidos ocurre en el hígado, principalmente las vías de *de novo*, la recuperación ocurre en tejidos extrahepáticos también.

Metabolismo del grupo hemo

El grupo hemo es un compuesto biológico nitrogenado que constituye el grupo prostético de numerosas proteínas, la más abundante de las cuales es la hemoglobina. Pertenece al grupo de las porfirinas, específicamente es una protoporfirina IX, a la cual se ha unido un átomo de hierro (Fig. 13.7).

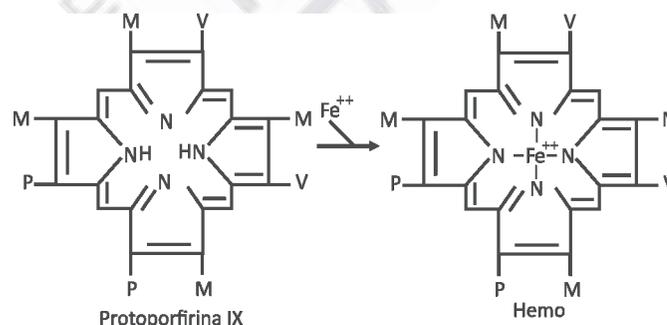


Fig. 13.7. Protoporfirina IX y grupo hemo.

Una de las funciones de la hemoglobina está íntimamente relacionada con la posibilidad que tiene el grupo hemo de ligar oxígeno, y así se transporta en la sangre. Los citocromos que

forman parte de la cadena transportadora de electrones son también hemoproteínas que participan en la transferencia de electrones hacia el oxígeno molecular. Esta función está íntimamente relacionada con el grupo hemo también.

La síntesis del grupo hemo es compleja. Lo que es importante destacar ahora es que tiene como requerimiento al aminoácido glicina como precursor, y el otro sustrato es la molécula de succinil-CoA. El hígado tiene una participación importante en la síntesis de grupo hemo. En su catabolismo, su producto final es la bilirrubina.

Resumen

El amoníaco es una molécula tóxica para el sistema nervioso. Los aminoácidos glutamina y alanina tienen un papel importante en el transporte de amoníaco en la sangre pues contribuye a que su concentración se mantenga en concentraciones no tóxicas para la función del sistema nervioso. Ambos aminoácidos transportan amoníaco al hígado, pero la glutamina también transporta amoníaco a los riñones, donde por acción de la enzima glutaminasa se separa el amoníaco y se obtiene ácido glutámico. El amoníaco se excreta como sales de amonio por la orina.

En el hígado el amoníaco generado por el propio catabolismo hepático de aminoácidos, así como el que llega unido a la glutamina y a la alanina, se transforma en urea. La síntesis de urea ocurre mediante un proceso metabólico cíclico que requiere dos alimentadores. Consume energía metabólica equivalente a cuatro enlaces ricos en energía por cada molécula de urea sintetizada y se vincula al ciclo de Krebs por el fumarato. La urea sintetizada es excretada a través de la orina que se forma en el riñón.

Diversos aminoácidos contribuyen a la formación de biomoléculas de gran importancia biológica; entre ellas los nucleótidos y el grupo hemo.

Ejercicios

1. Describa el ciclo del nitrógeno en la naturaleza.
2. ¿Cuál es la forma metabólicamente activa de nitrógeno en el organismo humano?
3. Mencione los aminoácidos que contribuyen al transporte de amoníaco en la sangre.
4. Describa el ciclo de la urea.
5. ¿Qué importancia tiene la síntesis de urea para la homeostasis del medio interno?
6. Cite los aminoácidos precursores de los nucleótidos.
7. ¿Qué importancia le atribuye usted a las vías de recuperación de bases nitrogenadas?
8. Nombre el aminoácido que sirve como precursor del grupo hemo de las hemoproteínas.

Resumen de la sección

Con el nombre de compuestos nitrogenados de bajo peso molecular se hace referencia a un grupo de biomoléculas relativamente sencillas y de gran significado metabólico que tienen en común la presencia del átomo de nitrógeno en su composición. Entre ellas se encuentran aminoácidos, nucleótidos, neurotransmisores, así como otro grupo de compuestos que cumplen funciones disímiles como, por ejemplo, la creatina, que almacena fosfatos en las fibras musculares, y la carnitina, involucrada en el transporte de ácidos grasos en la membrana mitocondrial interna.

Los seres humanos carecen de sistemas enzimáticos capaces de utilizar metabólicamente el nitrógeno inorgánico. La fuente fundamental de nitrógeno son los aminoácidos, los que poseen este átomo formando parte del grupo funcional amino en la región constante de la molécula y en algunos de ellos en la cadena lateral. Es por esto que los aminoácidos poseen un lugar especial dentro del metabolismo de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular, pues el resto de los compuestos nitrogenados se sintetizan utilizando el nitrógeno proveniente del grupo amino de los aminoácidos.

Los aminoácidos libres que se encuentran en el medio interno del organismo humano tienen dos fuentes fundamentales: las proteínas, que se ingieren con los alimentos en la dieta común, -de ahí la importancia de ingerir proteínas diariamente en cantidad y calidad adecuadas para el estado fisiológico en que se encuentre el sujeto-, y el catabolismo de las proteínas hísticas. Diariamente se hidrolizan proteínas como parte del recambio natural de las biomoléculas. Cualquiera que sea la fuente de los aminoácidos libres presentes, estos pueden seguir diversos destinos metabólicos.

Los aminoácidos pueden ser reutilizados en la síntesis de nuevas proteínas; se considera que este es el principal destino metabólico. Los esqueletos carbonados de los aminoácidos pueden ser oxidados y sus grupos aminos reutilizados o eliminados.

En su síntesis y degradación los aminoácidos experimentan un conjunto de reacciones, algunas comunes a las dos fases del metabolismo. A estas reacciones se les ha denominado reacciones generales de los aminoácidos y son la transaminación, la desaminación oxidativa, la descarboxilación y la transdesaminación. En todas las reacciones citadas están involucrados uno u otro de los grupos funcionales constantes de los aminoácidos.

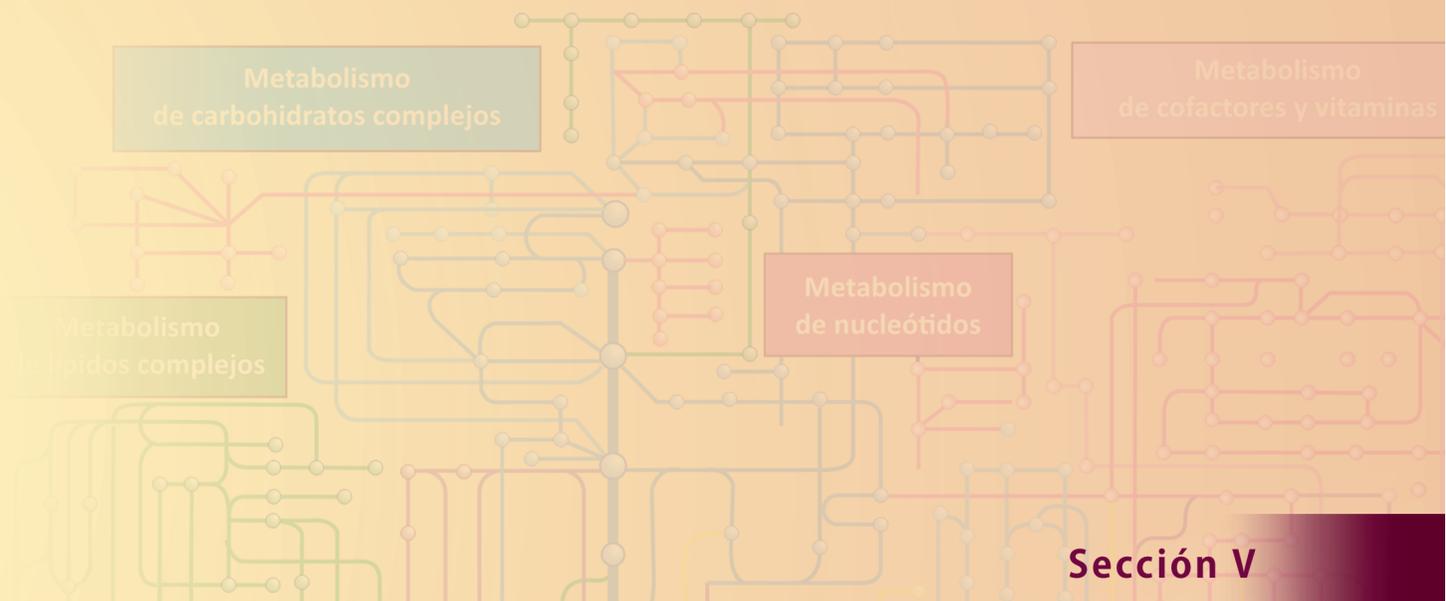
El destino metabólico del grupo amino merece atención especial dentro del estudio del metabolismo de los aminoácidos, pues la transformación de este grupo funcional en las reacciones de desaminación oxidativa genera amoníaco, que es un compuesto químico tóxico para el sistema nervioso central si se incrementa por encima de cierta concentración en la sangre. La homeostasis del amoníaco se logra fundamentalmente a expensas de la formación de urea, molécula mucho más inocua que se sintetiza en

el hígado y se excreta por la orina. Aunque la eliminación de amoniaco ocurre de forma muy eficiente mediante el metabolismo de la urea, la formación de sales de amonio en el riñón y su excreción por la orina también contribuye en parte a la homeostasis de esta sustancia tóxica.

Numerosas mutaciones genéticas originan errores congénitos en el metabolismo de la urea, algunos incompatibles con la vida. Las enfermedades hepáticas degenerativas pueden llevar a una disminución de la función del órgano con la consiguiente afectación del metabolismo de la urea. En esta situación se produce un cuadro clínico conocido como encefalopatía hepática que constituye una emergencia médica.

Bibliografía

- Blazquez, L.; Azpitarte, M.; Saenz, A.; Goicoechea, M.; Otaegui, D.; Ferrer, X.; Illa, I.; Gutierrez-Rivas, E.; Vilchez, J. J.; Lopez de Munain, A. (2008). Characterization of novel CAPN3 isoforms in white blood cells: an alternative approach for limb-girdle muscular dystrophy 2A diagnosis. *Neurogenetics*, 9, 173-82.
- Body, S. D., Fotiadis, C. Sboeger, Y. Kanay y M. Palaci (2013). The small SLC 43 family: facilitator system L aminoacid transporters and the orphan EEG1. *Mol Aspect Medicine*; 34, 638-45.
- Bruer, S and M. Palacin. (2011). The role of aminoacid transporters in inherited and acquired diseases. *Biochem. J.*; 436, 193-211
- Budhidarmo, R, Y. Nakatani y C. Day. (2012). Rings hold the key to ubiquitin transfer. *Trends Biochem. Sci.*, 37, 58-65
- Deutsch, S.I., Rosse, R.B., Lakshman, R.M. (2006). Dysregulation of tau phosphorylation is a hypothesized point of convergence in the pathogenesis of alzheimer's disease, frontotemporal dementia and schizophrenia with therapeutic implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, Dec 30;30(8), 1369-80.
- Ehrmann, D. A.; Schwarz, P. E. H.; Hara, M.; Tang, X.; Horikawa, Y.; Imperial, J.; Bell, G. I.; Cox, N. J. (2002). Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 87, 1669-1673.
- Felipo, V- (2013). Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. *Nature Rev Neuroscience*; 14, 851-58.
- Fonseca, P.C.A., J. heande P. Morris (2012). Molecular model of the human 26S Proteasome. *Mol. Cell.*; 46, 54-66.
- Fotiadis, D., Y. Kansy y M. Palacin (2013). The LCC3 and CLC7 families of amino acid transporters. *Mol. Aspec. Medicine*; 34, 139-158.
- Gonzalez, A.; Abril, E.; Roca, A.; Aragon, M. J.; Figueroa, M. J.; Velarde, P.; Royo, J. L.; Real, L. M.; Ruiz, A. (2002). CAPN10 alleles are associated with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab*, 87, 3971-3976.
- Gropman A, L, Summar M and Leonar J, V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*; 30 (6), 865-79.
- Harvey RA and Ferrier DR. (2011). *Biochemistry*. Lippincott's Illustrated Reviews. 6th Ed. Williams & Wilkins, New York.
- Horikawa, Y., Oda, N., Cox, N. J., Li, X., Orho-Melandar, M., Hara, M., Hinokio, Y., Lindner, T. H., Mashima, H., Schwarz, P. E. H., del Bosque-Plata, L., Horikawa, Y., et al. (2000). Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genet.*, 26, 163-75
- Kanai, Y., B. Clemencon, A. Simonin, M. Leuenberger, M. Lochner, M. Weiss Tanner y M. A. Hediger (2013). The SLC 1 high-affinity glutamate and neutral aminoacid transporter family. *Mol Aspec Medicine*; 34, 108-20.
- Kenneth S. Polonsky, M.D. (2006). Retinol-Binding Protein 4, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 354, 2596.
- Li M, Li C, Allen A, Stanley CA and Smith TJ. (2011). The structure and allosteric regulation of glutamate dehydrogenase. *Neurochem Int.*; 59 (4), 445-55.
- Lodish Harvey. (2013). *Molecular Cell Biology*, 7th edition. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
- López-Otín C, Bond JS.: (2008). Proteases: Multifunctional Enzymes in Life and Disease. *J Biol Chem*; 283, 30433-37.
- Meigs, J.B., Shrader, P., Sullivan, L.M., McAteer, J.B., Fox, C.S., Dupuis, J., Manning, A.K., Florez, J.C. (2008). Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359, 2208, November 20.
- Nelson, D.L and Cox, M.M. (2011). *Principles of Biochemistry*. Lehninger. 6th Ed. W.H. Freeman and Company, New York.
- Shayakul, C., Cléménçon, B. and Hediger, M.A. (2013). The urea transporter family (SLC14): Physiological, pathological and structural aspects. *Mol Aspec Medicine*; 34, 313-22.
- Stewart G. (2011). The emerging physiological roles of the SLC14 A family of urea transporter. *British J Pharmacol*; 164, 1780-92.



Sección V

Regulación e integración del organismo

Metabolismo de **Capítulo 14.** Integración y control del metabolismo

Capítulo 15. Adaptación a situaciones específicas

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Introducción a la sección

Metabolismo de carbohidratos

La formación de los organismos pluricelulares ha hecho necesaria la diferenciación estructural y la especialización funcional de las células. A esta especialización no escapa el metabolismo, cuyos procesos se desarrollan con mayor intensidad en unos tipos celulares que en otros, e incluso hay procesos que se realizan en un solo tipo celular. Las relaciones que se establecen entre los procesos que se llevan a cabo en diferentes tipos celulares hacen posible la existencia del metabolismo del organismo. De manera que en ocasiones un proceso comienza en un tipo celular y continúa en otro u otros tipos, creando así una relación de dependencia metabólica entre los tipos de células que forman parte del organismo.

También en el interior de las células existe esa relación de dependencia de manera que ningún proceso metabólico se realiza con total independencia del resto de los procesos. Es así que el metabolismo, tanto al nivel de la célula como del organismo, funciona como un todo único integrado, lo cual significa que alteraciones en un proceso dentro de una célula repercuten sobre otros procesos en la misma célula y en otros tipos celulares.

La integración del metabolismo que se trata en el capítulo 14 se refiere precisamente a aquellos mecanismos que permiten la relación estrecha entre procesos metabólicos, de forma tal que cada uno de ellos depende en mayor o menor medida de todos los demás. Aquí se relacionan esos mecanismos y se ejemplifican con procesos ya conocidos por el lector por formar parte de los capítulos anteriores.

El control del metabolismo que es tratado en el mismo capítulo recapitula los principales mecanismos mediante los cuales las células y el organismo pueden aumentar o disminuir la intensidad de un proceso metabólico en respuesta a cambios en el ambiente o debidos a la propia actividad de las células o el organismo. El análisis de los principales mecanismos de control del metabolismo se acompaña de ejemplos ya conocidos por el lector.

Tanto la integración como el control dependen de la generación de señales, es decir, portadores materiales de información. Por lo general estas señales aparecen como consecuencia de la interacción del organismo y el ambiente. Una primera señal da lugar a una respuesta que en ocasiones lleva a la aparición de una segunda señal y esta origina una tercera y así sucesivamente, hasta que el organismo logra adaptarse al cambio ambiental o las condiciones regresen al estado anterior. Por eso se da tanta importancia a la aparición y desaparición de las señales en el curso de un proceso de adaptación.

Como colofón del estudio del metabolismo, en el capítulo 15 se analiza la adaptación del metabolismo del organismo a situaciones específicas seleccionadas por su importancia cotidiana. Así, el ejer-

cicio físico voluntario proporciona un modelo valioso de cómo una actividad realizada sobre todo por un tipo celular específico, la fibra muscular estriada, influye intensamente sobre la actividad de otros órganos y tejidos como el hígado, el corazón, el tejido adiposo, etc. El objetivo es demostrar que, al contrario de la creencia popular, el ejercicio no es una actividad del músculo, sino de todo el organismo, lo cual explica los efectos beneficiosos de la práctica sistemática de ejercicios físicos para la conservación, la restauración y el mejoramiento de la salud.

El segundo modelo seleccionado es el ayuno prolongado, que no se trata de una cuestión teórica, sino de una dramática situación por la que atraviesan miles de personas en el mundo contemporáneo debido al injusto orden económico mundial impuesto por los países imperialistas. La privación de alimentos obliga al organismo a reordenar sus procesos metabólicos de manera que pueda mantener la vida por un periodo de tiempo que permita volver al estado anterior. En esta lucha con un ambiente adverso están implicados todos los procesos metabólicos de todas las células. El organismo pone en ejecución un programa que va alterando las vías metabólicas en un orden preciso, primero en unos órganos y después en otros. De no remediarse la situación ocurre la muerte cuando se agotan los recursos internos.

La obesidad, que es el tercer modelo seleccionado, constituye el anverso de la moneda y es también una realidad en el mundo de hoy, incluso en Cuba. La ingestión excesiva de alimentos calóricos lleva a su almacenamiento en forma de triacilglicérolos en el tejido adiposo, como es lo normal. Pero esa acumulación excesiva repercute sobre el metabolismo de otros tipos celulares y se manifiesta como complicaciones de la obesidad. La hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II, las cardiopatías son entre otras las principales complicaciones de la obesidad. Conocer los fundamentos moleculares de este estado peculiar permitirá a los futuros profesionales de la medicina prestar una atención con base científica a sus pacientes obesos.

El último modelo seleccionado es la diabetes mellitus tipo I. Ningún libro que se precie de tratar adecuadamente el metabolismo y las adaptaciones a situaciones específicas puede prescindir de este modelo. Es tal vez el ejemplo más notorio de que el metabolismo del organismo es un todo integral. La deficiencia en la actividad de la insulina genera un trastorno general del metabolismo en prácticamente todos los órganos y tejidos, lo que muestra las relaciones íntimas que existen entre ellos y que la ausencia de un tratamiento adecuado puede llevar a complicaciones cada vez más graves que ponen en riesgo la vida del enfermo. La diabetes mellitus tipo I es el modelo de adaptación metabólica por excelencia.

En estos cuatro modelos se ponen en evidencia los conceptos y mecanismos de integración y control del metabolismo.



Capítulo 14

Integración y control del metabolismo

Los organismos vivos deben obtener del ambiente las sustancias y la energía necesaria para su existencia, crecimiento y desarrollo. Pero esas sustancias deben ser transformadas en componentes propios de cada organismo y generar un tipo de energía capaz de ser utilizada de forma eficiente por ellos. Esa es la función del metabolismo.

De lo anterior se desprende que el metabolismo es el conjunto de reacciones químicas catalizadas por enzimas que transforman los nutrientes obtenidos del ambiente en sustancias propias del organismo y en energía metabólicamente útil, por lo general en forma de ATP. Ese conjunto de reacciones debe estar sujeto a mecanismos de control eficaces que permitan que la velocidad de cada proceso metabólico aumente o disminuya de acuerdo con las condiciones celulares.

En los organismos pluricelulares las células presentan un alto grado de especialización, lo cual incluye también diferencias en el metabolismo que lleva a cabo cada una de ellas. Esto lleva al concepto de la existencia de un metabolismo general del organismo viviente, donde cada tipo celular participa de forma diferente en su mantenimiento y desarrollo.

El presente capítulo está dedicado al estudio de los mecanismos moleculares que hacen posible la integración del metabolismo en un proceso único del organismo y de los que hacen posible que su funcionamiento se adapte a las condiciones cambiantes del ambiente.

Integración del metabolismo

En español la palabra *integral* significa general, global, que aplicada al metabolismo debe interpretarse como la visión global de todas las transformaciones que las células llevan a cabo. Es decir, para la célula no existe el metabolismo de los glúcidos o de los lípidos o de las proteínas en particular, sino solamente el metabolismo. Aunque para su estudio se acostumbra a dividir el metabolismo de acuerdo con los tipos de biomoléculas implicadas.

A continuación, se estudiarán los principales mecanismos de integración del metabolismo celular.

Por un sustrato común. El metabolismo se integra a partir de los vínculos que se establecen entre los diferentes procesos.

Estos vínculos pueden estar representados por sustancias que pueden ser transformadas de varias formas y, por lo tanto, relacionan esos procesos unos con otros. Así, la glucosa-6-fosfato es el sustrato inicial de la glucogenogénesis, de la glucólisis y del ciclo de las pentosas, lo cual significa que estas vías no pueden funcionar simultáneamente con la misma intensidad, pues todas ellas dependen de la disponibilidad del sustrato. Por otra parte, la falta de utilización del sustrato por una de esas vías facilita su utilización por alguna de las otras.

Otro caso interesante es el de los ácidos grasos esterificados a la coenzima A, pues son los sustratos de la síntesis de triacilgliceroles, fosfátidos de glicerina, esfingolípidos y ésteres del colesterol. También participan en la modificación postraducciona de algunas proteínas. Por eso, se comprende que todas esas vías dependen unas de otras y, por lo tanto, esos procesos no pueden funcionar de manera simultánea con la misma intensidad, pues comparten el mismo sustrato.

Por último, se mencionará al acetil-CoA, que se forma principalmente por la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico y que, además de ser el alimentador más importante del ciclo de Krebs, es precursor de la síntesis de ácidos grasos, de colesterol y de cuerpos cetónicos. También interviene en la modificación covalente de algunas proteínas, entre ellas las histonas, estableciendo una relación fundamental entre el metabolismo y los mecanismos de expresión de la información genética (epigenética). En la figura 14.1 se ilustra este mecanismo.

Por intermediarios comunes. Otro mecanismo integrador depende de la existencia de metabolitos intermediarios comunes a varias vías metabólicas que hacen que la intensidad de la segunda dependa de la intensidad de la primera. Es el caso del gliceraldehído-3-fosfato. Este metabolito se forma en el transcurso de la glucólisis y por reacciones sucesivas se convierte en ácido pirúvico. Pero también está en equilibrio con la fosfodihidroxiacetona, que puede reducirse y formar glicerol-3-fosfato, el cual es precursor de la síntesis de triacilgliceroles y fosfátidos de glicerina. También mediante otras reacciones da lugar a la formación del aminoácido serina, que a su vez puede originar la glicina. Mediante este intermediario común se integran las vías de los glúcidos, los lípidos y las proteínas. Este mecanismo se muestra en la figura 14.2.

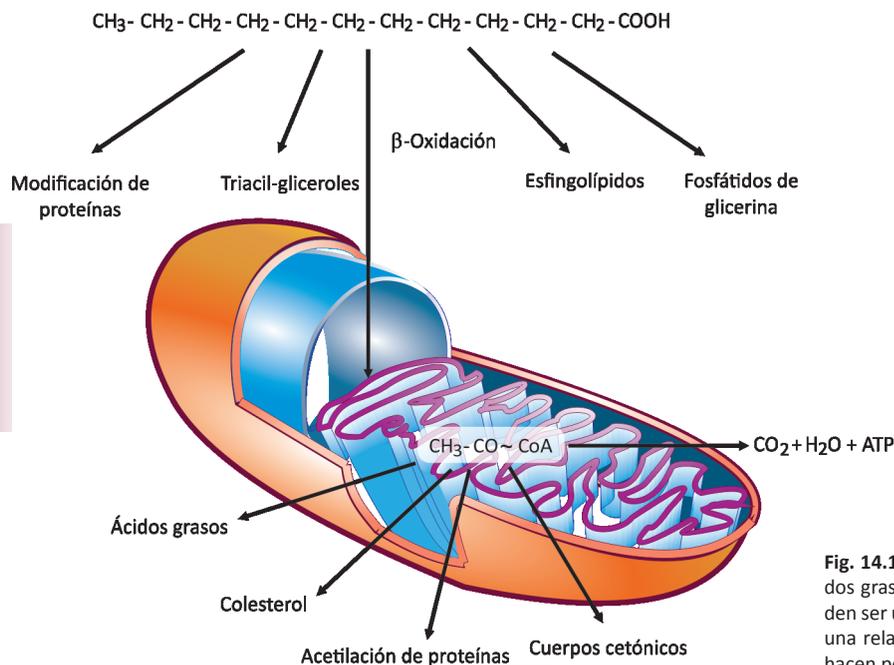


Fig. 14.1. Integración de un sustrato común. Tanto los ácidos grasos como uno de sus derivados, el acetil-CoA pueden ser utilizados en diferentes procesos con lo cual se crea una relación de dependencia entre ellos. Estas relaciones hacen posible la unidad del metabolismo.

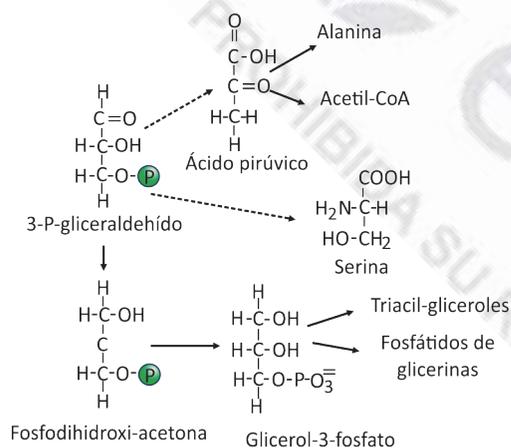


Fig. 14.2. Integración por intermediarios comunes. El 3-P-gliceraldehído que se forma durante la glucólisis no solo puede convertirse en ácido pirúvico mediante esa vía, también alternativamente puede producir glicerol por la síntesis de triacilgliceroles o serina que interviene en el metabolismo de los aminoácidos. Los intermediarios comunes son un mecanismo frecuente de integración metabólica.

Otro ejemplo elocuente es el ácido oxalacético, que puede ser transformado en fosfoenolpirúvico y dar inicio a la gluconeogénesis, transformarse en ácido aspártico y participar en el metabolismo de las proteínas, formar ácido cítrico, que es un precursor de la síntesis de ácidos grasos, o ser oxidado en el ciclo de Krebs con la concomitante producción de ATP en la cadena respiratoria.

Estos metabolitos que se forman a partir de diferentes vías y pueden ser utilizados en varios procesos reciben el nombre de metabolitos de encrucijada.

Por el ciclo de oxidación y reducción de los cofactores. Tanto las vías anabólicas como las catabólicas utilizan cofactores de oxidación reducción. En las catabólicas los cofactores son reducidos generalmente por ganancia de átomos de hidrógeno. Como

la concentración intracelular de esos cofactores es muy pequeña, pudieran acumularse en su forma reducida y constituirían un freno para la vía que los genera. Es necesario que exista otra vía que los oxide. De esa manera se crea una relación de dependencia entre las dos vías. Una de ellas requiere cofactores en forma oxidada y los reduce. La otra utiliza esos cofactores reducidos y los oxida.

Un ejemplo destacado es el ciclo del NADP⁺/NADPH. Las dos primeras enzimas del ciclo de las pentosas requieren NADP⁺ para catalizar las reacciones de oxidación del ciclo y producen NADPH. Si este NADPH no se utiliza, se acumula y disminuye la concentración del NADP⁺ necesario para esas enzimas. Sin embargo, tanto la síntesis de ácidos grasos como la de colesterol requieren NADPH, que sus enzimas transforman en NADP⁺. Esto crea una relación de dependencia entre ambos procesos, pues el ciclo de las pentosas no puede funcionar si no hay síntesis de ácidos grasos o colesterol, y la síntesis de estos lípidos no ocurrirá si no funciona el ciclo de las pentosas. En la figura 14.3 se muestra la relación entre el ciclo de las pentosas y la síntesis del colesterol por el ciclo de oxidación y reducción de cofactores. Otros ejemplos de esta naturaleza se han estudiado en otros capítulos de este libro.

Por efectores alostéricos. Algunos metabolitos tienen la función de control de las vías metabólicas, como se verá con más detalle en los capítulos siguientes. También esos metabolitos tienen una función integradora, pues su acción puede tener efectos en varios procesos metabólicos. Por ejemplo, el citrato, es un efector alostérico negativo de la fosfofructoquinasa-1, que es el marca-paso de la glucólisis, pero es un efector positivo de la acetil-CoA carboxilasa que cataliza el paso limitante de la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto, cuando la concentración de citrato se incrementa en el citosol se produce la inhibición de la glucólisis y se activa la síntesis de ácidos grasos.

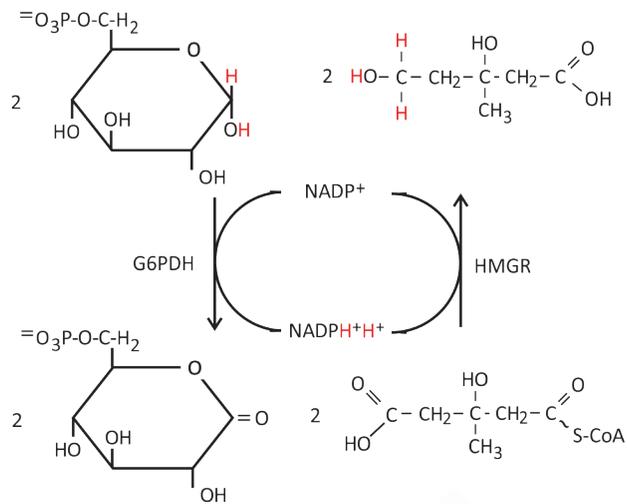


Fig. 14.3. Integración por ciclos de oxidación-reducción de cofactores. Las vías catabólicas producen cofactores reducidos que son utilizados en las vías anabólicas. En este caso la oxidación directa de la glucosa genera NADPH que puede ser utilizado en la reducción de β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA que es un paso clave en la síntesis del colesterol. G6PDH: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HMGR: β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA reductasa.

Todos los elementos mencionados le dan al metabolismo un carácter integral, es decir, una unidad funcional donde todos los procesos ocurren simultáneamente, pero con intensidad diferente de acuerdo con las condiciones ambientales a las que las células se exponen en cada momento. Como se verá más adelante, la comunicación intercelular permite que ese carácter integral sea extensivo a todo el organismo, de manera que el metabolismo de cada tipo celular esté en función del metabolismo de otros tipos celulares, lo que le confiere carácter unitario a todo el metabolismo corporal.

Regulación y control

Estos dos términos se usan indistintamente en muchos textos y, sin embargo, tienen significados diferentes. Regular un proceso significa hacer que este se mantenga sin variaciones en el tiempo, es decir, que transcurra a la misma velocidad y en las mismas condiciones. Por ejemplo, en la industria se regula la temperatura o la presión a la cual debe realizarse un proceso. Por su parte, controlar el proceso es hacer que este funcione a mayor o menor velocidad de acuerdo con las condiciones imperantes en cada momento.

En el organismo humano existe la regulación en la composición de los líquidos corporales, especialmente de la sangre, solo que en los procesos biológicos la constancia en la concentración de una sustancia no suele ser un número fijo, sino que se establece para un rango. Así la concentración de glucosa en la sangre está regulada, pues sus valores deben estar entre 4-6,4 mM, el pH sanguíneo debe ser de $7,49 \pm 0,1$ y así con otras variables. En la figura 14.4 se muestra el mecanismo básico de regulación de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia).

También existe regulación de la estatura, pues una vez alcanzado el estado adulto, esta no varía con el paso de los años.

Tal vez el ejemplo más sobresaliente de regulación es el peso corporal, que habitualmente se mantiene constante durante años a pesar de que un individuo en ese tiempo puede ingerir toneladas de alimentos. Una vez aclarados estos conceptos, se abordará el estudio del control del metabolismo.

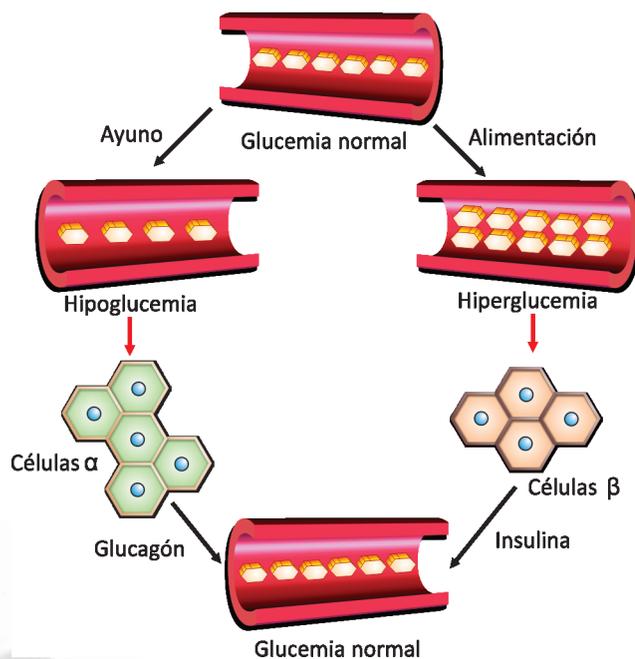


Fig. 14.4. Regulación de la glucemia. Los niveles de glucosa en sangre son estrictamente regulados con la participación fundamental de la insulina y el glucagón. Si la glucemia disminuye se secreta glucagón que activa los procesos que aportan glucosa a la sangre y la glucemia se restituye. Si la glucemia aumenta se secreta insulina que favorece el paso de glucosa hacia el interior de las células con lo cual disminuye su concentración en la sangre.

Control del metabolismo

El control del metabolismo se refiere a aquellos mecanismos que modifican la intensidad de los procesos metabólicos en respuesta a las condiciones imperantes en cada momento para que las células puedan adaptarse a esas condiciones. El ser humano está tan acostumbrado al ambiente que pareciera que las células y el organismo como un todo están expuestos a un ambiente más bien constante, pero en realidad no es así. Téngase presente, por ejemplo, que la temperatura ambiente varía durante el día a veces hasta 10°C . Por otra parte, la costumbre de los seres humanos de ingerir alimentos en horas más o menos fijas cada día hace que la concentración de nutrientes aumente de forma brusca en la sangre en el posprandial y disminuya considerablemente durante los periodos interalimentarios. La actividad física no tiene la misma intensidad en todos los momentos del día ni es igual todos los días. El hombre está expuesto todos los días a ciclos de luz y oscuridad que modifican el comportamiento. Por lo tanto, las circunstancias que rodean a las células, en particular, y al organismo, en general, varían de un momento a otro y, por consiguiente, es necesario que los procesos metabólicos ajusten su funcionamiento a ese ambiente cambiante.

En el control del metabolismo pueden distinguirse dos variantes. El control autónomo, propio de cada tipo celular que responde a señales intracelulares que se generan como consecuencia de la propia actividad de la célula, y el control externo o no autónomo, que son los mecanismos intracelulares de control que se accionan en respuesta a señales provenientes del ambiente extracelular y coordinan la actividad de diferentes tipos celulares ante situaciones cambiantes para el organismo. A continuación, se presenta un estudio somero de cada tipo. El estudio exhaustivo de todos ellos se encuentra más allá del alcance de este libro.

Mecanismos de control autónomo

Los elementos determinantes de estos mecanismos son sustancias propias de las células, cuyas concentraciones varían de acuerdo con la actividad celular. Se pueden distinguir dos tipos de moléculas: aquellas que solamente tienen una función de control y las que además realizan otras funciones. Entre las primeras se encuentran la fructosa-2,6-bisfosfato, que es principal activador de la fosfofructo quinasa-1 y con ello de la glucólisis y los nucleótidos cíclicos, como el adenosín-monofosfato cíclico (AMPc) y el guanosín-monofosfato cíclico (GMPc). Entre los segundos se hallan el ácido cítrico, que modula la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos, la glucosa-6-fosfato, que es un inhibidor de las hexoquinasas A, B y C, el malonil-CoA, que inhibe el transporte de ácidos grasos hacia las mitocondrias y especialmente los nucleótidos de adenina, AMP, ADP y ATP.

Aunque existen diversos mecanismos de control, todos confluyen en una enzima que cataliza una reacción específica dentro de un proceso metabólico. El control de la velocidad de una reacción catalizada enzimáticamente puede realizarse modificando bien la cantidad bien la actividad de la enzima.

Como se sabe, la velocidad de una reacción es directamente proporcional a la concentración de la enzima. Comoquiera que el volumen celular no se modifica durante la adaptación, variar la cantidad de enzima significa modificar su concentración y con ello la velocidad de la reacción. La cantidad de enzima puede ser modificada por un aumento o disminución de la síntesis o de su degradación. Estos mecanismos serán presentados más adelante.

Se puede también modificar la actividad sin modificar la cantidad de algunas enzimas. Para hacerlo las enzimas deben presentar al menos dos estados con actividad diferente, y el mecanismo consiste en provocar la transición de un estado a otro. Así, los mecanismos que promueven el estado de mayor actividad son activadores y los contrarios son inhibidores. Por lo tanto, el punto crítico en un mecanismo de este tipo consiste en controlar la concentración o la actividad de los efectores con lo cual se controla la actividad de las enzimas que son diana de esos efectores. Esas enzimas suelen ser (pero no siempre son) estructuralmente complejas, formadas por varias subunidades y se encuentran ubicadas al inicio de las vías de manera que, su inhibición o activación repercute sobre la vía en su conjunto.

Existen varios mecanismos para controlar la actividad de enzimas, entre los que se destacan la transición alostérica, la

modificación covalente, la interacción con otras macromoléculas, la translocalización y la activación de precursores inactivos. Sin embargo, todos están subordinados a la disponibilidad de los nutrientes, que constituye la primera línea del control del metabolismo.

Disponibilidad de los nutrientes

Los monosacáridos, los aminoácidos y los ácidos grasos requieren de transportadores para atravesar la membrana celular; los dos primeros debido a su carácter polar, el último por su masa molecular. Para cada uno de ellos existe un grupo de transportadores, denominados portadores de solutos SLC (del inglés, *solute carrier*), que se diferencian por su localización en los tejidos, su afinidad por el ligando y la velocidad de transporte. Las células dispondrán de más o menos nutrientes en dependencia del tipo de transportador que presenten y, por lo tanto, la velocidad de determinados procesos metabólicos estará limitada por la disponibilidad del nutriente.

Por ejemplo, existen al menos 14 transportadores de glucosa, que tradicionalmente se denominan GLUT. El GLUT2, que presenta muy baja afinidad por la glucosa, solo aparece en el hígado, las células β del páncreas y células del sistema nervioso central, que actúan como sensores de la glucemia. El GLUT4 solo existe en el músculo y el tejido adiposo. Otros tejidos presentan otras formas, aunque el más abundante es el GLUT1.

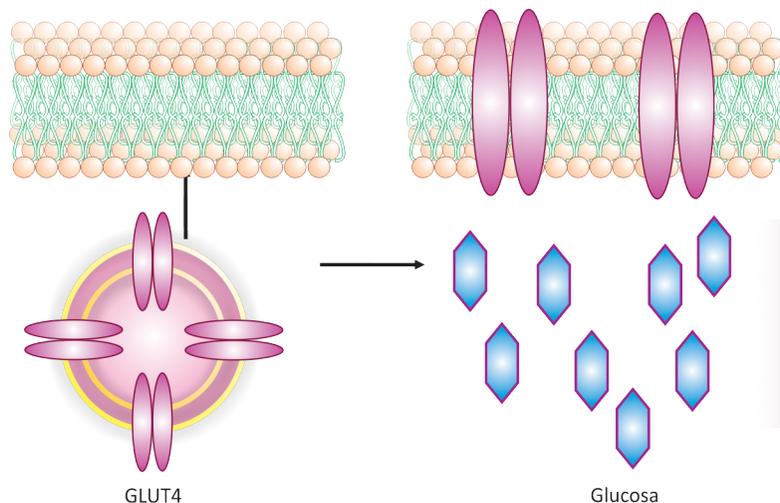
Que estos transportadores participan en el control del metabolismo se hace más evidente en el caso de GLUT4. Este transportador se encuentra formando parte de vesículas retenidas cerca de la membrana plasmática y, ante situaciones determinadas como el ejercicio físico intenso, es transportado hacia la membrana plasmática, con lo cual se incrementa el transporte de glucosa hacia el interior de la célula, lo que facilita su oxidación y la obtención de ATP necesario para la contracción muscular. La intensidad de la glucólisis se incrementa debido a la actividad de un transportador. La figura 14.5 esquematiza el control de la actividad del GLUT4.

Transición alostérica

Este mecanismo se basa en la existencia de las enzimas en dos estados conformacionales de diferente actividad los cuales, debido a la unión no covalente de las moléculas efectoras, que se unen a un sitio diferente del centro activo llamado sitio alostérico, transitan de un estado a otro. Los efectores positivos o activadores propician el cambio hacia la conformación más activa y los negativos o inhibidores hacia la menos activa.

Un ejemplo es la enzima fosfofructoquinasa-1, que cataliza la conversión de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-bisfosfato. Como efectores positivos tiene la fructosa-2,6-bisfosfato, que es su principal activador, pero además el ADP. Por otra parte, el ATP y el ácido cítrico actúan como efectores negativos. Como las concentraciones de ADP y ATP no pueden variar una independientemente de la otra, la actividad de la enzima y, por tanto, la intensidad de la glucólisis están determinadas por el potencial energético celular: aumentan cuando la disponibilidad de energía es baja y disminuyen cuando es alta.

Fig. 14.5. Control por disponibilidad de nutrientes. Las proteínas transportadoras de nutrientes pueden ser controladas y de esta manera incrementar o disminuir el paso de sustancia a través de la membrana plasmática. El transportador de glucosa GLUT4 se localiza en vesículas cercanas a la membrana y ante un estímulo específico son trasladados hacia la membrana aumentando el flujo de glucosa del exterior hacia el interior celular.



La transición alostérica permite el control coordinado de vías metabólicas contrarias, es decir, la vertiente anabólica y la catabólica de la transformación de una sustancia. Por ejemplo, el metabolismo de la glucosa se realiza mediante la glucólisis y la gluconeogénesis. Una reacción clave es la conversión de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-bisfosfato y viceversa. La primera es catalizada por la fosfofructoquinasa-1 y la segunda por la fosfofructofosfatasa-1. Sucede que el ATP es un inhibidor de la quinasa y un activador de la fosfatasa, mientras que el ADP activa a la quinasa e inhibe a la fosfatasa. De esta forma se establece el control coordinado de ambas vías, de manera que cuando predomina el ATP se activa la gluconeogénesis, pero al aumentar el ADP aumenta la glucólisis. En la figura 14.6 se ilustra esta situación. Ejemplos de estos mecanismos han sido estudiados reiteradamente a lo largo de este libro.

Modificación covalente

En este caso las enzimas presentan dos estados de composición diferente debido a la existencia de un grupo químico generalmente más pequeño que se une a la enzima de forma covalente. La unión provoca un cambio de conformación de la enzima que puede ser hacia la forma más activa o hacia la de menor actividad. Como se trata de una unión covalente, debe existir una enzima que catalice la unión del grupo y otra la separación. La modificación puede consistir en la adición o sustracción de grupos fosfato, metilo, acetilo, prenilo, ADP-ribosa o ubiquitina y otros péptidos relacionados. En lo que se refiere al metabolismo, la modificación más frecuente ocurre mediante los ciclos de fosforilación y desfosforilación a la cual se dedicarán los párrafos siguientes.

Muchas enzimas son reguladas por la adición y sustracción de grupos fosfato. La adición es catalizada por enzimas del grupo de las proteínas quinasa (es decir, los sustratos son proteínas) y el fosfato proviene del ATP, mientras que la sustracción es realizada por las fosfoproteínas fosfatasa. Existen numerosas enzimas de ambos tipos. Las quinasa pueden tener una especificidad restringida a un solo sustrato o pueden fosforilar numerosas pro-

teínas. Las fosfatasa suelen tener una especificidad de sustrato más amplia. Por lo tanto, la actividad de una enzima metabólica específica que se controla por este mecanismo va a estar en dependencia de la actividad relativa de la quinasa y la fosfatasa correspondiente. Es conveniente aclarar que no se puede predecir cuál forma de las enzimas es la más activa, pues en algunos casos es la fosforilada y, en otros, la no fosforilada.

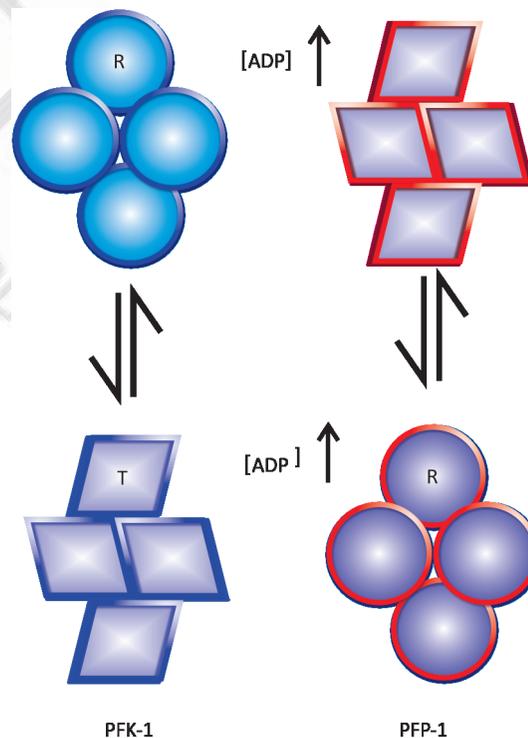


Fig. 14.6. Control coordinado por mecanismos alostéricos. Las enzimas que controlan el metabolismo de la glucosa son controladas alostéricamente por las concentraciones de ATP y ADP. Los niveles altos de ATP favorecen el estado R de una de ellas y el T de la otra. Los niveles elevados de ADP hacen lo mismo, pero con las enzimas contrarias. De manera que, cuando uno de ellos está aumentado predomina una vía y cuando está aumentado el otro predomina la vía contraria. PFK-1: Fosfofructo quinasa-1; PFP: Fosfofructo fosfatasa-1.

En muchos casos (no en todos), las quinasas y las fosfatasa propias de este mecanismo están controladas a su vez por fosforilación y desfosforilación, por lo que se crea una cadena de modificaciones covalentes que va desde estímulo inicial hasta la enzima metabólica, que es la diana final del mecanismo. Como todos los intermediarios del mecanismo son enzimas, se va produciendo un incremento paulatino de la señal inicial de modo que la repuesta final es mucho más intensa que la señal que le dio origen. Esto se conoce como fenómeno de amplificación. Es bueno señalar que la amplificación no es privativa de este mecanismo, pues también se observa en la transición alostérica, ya que una molécula del efector puede activar una enzima que puede transformar muchas moléculas de sustrato por unidad de tiempo. Sucede que en la modificación covalente existen intermediarios enzimáticos cuya única función es la amplificación de la señal.

También la modificación covalente favorece el control coordinado de vías contrarias. Por ejemplo, el metabolismo del glucógeno está integrado por la glucogenogénesis y la glucogenólisis: la enzima fundamental del primer proceso es la glucógeno sintetasa y del segundo la glucógeno fosforilasa, ambas controladas por fosforilación y desfosforilación. Así la forma fosforilada de la sintetasa es la menos activa y de la fosforilasa la más activa. Si una proteína quinasa fosforila a las dos enzimas, inhibe a la sintetasa y con ello la glucogenogénesis y a su vez activa a la fosforilasa y con ella a la glucogenólisis. El mecanismo garantiza que las dos vías no pueden funcionar de manera simultánea con la misma intensidad. Ejemplos de estos mecanismos han sido estudiados reiteradamente a lo largo de este libro. En la figura 14.7 se ilustra este mecanismo para el control del metabolismo del glucógeno. Aunque este mecanismo puede presentarse como parte del control autónomo está asociado con más frecuencia a los mecanismos de control externo o no autónomo como se verá más adelante.

Interacción con otras macromoléculas

Algunas enzimas necesitan la unión con otras macromoléculas, generalmente proteínas, para poder realizar su función. Esta interacción puede ser indispensable para determinar la especificidad de sustrato de la enzima, mantenerla en el sitio donde debe realizar su actividad o retenerla en estado inactivo. Un ejemplo notorio del primer caso son las proteínas quinasas dependientes de ciclinas o Cdk (del inglés, *cyclin-dependent kinases*). Estas enzimas están formadas por una subunidad catalítica que es inactiva a menos que se encuentre unida a una ciclina. El tipo de ciclina determina la especificidad de sustrato de la quinasa. Así el complejo formado por la ciclina D con la Cdk4 tiene como sustrato a la proteína del retinoblastoma (Rb), mientras que el formado por la ciclina E y la Cdk2 actúan sobre componentes del complejo prereplicativo al momento de iniciarse la duplicación del ADN. Además, la actividad de la enzima se controla mediante ciclos de fosforilación y desfosforilación. En la figura 14.8 se muestra el complejo mecanismo de control de la actividad de las quinasas dependientes de ciclina (Cdk).

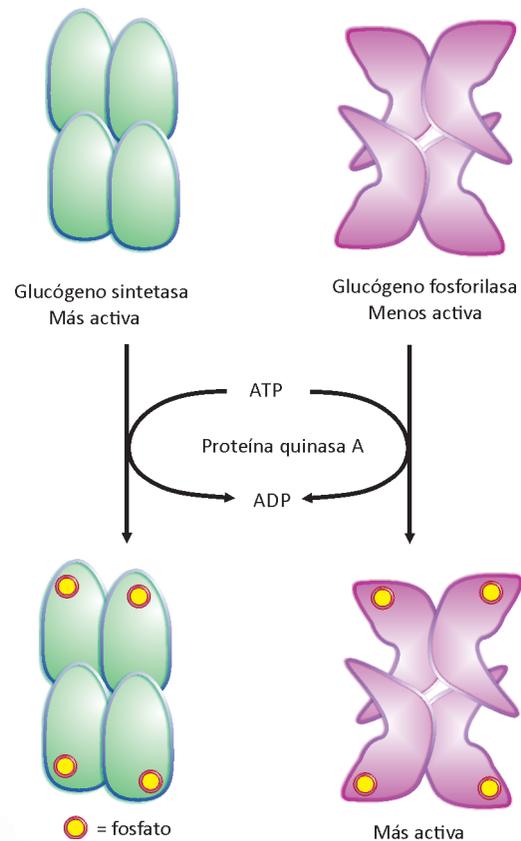


Fig. 14.7. Control coordinado por modificación covalente.

La fosfoproteína fosfatasa 1 está formada por una subunidad catalítica, pero debe asociarse con otra proteína que la recluta hacia el sitio donde debe realizar su acción. De esta forma, la subunidad G lleva a la subunidad catalítica hacia el gránulo de glucógeno donde cataliza la desfosforilación de la glucógeno sintetasa y la glucógeno fosforilasa, donde activa a la primera e inhibe a la segunda. Otro ejemplo se refiere a las enzimas que producen la modificación de las histonas que forman parte de la cromatina. Estas enzimas pueden modificar histonas específicas de cualquier nucleosoma, pero no pueden unirse directamente a ninguno de ellos. Sin embargo, existen proteínas que reconocen secuencia de bases específicas del ADN y se unen a este, reclutando hacia ese sitio las enzimas modificadoras de las histonas que harán su función en los nucleosomas adyacentes. Tal es el caso de la proteína del retinoblastoma, que se une al ADN en sitios específicos y recluta enzimas de la familia de histonas desacetilasas HDAC (del inglés, *histone deacetylase*), las cuales eliminan grupos acetilos de las histonas y contribuye a silenciar la expresión del gen ubicado en ese sitio (mecanismo epigenético).

Algunas enzimas son activadas por fosforilación, pero el sitio fosforilado es reconocido por proteínas de la familia 14-3-3 que se unen a la enzima y la retienen en estado inactivo hasta recibir la señal que determina su separación. Como ejemplo, está la fosfatasa Cdc25, que es fosforilada, pero a la cual se une 14-3-3 hasta el inicio de la mitosis cuando Cdc25 debe realizar su función.

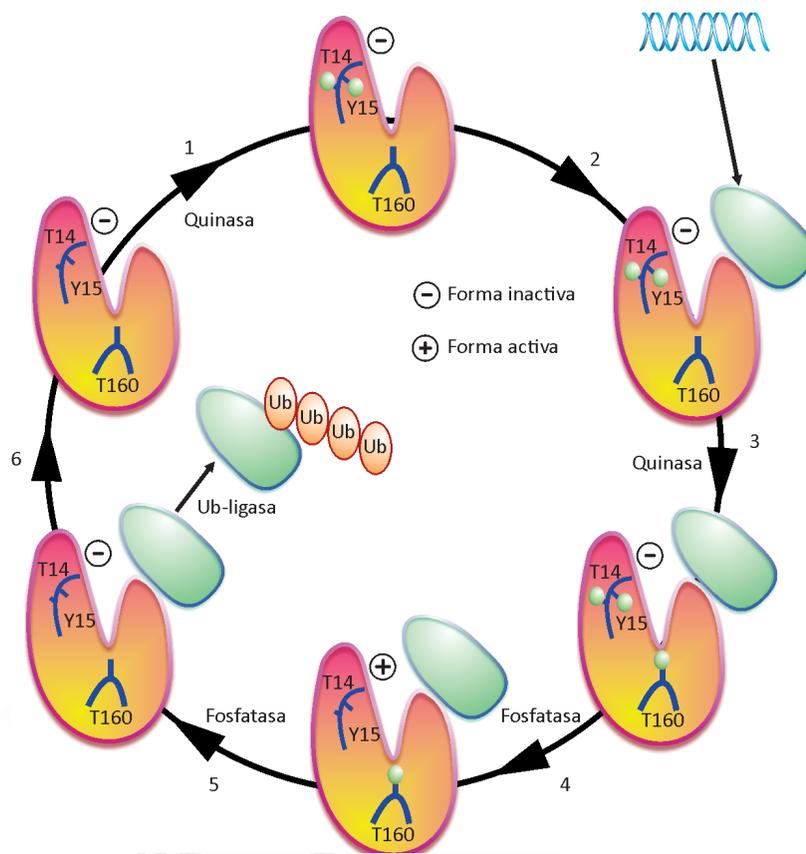


Fig. 14.8. Control por mecanismos múltiples. Las quinasas dependientes de ciclina (Cdk) pueden ser fosforiladas en la treonina 14 y la tirosina 15 por quinasas específicas (1), unirse a las ciclinas que se sintetizan en un momento determinado del ciclo celular (2), ser fosforilado en la treonina 160 por otra quinasa (3), pero ninguna de esas formas es activa. Cuando es desfosforilada en las posiciones 14 y 15 por una fosfatasa específica (4) entonces sí se torna activa, pero se vuelve a inactivar si es desfosforilada en la posición 160 (5). Por otra parte, las ciclinas pueden ser marcadas con ubiquitina (6) y degradadas por el proteasoma. Obsérvese que de todas las formas posibles de la enzima solamente una es activa.

También existen las proteínas inhibitoras, como los CDI que actúan sobre las Cdk y los péptidos inhibidores de la fosfoproteína fosfatasa 1.

Translocalización

Como todas las proteínas, las enzimas son sintetizadas en el citoplasma por los ribosomas. Sin embargo, no todas actúan en el mismo. Una forma de controlar la actividad de las enzimas es transportarlas hacia el sitio donde ejercen su acción solo en el momento que su acción es necesaria. Por ejemplo, los ADN polimerasas se sintetizan durante la fase G1 del ciclo celular y, solamente si las células reciben el estímulo necesario para su reproducción, estas enzimas son transportadas hacia el núcleo a finales de la fase G1 e inicios de la fase S, que es cuando ocurre la duplicación del ADN.

Activación de precursores inactivos

Algunas enzimas se sintetizan en forma de precursores inactivos y requieren un mecanismo para su activación. Son los llamados zimógenos. Es característico, pero no exclusivo de las enzimas digestivas. Por ejemplo, las células de la mucosa gástrica

sintetizan y secretan hacia la cavidad estomacal el pepsinógeno. Cuando en el momento de la digestión se secreta ácido clorhídrico y el pH del estómago desciende, los iones hidrógeno catalizan la ruptura de un enlace peptídico que separa un péptido inhibidor y la enzima deviene activa y se denomina pepsina. Después la propia pepsina puede catalizar la activación del pepsinógeno. Algo similar sucede con los factores de la coagulación sanguínea.

Todos estos mecanismos tienden a la adaptación de la actividad celular a las condiciones existentes en cada momento y se realizan mediante mecanismos intrínsecos que no dependen de señales extracelulares. No obstante, es bueno señalar que muchos de esos mecanismos también son accionados por señales extracelulares que permiten la coordinación del metabolismo de cada tipo celular a las necesidades del organismo en cada momento.

Modificación de la cantidad de enzimas

Las enzimas, como todas las proteínas, están sujetas a procesos de síntesis y degradación, y del balance entre esos dos procesos depende la cantidad de enzima presente en cada momento. Como el volumen celular no varía de modo significativo, un cambio en la cantidad de enzima significa una modificación

en su concentración y, por lo tanto, en la velocidad de la reacción que ella cataliza, pues la velocidad es directamente proporcional a la concentración de la enzima.

La síntesis de las enzimas ocurre en los ribosomas dirigida por el ARNm que resulta de la transcripción del gen correspondiente. Los promotores de los genes contienen secuencias de bases, que son sitios de unión de factores de transcripción génico específicos cuya unión determinan ora la activación, ora la inhibición de la transcripción. Pero, esos factores de transcripción requieren coactivadores o correpresores que permiten su interacción con la maquinaria molecular básica de la transcripción para realizar sus funciones.

Los factores de transcripción son proteínas y, por lo tanto, se sintetizan en el citoplasma y deben trasladarse al núcleo para unirse al ADN. Algunos factores lo hacen directamente, mientras que otros son retenidos en el citoplasma. Pero la unión al ADN no basta para influir sobre la transcripción, se deben reclutar los coactivadores correspondientes. El mecanismo de control de la transcripción y de la cantidad de enzimas consiste en modificar el factor de transcripción de manera que pueda hacer el reclutamiento conveniente. La modificación más frecuente ocurre mediante ciclos de fosforilación y desfosforilación.

La fosforilación puede tener efectos contrarios en los diferentes factores de transcripción. Así, el factor CREB (del inglés, *cAMP response element binding protein*) es transportado al núcleo y se une a los promotores correspondientes, pero solamente puede reclutar sus coactivadores cuando es fosforilado. En cambio, los factores de transcripción de la familia Fox (del inglés, *forkhead box*), cuando son fosforilados, se separan de los promotores y son transportados hacia el citosol.

Si el factor de transcripción se activa se incrementa, la concentración de la enzima y con ello la velocidad de la reacción; si se inactiva, se produce el efecto contrario. Este efecto demora más en aparecer, pero es más prolongado en el tiempo.

La degradación puede ser de tipo inespecífica y es realizada por los lisosomas especialmente sobre proteínas dañadas. La específica es llevada a cabo por el sistema ubiquitina-proteasoma. Las proteínas que contienen una secuencia específica conocida como motivo de autodestrucción son marcadas con ubiquitina y degradadas por el proteasoma. Este proceso de marca esta finamente controlado. Es evidente que la mejor manera de eliminar la actividad de una enzima es eliminando la enzima misma. Sin enzima no hay actividad enzimática.

Un ejemplo destacado es la enzima β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, que es clave en la síntesis del colesterol. Cuando las concentraciones intracelulares de colesterol son bajas, se activa el factor de transcripción SREBP2 (del inglés, *sterol response element binding protein*) que estimula la síntesis de la enzima. Cuando se elevan las concentraciones de colesterol, la proteína Insig se une a la (HMG-CoA) reductasa y recluta hacia ese sitio a una ubiquitina ligasa, que marca con ubiquitina a la reductasa que es degradada por el proteasoma. Este mecanismo determina que la síntesis del colesterol esté controlada por el producto del proceso. La figura 14.9 ilustra este mecanismo.

Aun cuando todos estos mecanismos suelen ser igualmente eficaces, existen numerosos casos donde la actividad de una enzima es controlada por varios mecanismos de forma simultánea.

El controlador maestro del metabolismo

Para ilustrar los dos aspectos tratados hasta aquí sobre integración y control autónomo del metabolismo se dedicarán los párrafos siguientes a un estudio elemental de la proteína quinasa dependiente de AMP (no de AMP cíclico), abreviadamente AMPK. Se trata de una enzima formada por tres subunidades: la α , que es la catalítica; la β , que sirve como plataforma que mantiene en sus sitios a las otras dos subunidades, y la γ , que tiene una función reguladora con cuatro sitios de unión a nucleótidos de adenina (AMP, ADP y ATP). La estructura de las subunidades se muestra en la figura 14.10.

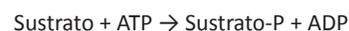
La proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) es una enzima que presenta un control alostérico, pues es inhibida por el ATP y activada por el ADP y, en especial, por el AMP; de ahí su nombre. Como normalmente la concentración intracelular de AMP es menor que la de ADP, este nucleótido constituye el activador habitual, aunque el AMP es más potente. También presenta regulación por modificación covalente, pues para alcanzar su actividad máxima necesita ser fosforilada en el lazo de activación por la quinasa B del hígado LKB1 (del inglés, *liver kinase B*), que se activa cuando existe una relación AMP/ATP elevada.

La unión del AMP a la subunidad γ aumenta 10 veces la actividad de la enzima y la fosforilación por la LKB la incrementa 200 veces. El efecto combinado de ambos mecanismos produce un aumento de la actividad de 2000 veces. Además de aumentar la actividad de la enzima, el AMP la hace un mejor sustrato de la LKB e inhibe su desfosforilación. En la figura 14.11 se presenta un esquema del mecanismo de control de la actividad de la AMPK.

La AMPK se activa ante muy variadas situaciones celulares, tales como en presencia de inhibidores del ciclo de Krebs (arsenitos), de la cadena transportadora de electrones (antimicina A), de la fosforilación oxidativa (oligomicina), así como, por desacopladores de la cadena respiratoria y también por situaciones morbosas como la privación de nutrientes, isquemia, hipoxia y estrés oxidativo. Todas estas situaciones tienen en común una disminución de la concentración de ATP, bien por un defecto de producción o, más bien por un exceso de consumo.

En general, la activación de la AMPK trae como consecuencia una disminución del anabolismo consumidor de ATP y un aumento del catabolismo productor de ATP. Estos efectos pueden lograrse rápidamente mediante la fosforilación de enzimas o a largo plazo mediante modificaciones en la expresión de genes o la síntesis de proteínas.

La forma habitual en la cual las enzimas acoplan la hidrólisis del ATP a la fosforilación de los sustratos es la reacción:



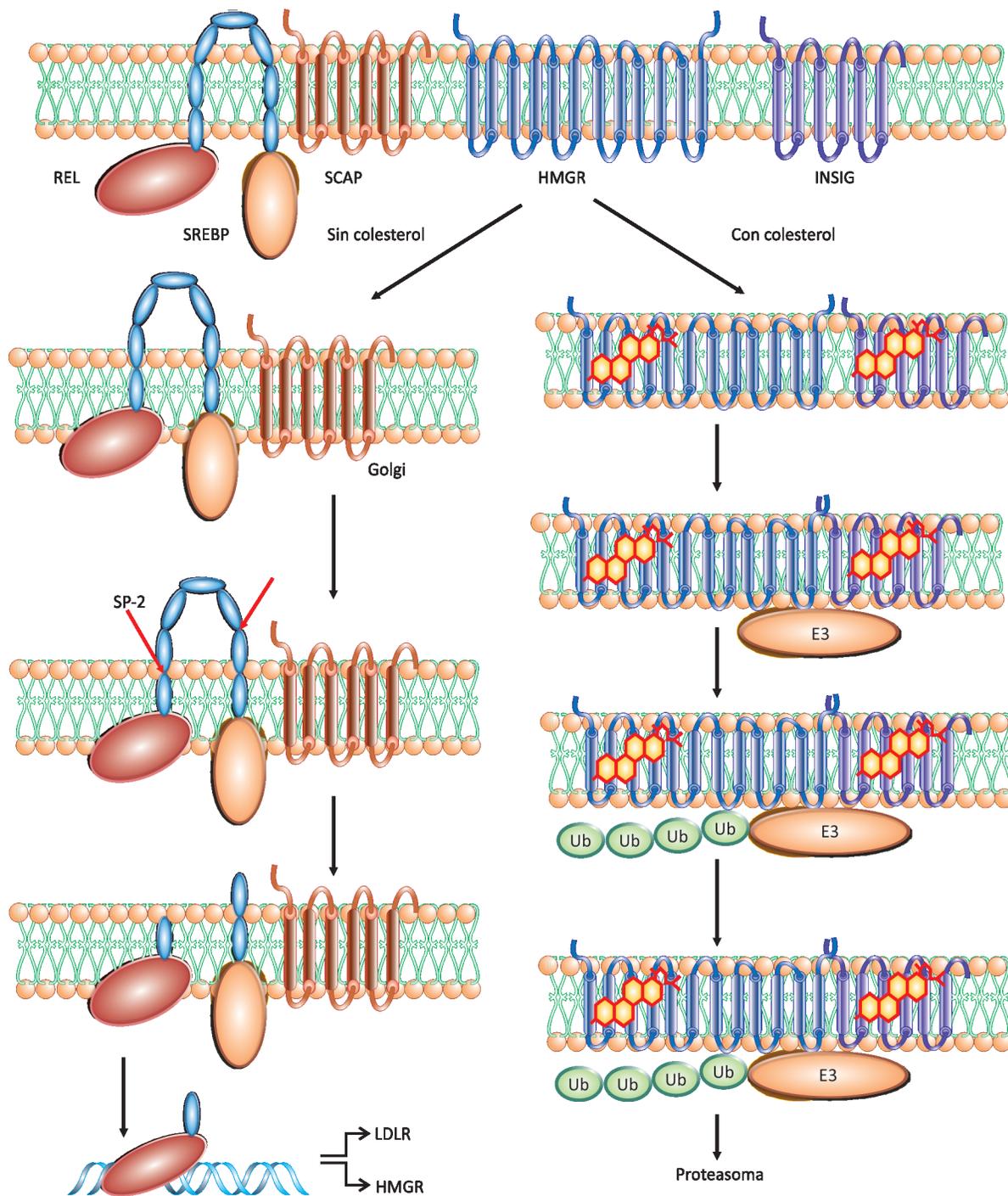


Fig. 14.9. Control por modificación de la cantidad de enzima. A la izquierda se muestra que cuando la célula no tiene colesterol, la proteína SCAP transporta a SREBP hacia el complejo de Golgi donde por una proteólisis interna separa una fracción de SREBP que viaja al núcleo y activa la expresión de algunos genes. A la derecha se ilustra la situación cuando se dispone de colesterol. Tanto la enzima como Insig unen colesterol y eso hace que esta última reclute a una ubiquitina ligasa (E3) que marca con ubiquitina a la enzima que entonces es degradada por el proteasoma. REL: retículo endoplásmico liso; SREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides; SCAP: proteína activadora del corte de SREBP; Insig: genes inducibles por la insulina (ese nombre es el original, pero no sucede así en humanos); LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; HMGGR: β -hidroxil- β -metil-glutaril-CoA reductasa.

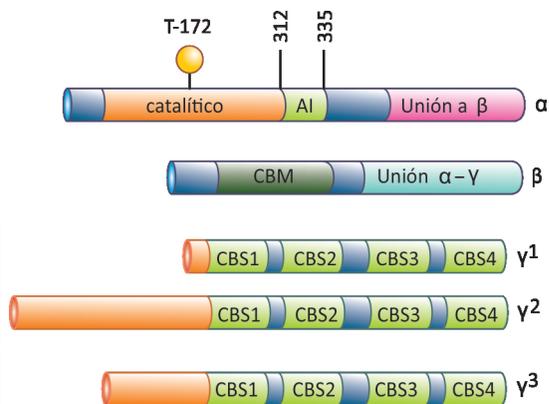


Fig. 14.10. Estructura de las subunidades de la AMPK. La subunidad α tiene el sitio catalítico y a la treonina 172 que debe estar fosforilada para la máxima actividad. El otro dominio es de unión a la subunidad β que a su vez tiene un motivo de unión a carbohidratos (CBM) y un dominio de unión a las otras subunidades. La subunidad γ presenta cuatro motivos de unión a nucleótidos de adenina (CBS1 a CBS4). Cada tejido expresa formas diferentes de las subunidades, lo cual influye en la eficiencia catalítica de la enzima en esos tejidos, así como otras propiedades.

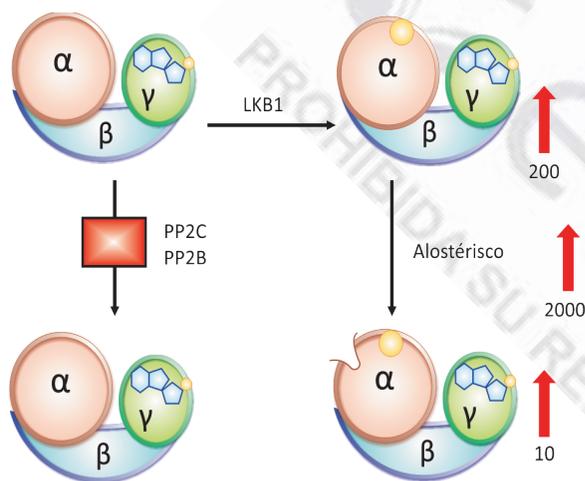


Fig. 14.11. Activación de la AMPK. El evento clave es la unión del AMP a la subunidad γ , lo cual favorece la fosforilación de la subunidad α por la LKB e impide la desfosforilación por las proteínas fosfatasa 2B o 2C. Las dos acciones incrementan notablemente la actividad de la enzima.

Si la situación requiere mucho ATP, una forma rápida de obtenerlo es la reacción catalizada por la adenilato quinasa, una enzima que fue descubierta en el músculo, pero existe en numerosos tejidos. La reacción es la siguiente: $2 \text{ ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$.

De esta manera, el AMP se convierte en una señal de poca disponibilidad de energía metabólica.

Al elevarse la concentración de AMP este se une a la subunidad γ de la AMPK y aumenta su actividad, pero a la vez favorece la fosforilación de la subunidad α por la LKB. La AMPK, totalmente activa, va a fosforilar numerosas enzimas metabólicas y modificar su actividad.

Efectos sobre el metabolismo de los glúcidos. En el músculo, durante el ejercicio físico, la AMPK fosforila proteínas que

intervienen en el traslado del transportador GLUT4 hacia la membrana, con lo cual se incrementa la captación de glucosa cuya oxidación en la glucólisis es una fuente rápida del ATP necesario para la contracción muscular. También cataliza la fosforilación de la glucógeno sintetasa y de esta forma inhibe la glucogénesis.

En el hígado, mediante la fosforilación de factores de transcripción génicos específicos, inhibe la expresión de los genes de la fosfoenolpirúvico carboxiquinasa y de la glucosa-6-fosfatasa, que son enzimas claves de la gluconeogénesis.

Efectos sobre el metabolismo de los lípidos. En el tejido adiposo la AMPK fosforila y activa a la lipasa específica del tejido adiposo (ATGL) y a lipasa sensible a hormonas (LSH), y con eso se estimula la lipólisis en ese tejido y la liberación de ácidos grasos a la sangre.

En el hígado activa al transportador de ácidos grasos conocido como FAT/CD36 (del inglés, *fatty acids transporter*) con lo que aumenta la entrada de ácidos grasos al hepatocito. Fosforila e inhibe a la acetil-CoA carboxilasa, que es la enzima clave en la síntesis de ácidos grasos. Además, activa a la malonil-CoA descarboxilasa, lo cual impide que este compuesto inhiba el transporte de ácidos grasos desde el citosol hacia la matriz mitocondrial. También la AMPK fosforila e inhibe las enzimas que participan en la esterificación de los acil-CoA con el glicerol-3-fosfato bloqueando la síntesis de triacilgliceroles. Por último, fosforila e inhibe a la β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA reductasa, que es la enzima principal en el control de la síntesis del colesterol.

De todo lo anterior se evidencia que la actividad de la AMPK determina un incremento general de la lipólisis y una disminución de la lipogénesis y la esteroidogénesis.

Efectos sobre el metabolismo de las proteínas. La síntesis de proteínas es regulada en buena medida por el complejo TORC1 que fosforila al factor de iniciación eIF4E y la quinasa de la proteína S6 de la subunidad menor del ribosoma. En el primer caso se activa la traducción y en el segundo la transcripción de los ARN y las proteínas ribosomales y se incrementa la biogénesis de los ribosomas. La AMPK fosforila componentes del complejo TORC1 y lo inhiben, lo cual tiene el mismo efecto sobre la síntesis de proteínas y la formación de los ribosomas, que son procesos grandes consumidores de ATP.

En resumen, la activación de la AMPK por elevados niveles de AMP, o lo que es lo mismo por escasa disponibilidad de energía metabólicamente útil, produce un cambio radical en el metabolismo celular favoreciendo los procesos que generan ATP e inhibiendo aquellos que lo consumen. De esta manera la célula logra adaptarse a esa situación que, como se vio, puede ser originada por diferentes causas.

Sin embargo, pasada la situación que determinó la activación de la AMPK todo puede volver a la normalidad. Supóngase que la adaptación se produjo por escasa disponibilidad de glucosa, pero en un momento el individuo ingiere alimentos, la glucosa pasa a la sangre y de allí a los tejidos. La entrada de glucosa estimula la glucólisis (que genera ATP) y la oxidación del ácido pirúvico trans-

formado en acetil-CoA activa la respiración celular y con ello se incrementa la síntesis de ATP.

La nucleósido monofosfato quinasa utiliza el ATP para formar ADP a partir de AMP según la reacción: $ATP + AMP \rightarrow 2 ADP$.

Y el ADP se transforma en ATP en el proceso de la fosforilación oxidativa. Esto hace que disminuya la concentración de AMP y aumente la de ATP, por consiguiente, el AMP se separa de la subunidad γ de la AMPK y los sitios de unión de esa subunidad son ocupados por el ATP que, como ya se expresó, tiene un efecto inhibitorio. Pero, la ausencia de AMP de la subunidad α favorece la desfosforilación de la subunidad α por la fosfoproteína fosfatasa 2B o 2C, con lo cual la AMPK se torna inactiva y dejan de producirse todos los efectos descritos debido a su actividad.

Este ejemplo pone de manifiesto cómo las células pueden adaptarse mediante sus mecanismos de control metabólicos a las condiciones cambiantes de su entorno.

Control externo o no autónomo

La función de estos mecanismos de control es la coordinación del metabolismo de manera que todos los órganos y sistemas participen de forma coordinada en la realización de actividades complejas. En el organismo existen dos sistemas cuyas funciones son precisamente coordinar la actividad de los otros sistemas, y ellos son el sistema nervioso y el endocrino. El sistema nervioso es de respuesta rápida y, en general de corta duración, mientras que el endocrino da respuestas más lentas, pero más prolongadas. La transmisión de información a larga distancia por el sistema nervioso tiene carácter eléctrico (solo en las sinapsis es de tipo químico), mientras que el sistema endocrino utiliza mensajeros moleculares de naturaleza química para actuar sobre órganos distantes.

Los mediadores químicos del sistema endocrino son las hormonas, que de acuerdo con su estructura química pueden ser proteínas (o polipéptidos), esteroides y derivados de aminoácidos. Esas hormonas solamente pueden actuar sobre aquellos tipos celulares que posean receptores capaces de reconocerlas. Los receptores de las hormonas proteínicas se localizan en la membrana plasmática, mientras que los de las hormonas esteroideas son intracelulares. Como las hormonas derivadas de aminoácidos son polares, las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) tienen sus receptores en la membrana plasmática, no así las hormonas tiroideas, cuyos receptores son intracelulares debido a la existencia de un transportador que las introduce en las células.

Los receptores hormonales de la membrana son de tres tipos: acoplados a proteínas G, con actividad intrínseca de tirosil-proteína quinasa y asociados a enzimas con esa misma actividad. La unión de la hormona al receptor provoca cambios en este que se transmiten hacia el interior de la célula y dan lugar a uno de los tres eventos siguientes: formación de un segundo mensajero, activación de una cascada enzimática y activación de factores de transcripción. En ocasiones una hormona desencadena más de uno de estos eventos. Utilizando una alegoría militar, "el metabolismo es el teatro de operaciones de las hormonas",

pues en última instancia todas las hormonas realizan sus efectos modificando el metabolismo celular. Sin embargo, existen hormonas cuya función principal es el control del metabolismo. Esas hormonas son el glucagón, la insulina y el cortisol, y por esa razón serán las únicas que se estudiarán en este capítulo.

Estructura, mecanismo de acción y efectos del glucagón

El glucagón es un polipéptido de 29 aminoácidos que se sintetiza en las células α del páncreas en forma de preproglucagón y es almacenado en vesículas de secreción. El principal estímulo para su secreción es la hipoglucemia. Una vez secretado, el glucagón pasa a la sangre y llega al hígado y al tejido adiposo, cuyas células tienen receptores específicos para el glucagón. El receptor es del tipo acoplado a proteína G.

El receptor del glucagón está asociado a una proteína G formada por tres subunidades: la α , que une nucleótidos de guanina, la β y γ . Cuando el glucagón no está unido al receptor, la subunidad α está unida a GDP. Al unirse el glucagón al receptor se produce en este un cambio de conformación que posibilita que la subunidad α libere el GDP y se una al GTP por lo que se disocia de las subunidades β y γ . La subunidad α -GTP difunde por la membrana y hace contacto con la enzima adenilatociclasa que forma parte de la membrana plasmática que cataliza la transformación de ATP en AMPc (un segundo mensajero). El AMPc activa alostéricamente a la proteína quinasa A.

Una vez activada, la proteína quinasa A fosforila a varias enzimas, entre ellas la glucógeno sintetasa y la glucógeno fosforilasa quinasa, e inhibe la glucogénesis y activa la glucogenólisis. También fosforila la enzima bifuncional activando a la fosfatasa. De esta manera el glucagón desvía el metabolismo de los glúcidos hacia la formación de glucosa, que en el hígado es secretada hacia la sangre y contribuye a elevar la glucemia. El mecanismo de acción del glucagón se resume en la figura 14.12.

La proteína quinasa A también fosforila e inhibe a la acetil-CoA carboxilasa, que es la enzima principal de la síntesis de ácidos grasos. Esto no solo inhibe la síntesis de ácidos grasos, sino que al disminuir la formación de malonil-CoA favorece el transporte de ácidos grasos hacia las mitocondrias y con ello la beta-oxidación. De esta forma, ante la ausencia de glucosa, el glucagón desvía el metabolismo de los lípidos hacia la formación de ATP.

Estructura, mecanismo de acción y efectos de la insulina

La insulina es una proteína que está formada por dos cadenas polipeptídicas unidas mediante dos puentes disulfuro, que es sintetizada en las células β del páncreas en forma de preproinsulina y que es almacenada en gránulos de secreción. El principal estímulo para la secreción de insulina es la hiperglucemia. Una vez secretada, la insulina pasa a la sangre y llega a numerosos tejidos cuyas células tienen receptores específicos. El receptor es del tipo que posee actividad intrínseca de tirosil-proteína quinasa.

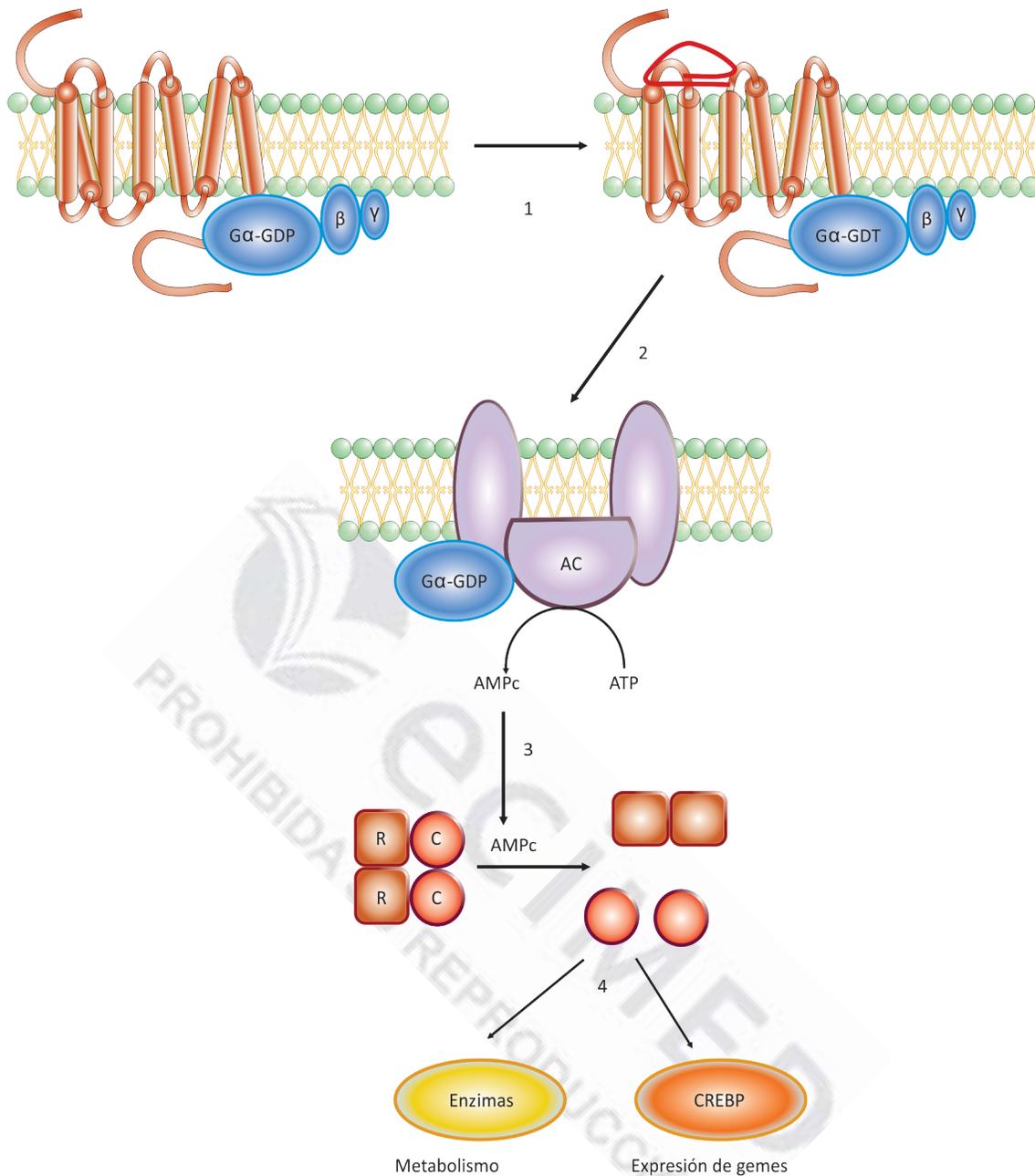


Fig. 14.12. Mecanismo de acción del glucagón. El receptor del glucagón se ubica en la membrana y por el lado interno está asociado a una proteína G, cuya subunidad α está unida a GDP. Al unirse el glucagón (1) se producen cambios en la conformación del receptor que se transmiten a la proteína G y la subunidad α intercambia el GSP por el GTP y se separa de las subunidades $\beta\gamma$. La α -GTP actúa sobre la adenilato ciclasa (2) que cataliza la conversión de ATP en AMPc. El AMPc activa a la proteína quinasa A (3) liberando las subunidades catalíticas. La proteína quinasa A modifica la actividad de enzimas (4) y de factores de transcripción que realizan las acciones que se le atribuyen a la hormona.

Al unirse la insulina a su receptor se produce en este un cambio de conformación que trae como consecuencia la activación de la tirosil-proteína quinasa que cataliza la fosforilación de varios residuos de tirosina en el receptor, es decir, hay un fenómeno de autofosforilación. Cada tirosina fosforilada sirve como sitio de unión a proteínas específicas a partir de las cuales se inician vías de transferencia de información que terminan en enzimas metabólicas modificando su actividad y generando los efectos metabólicos de la hormona. En este capítulo solo se describirán dos de

esas vías, pues el estudio exhaustivo del mecanismo de acción de la insulina se encuentra más allá del alcance de este libro.

A uno de los sitios fosforilados se une la proteína Grb2 (del inglés, *growth factor receptor binding protein*) que unida a la proteína, Sos es fosforilada por el receptor y activa a la proteína Ras, que es una proteína G monomérica. Ras activa la cascada de las MAP quinazas (del inglés, *mitogen activated protein*), formada por proteínas quinazas que se van fosforilando y activando en forma secuencial. Por esta vía se produce la activación de la

fosfoproteína fosfatasa 1 que va a desfosforilar muchas de las enzimas fosforiladas por la proteína quinasa A. De manera que se invierten los efectos del glucagón sobre el metabolismo de los glúcidos, se incrementa la glucogénesis y la glucólisis y se inhiben la glucogenólisis y la gluconeogénesis. También se activa la acetil-CoA carboxilasa que estimula la síntesis de ácidos grasos y, al producir malonil-CoA, inhibe el transporte de ácidos grasos hacia las mitocondrias y con ello la betaoxidación. Por último, se fosforila el factor de iniciación de la traducción eIF4E con lo cual se activa la síntesis de las proteínas.

A otro sitio fosforilado del receptor se une la subunidad reguladora de la fosfatidil-inositol 3 quinasa, que es fosforilada por el receptor y recluta a la subunidad catalítica. Por esta vía se llega a la activación de la proteína quinasa B que fosforila e inactiva al glucógeno sintetasa quinasa 3 β , la cual, de estar activa, fosforilaría e inhibiría a la glucógeno sintetasa. En el músculo estriado y el tejido adiposo también activa al mecanismo mediante el cual el transportador GLUT4 es trasladado hacia la membrana plasmática, y se incrementa la captación celular de la glucosa. Además, en el tejido adiposo activa a la fosfodiesterasa, que disminuye los niveles de AMPc y de esta forma logra la inactivación de la proteína quinasa A. En la figura 14.13 se resume el mecanismo de acción de la insulina.

De todo lo anterior se desprende que la insulina aumenta la captación celular de glucosa y eso disminuye la glucemia. Pero, esa glucosa es utilizada bien en la síntesis de glucógeno, bien en precursores para la síntesis de ácidos grasos. También se incrementa la síntesis de proteínas. En resumen, la insulina tiene efectos eminentemente anabólicos al contrario del glucagón, que presenta efectos catabólicos.

Estructura, mecanismo de acción y efectos del cortisol

El cortisol es una hormona esteroidea que, como todas ellas, se sintetiza a partir del colesterol. La síntesis se realiza en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal y está bajo el control de la hormona hipofisaria adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Por su carácter apolar el cortisol no se almacena en la célula, sino que es liberado a medida que se sintetiza y por la misma razón viaja en la sangre unido con proteínas. Y también por ser apolar atraviesa la membrana plasmática por difusión simple. En el citosol se encuentra el receptor del cortisol, que es una proteína, formada por una sola cadena polipeptídica que del extremo N-terminal al C-terminal presenta un dominio de transactivación (necesario para la activación de la transcripción), un dominio de unión al ADN y un dominio de unión al cortisol, donde también se localiza la zona de dimerización y la señal de localización nuclear.

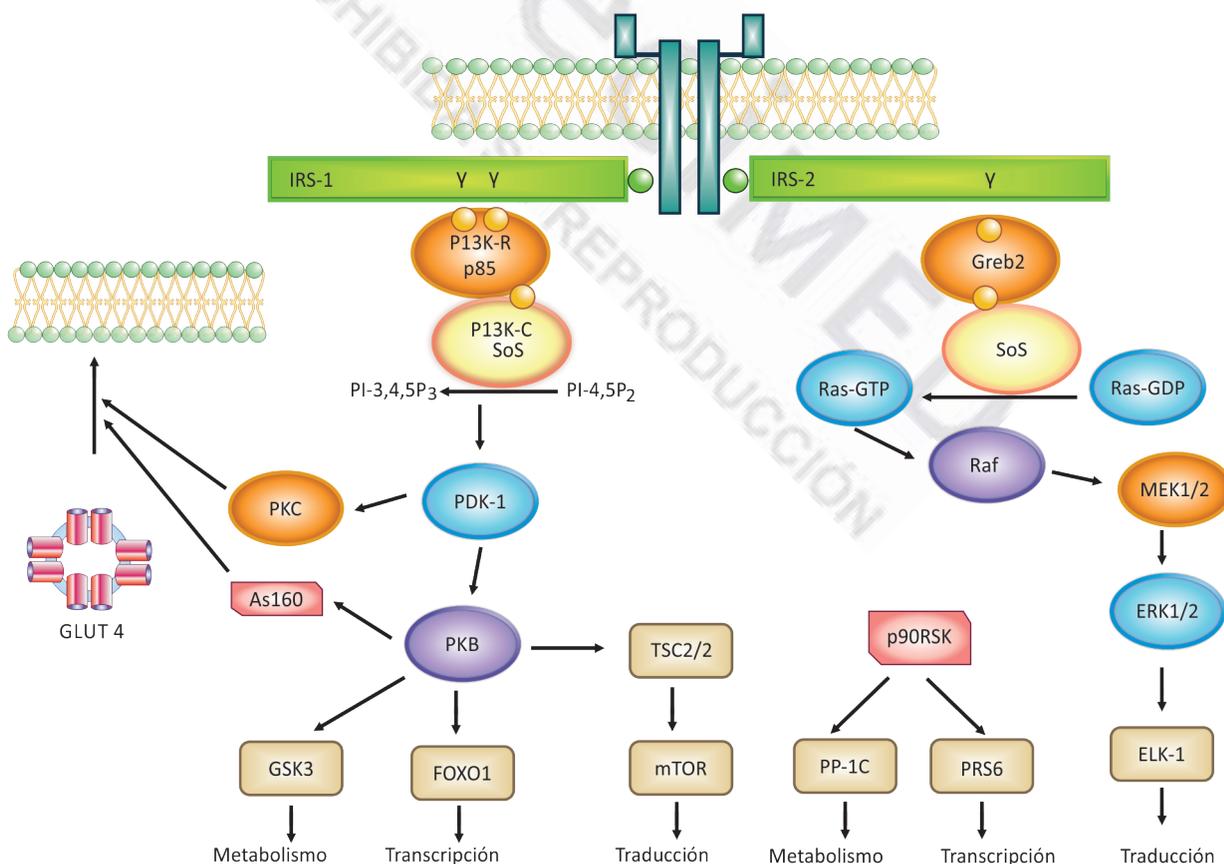


Fig. 14.13. Mecanismo de acción de la insulina. Al unirse la insulina al receptor en la membrana, este se autofosforila y crea sitios de unión para otras proteínas como los sustratos 1 y 2 del receptor (IRS1 e IRS2) que son fosforilados por el receptor. El IRS-1 activa la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) que por una parte activa el paso de GLUT4 hacia la membrana y por otra fosforila proteínas que intervienen en el metabolismo, la transcripción y la traducción. El IRS-2 activa la vía de las MAPK que también fosforilan proteínas que intervienen en varios procesos celulares. De esta forma, la insulina provoca efectos múltiples relacionados con el metabolismo y el crecimiento y la reproducción celular.

Una vez que el cortisol se une a su receptor, este cambia su conformación y se une a otro receptor unido al cortisol y en forma de dímero viajan al núcleo, donde se unen a promotores de genes que contengan una secuencia específica de bases, denominada elemento de respuesta a glucocorticoides GRE (del inglés, *glucocorticoid response element*). Se distinguen los GRE positivos que estimulan la transcripción del gen y los negativos que la inhiben. En la figura 14.14 se esquematiza el mecanismo de acción del cortisol.

Se pueden encontrar GRE positivos en los promotores de los genes que codifican la enzima fosfoenolpirúvico carboxiquinasa, que es la principal controladora, de la gluconeogénesis, lo cual explica el conocido efecto del cortisol de incrementar este proceso de seis a diez veces en el hígado. También los genes de la tirosina amino transferasa y la glucosa-6-fosfatasa son activados por el cortisol, lo cual contribuye al incremento del gluconeogénesis. Aunque el mecanismo no es del todo conocido el cortisol intensifica la proteólisis muscular aportando aminoácidos para la síntesis de glucosa en el hígado. Todo esto tiene como consecuencia un aumento de los depósitos de glucógeno en el hígado.

El efecto del cortisol sobre el metabolismo de las proteínas depende del tejido. Así, estimula la síntesis en el hígado, mientras que en otros tejidos disminuye la síntesis y aumenta la degradación. En resumen, el cortisol incrementa la síntesis de glucosa por el hígado a partir de sustratos propios de ese órgano o de aminoácidos provenientes del tejido muscular. Esto se corresponde con el principal estímulo para la secreción del cortisol que son las situaciones de alarma con la alternativa de luchar o escapar.

Para cualesquiera de esas variantes debe haber disponibilidad de glucosa, y eso lo proporciona la acción del cortisol.

El metabolismo celular constituye la más importante y general de las funciones de las células, pues permite la obtención de nuevas sustancias para reponer las que se dañan y además la energía metabólicamente útil necesaria para la realización de cualquier función celular. Aunque está formado por numerosos procesos que pueden separarse de manera experimental para su estudio, el metabolismo constituye un todo integral, es decir, un sistema de transformaciones íntimamente relacionadas, de manera que modificaciones en cualesquiera de ellas repercuten con mayor o menor intensidad sobre el resto. Ese carácter sistemático del metabolismo es el contenido esencial del concepto de integración.

Como los seres vivos se desarrollan en un medio cambiante, la intensidad de los procesos metabólicos no puede permanecer constante, sino variar acorde con la situación imperante en cada momento. Unos procesos metabólicos se intensifican mientras que otros se hacen más lentos de manera que el metabolismo en su conjunto pueda adaptarse a la nueva situación en aras de garantizar la supervivencia del organismo. Los mecanismos moleculares que dan fundamento a esos cambios adaptativos son el contenido del concepto de control de metabolismo, que se lleva a cabo por variados mecanismos de eficiencia similar y, los cuales en última instancia tienen como diana de su acción una enzima propia de uno o varios procesos, cuya actividad modifican.

Los mecanismos de integración y regulación son resultado de millones de años de evolución de los seres vivos y han alcanzado un alto grado de eficacia para el mantenimiento de la vida en las condiciones actuales.

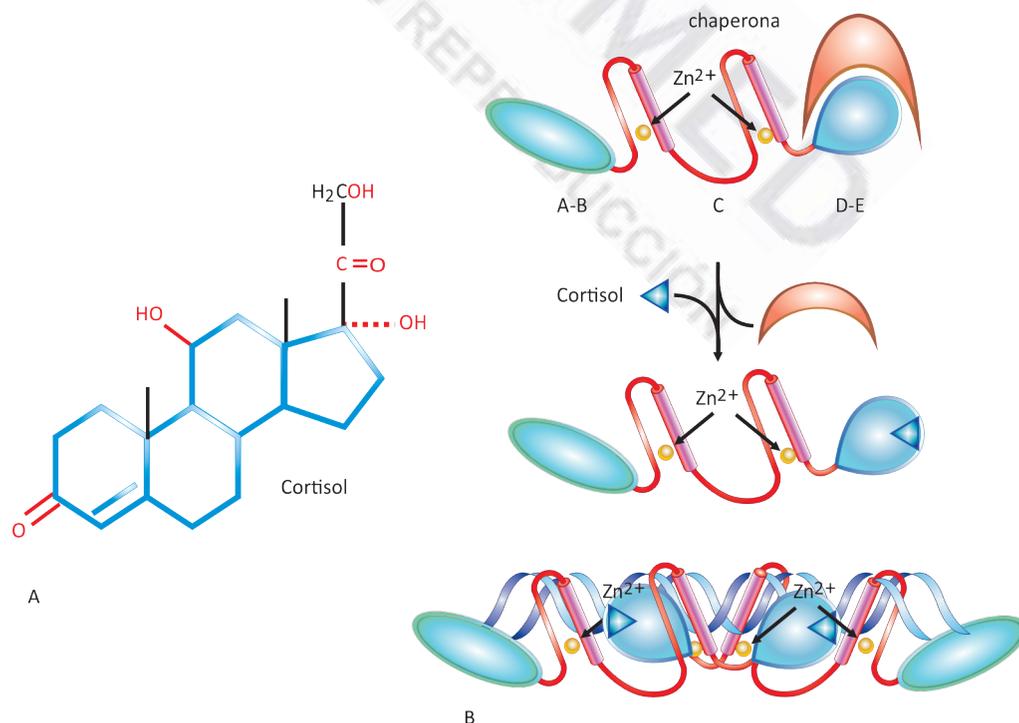


Fig. 14.14. Mecanismo de acción del cortisol. (A) Estructura del cortisol. (B) El receptor del cortisol se encuentra en el citoplasma unido a proteínas chaperonas que impiden interacciones con otras proteínas. La unión del cortisol desplaza a la chaperona, el complejo hormona receptor forma dímeros que son transportados al núcleo donde modifica la expresión de varios genes.

Resumen

Los seres vivos están en una permanente relación con el ambiente y deben poseer mecanismos que le permitan adaptarse a los cambios del medio para poder subsistir. Estos mecanismos se agrupan en dos grandes procesos: la integración y el control del metabolismo. La integración se refiere a aquellos mecanismos que hacen posible que el metabolismo funcione como un proceso único y armónico, lo cual se logra mediante relaciones de dependencia entre los procesos metabólicos. Esas relaciones pueden establecerse por la existencia de sustratos o intermediarios comunes, por los ciclos de oxidación y reducción de los cofactores redox y por la existencia de efectores alostéricos.

La regulación es el resultado de mecanismos moleculares que hacen que un proceso, un estado o la concentración de una sustancia en los líquidos corporales se mantenga constante dentro de determinados límites, como sucede con la concentración de la glucosa en la sangre, el pH en los líquidos corporales, el peso y la estatura, etc. El control se refiere a aquellos mecanismos que hacen posible que los procesos ocurran con mayor o menor intensidad de acuerdo con las circunstancias.

En el metabolismo son las enzimas el blanco final de los mecanismos de control metabólico. Existen dos grandes grupos de mecanismos de control: los autónomos y los de control externo o no autónomo. Entre los primeros se destacan la disponibilidad de los nutrientes, la transición alostérica, la modificación covalente, la interacción de las enzimas con otras macromoléculas, la translocalización, la activación de precursores inactivos y la modificación de la cantidad de enzimas. Sin embargo, existe un sistema, que es el de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK), que por sus varias acciones y por ser especialmente sensible a los cambios de los niveles energéticos celulares, puede considerarse como el controlador maestro del metabolismo.

Por su parte, el control externo o no autónomo se refiere a aquellos mecanismos que coordinan, mediante el fenómeno de la comunicación intercelular, los procesos metabólicos de cada tipo celular de manera que el metabolismo del organismo funcione como un todo único y armónico. En estos mecanismos son fun-

damentales las hormonas y sus receptores. Entre las hormonas más importantes en el control del metabolismo se encuentran el glucagón, la insulina y el cortisol. Las acciones de cada una de estas hormonas ante situaciones específicas del entorno permiten que el organismo se adapte a las condiciones siempre cambiantes del entorno. Esa adaptación permanente al medio es lo que ha permitido a las especies mejor adaptadas sobrevivir a lo largo de la evolución de los seres vivos.

Ejercicios

1. ¿Qué significa que el metabolismo celular está integrado?
2. ¿Por qué las vías que tienen un sustrato común contribuyen a la integración del metabolismo celular?
3. ¿Cómo se logra la integración del metabolismo celular si varias vías comparten uno de sus intermediarios?
4. ¿Cómo pueden los cofactores de oxidación-reducción contribuir a la integración del metabolismo celular?
5. Haga un esquema donde se muestre cómo un efector alostérico puede contribuir a la integración del metabolismo celular.
6. ¿Cuál es la diferencia entre regulación y control? Ejemplifique su respuesta.
7. ¿Por qué es importante diferenciar el control autónomo del no autónomo?
8. ¿Cuáles son los principales mecanismos de control autónomo?
9. ¿Por qué la disponibilidad de nutrientes se puede considerar como un mecanismo de control? Ejemplifique su respuesta.
10. ¿Cuáles de las características de las enzimas alostéricas son esenciales para el control del metabolismo?
11. ¿Cómo se produce el control del metabolismo mediante la modificación covalente de las enzimas?
12. ¿Cuáles son los otros mecanismos de control metabólico y en qué consiste cada uno?
13. ¿Por qué se considera a la AMPK como el controlador maestro del metabolismo?
14. ¿Cuál es la esencia del control no autónomo del metabolismo?
15. Describa el mecanismo de acción del glucagón, la insulina y el cortisol.



Capítulo 15

Adaptación a situaciones específicas

Los mecanismos de control e integración del metabolismo permiten al organismo adaptarse a un ambiente cambiante estimulando unos procesos e inhibiendo otros. Los seres humanos están expuestos a un medio complejo, pues no solo se trata del natural, sino también del social que ha sido creado por el propio hombre. La actividad laboral, la recreativa, la práctica de deportes, las actividades artísticas, la exposición a un ambiente dañino, así como su propia constitución corporal, especialmente la dotación genética, crean situaciones que el hombre debe enfrentar cada día y para lo cual cuenta con mecanismos moleculares creados y perfeccionados durante millones de años de evolución.

En este capítulo se expondrán los mecanismos básicos que permiten la adaptación del organismo a situaciones particulares. Se han seleccionado cuatro modelos por ser los mejores conocidos. El ejercicio físico voluntario, el ayuno prolongado, la obesidad y la diabetes. No se pretende hacer un estudio exhaustivo de cada uno, sino de exponer los mecanismos básicos a partir de los procesos estudiados anteriormente en este texto.

Aspectos conceptuales

En la misma medida en que se producen cambios en el ambiente se producen ajustes en el metabolismo de los diferentes tipos celulares que tienen como función garantizar la supervivencia del organismo en esa situación particular y proporcionar un lapso hasta que la situación específica que motivó la adaptación deje de existir.

La adaptación es un proceso complejo que lleva al reordenamiento de las diferentes vías metabólicas, activando unas e inhibiendo otras, acentúa el funcionamiento de procesos metabólicos en unos tipos celulares y modifica la actividad metabólica en otros tipos. Todo esto muestra la importancia de la integración y el control del metabolismo en la actividad cotidiana de las personas, pues de no existir estos mecanismos la adaptación sería imposible.

La coordinación de la actividad de varios tipos celulares se realiza gracias a la existencia de mediadores químicos intercelulares, principalmente las hormonas, que informan a cada célula de la situación del organismo y provocan en ellas la respuesta adecuada.

En definitiva, se trata de un proceso de comunicación intercelular. Como era de esperar, los dos grandes sistemas que controlan la actividad corporal, esto es, el endocrino y el nervioso, tienen una participación destacada en los procesos de adaptación.

A continuación, se exponen situaciones específicas que requieren un proceso de adaptación como modelos de este fenómeno. Se presentará una forma más o menos simplificada pues estos mecanismos suelen ser extremadamente complejos. Una exposición detallada de todas las situaciones y sus mecanismos moleculares rebasa los objetivos de este libro.

Ejercicio físico voluntario

Hipócrates (460-370 a. n. e.), el padre de la medicina, afirmaba “caminar es la mejor medicina”. Con este acierto el gran médico de la Antigüedad reconocía ya hace más de 20 siglos la importancia del ejercicio físico para la conservación de la salud.

La capacidad de desplazamiento ha sido esencial para la supervivencia del ser humano y una de las razones principales de que el Homo sapiens haya evolucionado y prosperado. La actividad física es obligatoria para evadir a los predadores y para la obtención de alimentos. Es un proceso complejo que implica la activación sincronizada y coordinada de varios tejidos y órganos tanto al nivel celular como sistémico. El ejercicio representa un reto para la homeostasis del organismo total y en el intento de enfrentar ese reto se ponen en acción múltiples respuestas adaptativas a diferentes niveles, que tienden a minimizar esa amplia disrupción del equilibrio dinámico del organismo. Las respuestas adaptativas están encaminadas a satisfacer las demandas de oxígeno y energía de los músculos, y a ello contribuyen los sistemas nervioso, cardiovascular, respiratorio y endocrino.

¿Cuáles son las razones que hacen razonable el estudio del ejercicio físico? En la actualidad el hombre dispone de alimentos de forma más accesible y ha desarrollado un estilo de vida que constituye un riesgo para determinadas enfermedades crónicas. Por eso la primera razón es poner en claro los procesos básicos que subyacen en la aparición de esas enfermedades debido a la inactividad física. La segunda razón es poner en evidencia el papel de la actividad física en la prevención o tratamiento

de esas enfermedades. La inactividad física incrementa la incidencia de 17 condiciones no saludables y las enfermedades crónicas relacionadas con ellas. La última razón es determinar los mecanismos mediante los cuales la actividad física tiene esos efectos beneficiosos.

El músculo esquelético representa alrededor del 40 % de la masa corporal total y da cuenta de aproximadamente el 30 % del ritmo metabólico en reposo en los seres humanos. Tiene una función crítica en el control de la glucemia y la homeostasis metabólica, y bajo estimulación de la insulina es capaz de captar cerca del 80 % de la glucosa circulante. Además, es el principal reservorio de glucógeno, pues puede almacenar cuatro veces la cantidad que tiene el hígado.

El ejercicio es la activación voluntaria de los músculos esqueléticos con fines recreativos, deportivos o laborales, y comprende muchos elementos además de la simple contracción muscular. Se inicia a partir de señales que se generan en la corteza cerebral y que mediante vías específicas coordinan la actividad de los sistemas y aparatos implicados en esa actividad.

El evento central del ejercicio físico es la contracción muscular mediante el mecanismo de desplazamiento de los filamentos de actina y miosina. Este mecanismo se pone en marcha cuando un impulso nervioso llega a la placa neuromuscular y de esta a los túbulos del retículo sarcoplásmico, donde produce la liberación de iones Ca^{2+} . El Ca^{2+} desplaza a la troponina que impedía la unión de la actina con la miosina y el mecanismo da comienzo.

Para realizar su función la miosina cataliza la hidrólisis del ATP generando ADP. Además, el ATP es necesario para el mantenimiento de la excitabilidad del sarcolema mediante la bomba de Na^+/K^+ y la recaptura del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico mediante la bomba de Ca^{2+} . Como la concentración de ATP en el músculo es muy baja, se agotaría rápidamente si no existiera un mecanismo alternativo para su rápida recuperación.

Durante el estado de reposo el músculo sintetiza fosfocreatina a partir de la creatina y el ATP catalizada por la creatina quinasa en una reacción reversible. En el periodo de contracción, con el aumento de la concentración de ADP, la creatina quinasa cataliza una reacción casi inversa, pues genera ATP, pero produce creatinina que es expulsada hacia el espacio extracelular y de allí es eliminada por la orina. La excreción urinaria de creatinina es prácticamente constante en las 24 h y está en razón directa con la masa muscular. El metabolismo de la creatina se representa en la figura 15.1.

Es importante la acción de la adenilato quinasa que transfiere fosfato de un ADP a otro y forma ATP y AMP. El ATP es utilizado por la miosina, y el AMP es un efector alostérico de la glucógeno fosforilasa. Además, tiene otras funciones que se verán más adelante. Las vías que suministran ATP directamente al proceso de contracción se resumen en la figura 15.2.

Los impulsos nerviosos centrales estimulan la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal, que por vía sanguínea llegan al músculo y activan la proteína quinasa A. La fosforilación

de la glucógeno sintetasa por esta enzima directamente e indirectamente de la glucógeno fosforilasa produce una inhibición de la glucogénesis y una activación de la glucogenólisis, la cual también es estimulada por la unión del Ca^{2+} a la subunidad δ de la glucógeno fosforilasa quinasa y por el AMP. Como el músculo no expresa el gen de la glucosa-6-fosfatasa, la glucogenólisis se continúa con la glucólisis y permite el suministro de ATP en los primeros momentos del ejercicio. El incremento de la glucogenólisis determina un aumento de la concentración de glucosa-6-fosfato, un inhibidor de la hexoquinasa II, que es la isoforma presente en el músculo. Por lo tanto, solo cuando el glucógeno comienza a agotarse la hexoquinasa estaría libre de esa inhibición.

Si el ejercicio se prolonga en el tiempo se ponen en marcha otros mecanismos. A medida que el glucógeno se utiliza, su concentración disminuye, y con eso la producción de ATP, lo cual da lugar a un aumento de la relación AMP/ATP que, como se sabe, es el estímulo adecuado para la activación de la AMPK. Como fue tratado en el capítulo anterior, esta enzima activa los mecanismos que producen el traslado de GLUT4 hacia la membrana, con lo cual se aumenta la captación de glucosa por el músculo. El transporte de glucosa es favorecido por la activación de la hexoquinasa II, pues si la glucosa no es utilizada el transporte neto se detiene. Además, la AMPK inhibe la glucogénesis por fosforilación de la glucógeno sintetasa.

El músculo dispone de una reserva limitada de triacilglicérols, que son hidrolizados y cuyos ácidos grasos son sustratos de la beta-oxidación mitocondrial, proceso que también es estimulado por la AMPK.

Por vía nerviosa se estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática, que produce un aumento de la glucosa sanguínea que puede ser captada por el músculo. Además, también por vía nerviosa se estimula la lipólisis en el tejido adiposo, el cual libera hacia la sangre ácidos grasos que también son captados por el músculo.

La AMPK estimula la betaoxidación de los ácidos grasos en el músculo y proporciona ATP para la contracción. Se produce un incremento en la concentración de cofactores reducidos en las mitocondrias que supera la disponibilidad de oxígeno. Aunque al músculo llega mucho más oxígeno que en estado de reposo, la demanda es tan alta que hay una deficiencia relativa de oxígeno, entre otros factores, debido a la constricción de las arteriolas musculares por la presión que sobre sus paredes ejerce el músculo contraído. Esto lleva a que la glucólisis se haga esencialmente anaerobia y libere ácido láctico hacia la sangre. El ácido láctico llega por la sangre al hígado, donde actúa como sustrato de la gluconeogénesis y libera glucosa hacia la sangre para que pueda ser captada por el músculo. Es el llamado ciclo de Cori.

En cuanto a los aminoácidos, algunos son transaminados con el pirúvico para producir alanina, que pasa a la sangre y en el hígado es sustrato de la gluconeogénesis, en tanto otros aminoácidos, especialmente los de cadena ramificada, son oxidados y aumenta la producción de ATP. Las modificaciones del metabolismo muscular durante el ejercicio se resumen en la figura 15.3.

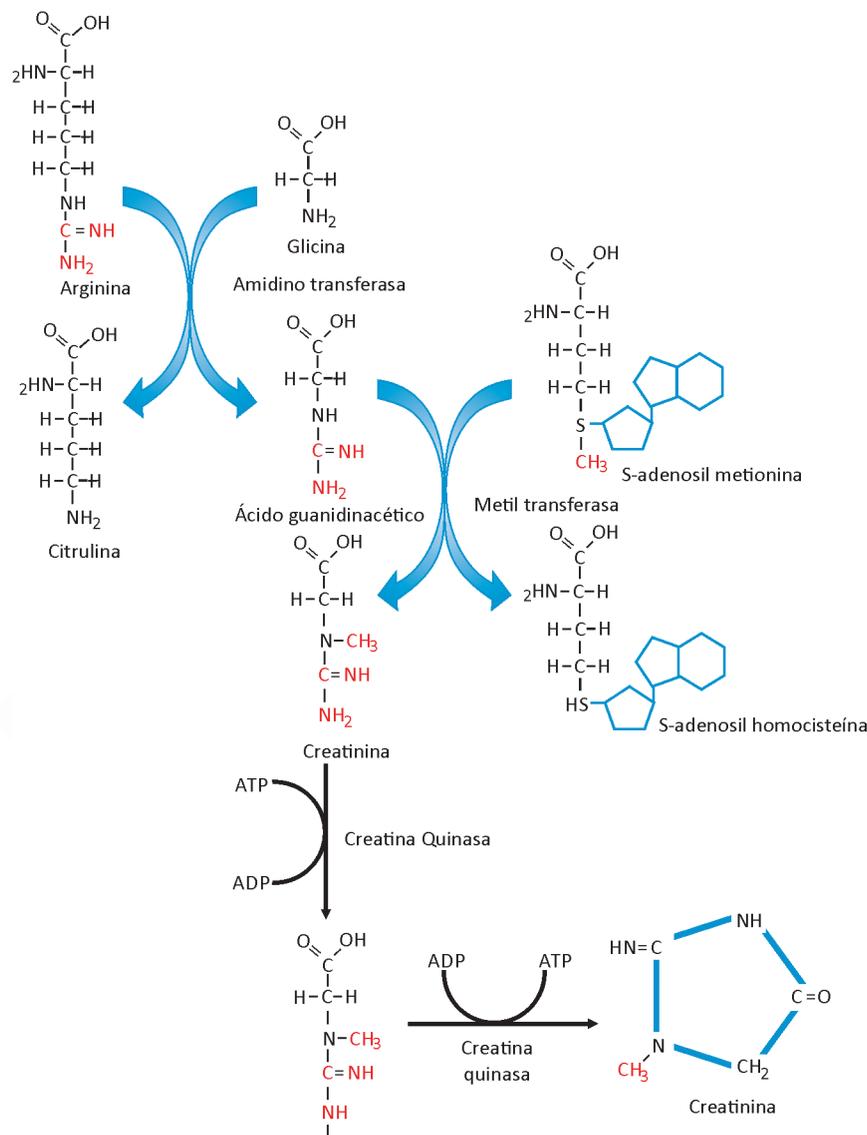


Fig. 15.1. Metabolismo de la creatina. En la primera reacción, la arginina cede su grupo amidino a la glicina por la acción de la amidino transferasa formándose ácido guanidin-acético que recibe un grupo metilo de la S-adenosil-metionina mediante la acción de una metil-transferasa lo que da lugar a la creatina. En estado de reposo la creatina, mediante la acción de la creatina quinasa, reacciona con el ATP formando fosfocreatina la cual es almacenada en el músculo. Durante la contracción muscular la reacción se invierte y la fosfocreatina cede su grupo fosfato al ADP y forma ATP. Como resultado de esta reacción se forma creatinina que es expulsada hacia el espacio extracelular y eliminada por el riñón.

Simultáneamente, por impulsos nerviosos, aumentan las frecuencias cardíaca y respiratoria las cuales mantienen un adecuado aporte de oxígeno a los músculos que participan en el ejercicio.

El ejercicio físico sistemático lleva a la activación en la expresión de genes que hacen que estas respuestas adaptativas sean más eficientes en cuanto a fortaleza de la contracción, la velocidad del desplazamiento y la resistencia al esfuerzo, que es lo que consiguen los atletas con su entrenamiento. Tiene lugar un aumento de la síntesis de proteínas y de la formación de mitocondrias que contribuye sensiblemente a la adaptación.

El músculo en ejercicio secreta un grupo de péptidos que funcionan como señales que coordinan la actividad de diferentes órganos en la realización del ejercicio. Entre ellos se encuentra la interleuquina 6 (IL-6), que estimula la incorporación de la

glucosa a la célula muscular y la secreción de insulina. Es curioso que uno de esos mediadores, la irisina, tenga como función estimular la transdiferenciación del tejido adiposo blanco en pardo. El tejido blanco está especializado en el almacenamiento de triacilgliceroles, mientras que el pardo, debido a la presencia de la proteína desacopladora, oxida los ácidos grasos sin producir ATP, sino calor (termogénesis). Esto se ha interpretado como un mecanismo de enfrentamiento al frío. Al exponerse al frío, el sistema muscular es estimulado por el sistema nervioso y se producen contracciones breves conocidas como temblores. Si el músculo en ese estado libera irisina, aumenta la producción de calor y se contrarresta el efecto del frío. Las relaciones del músculo con otros órganos durante el ejercicio se presentan en la figura 15.4.

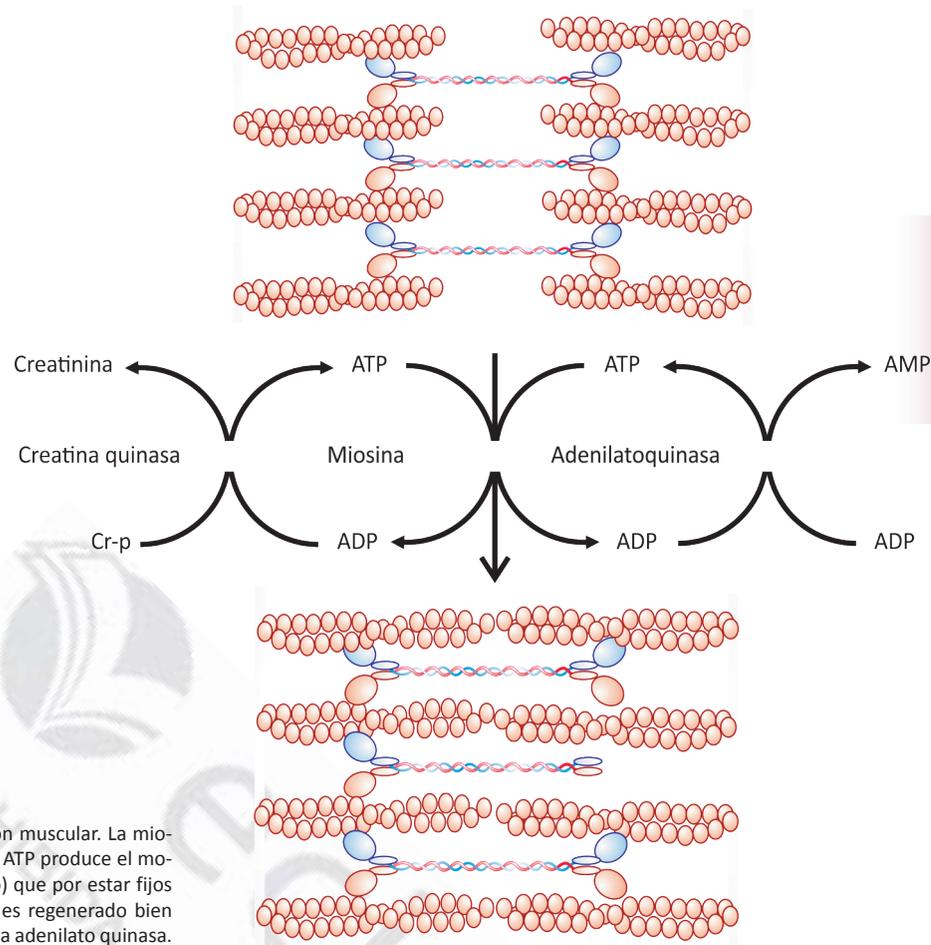


Fig. 15.2. Mecanismo básico de la contracción muscular. La miosina (en azul y rojo) al utilizar la hidrólisis del ATP produce el movimiento de los filamentos de actina (en rojo) que por estar fijados acortan la longitud de la sarcómera. El ATP es regenerado bien por la acción de la creatina quinasa, bien por la adenilatoquinasa.

El ejercicio físico torna a las células musculares más sensibles a la acción de la insulina, de manera que, terminado el ejercicio se hacen evidentes las acciones anabólicas de esta hormona, como la síntesis de glucógeno; la síntesis de proteínas, que produce un aumento de la masa muscular; la síntesis de triacilglicérolos musculares, que representan junto con el glucógeno reservas energéticas para futuros ejercicios. La práctica regular de ejercicios físicos produce una disminución de los procesos inflamatorios y de los niveles de triacilglicérolos en la sangre, a la vez que incrementa la concentración del colesterol unido a la HDL. Al estimular la lipólisis en el tejido adiposo, puede ser un medio eficaz para prevenir o tratar la obesidad. La práctica sistemática de ejercicios físicos crea una situación psíquica de bienestar que favorece la actividad laboral, recreativa y social de los seres humanos, e incrementa la calidad de sus vidas en un mundo tan complejo como el contemporáneo.

Ayuno prolongado

El ayuno prolongado no es un problema de bioquímica teórica para hacer gimnasia mental sobre los posibles mecanismos moleculares implicados en la adaptación. Se trata de un problema real. Millones de personas en el mundo sufren de hambre y hasta mueren por esa causa. Las hambrunas modernas no son debidas, como en tiempos pasados, a catástrofes naturales o en

algunos casos a la guerra, sino que son consecuencia de un orden económico internacional injusto que hace que unos pocos tengan mucho y muchos tengan casi nada.

Por otra parte, muchos grupos religiosos incorporan a sus rituales periodos de ayuno, entre ellos, los musulmanes, quienes se mantienen sin ingerir alimentos desde el amanecer hasta el anochecer en el mes del Ramadán. También los cristianos, judíos, budistas e hindúes, que tradicionalmente ayunan un día de la semana o del año.

Los mamíferos tienen que vérselas constantemente con variaciones en la disponibilidad de nutrientes y por eso han desarrollado mecanismos integradores que les permiten modificar el metabolismo de acuerdo con la abundancia o escasez de alimentos. El conjunto de respuestas se debe en primer lugar a la actividad del hígado en respuesta a señales endocrinas, aunque en ella participa todo el organismo. El componente subjetivo de la necesidad de alimentos es el hambre, que implica cambios sensoriales, conductuales y neuroendocrinos que motivan y facilitan la actividad en busca de alimentos. El ayuno también incrementa la actividad de redes de neuronas en regiones del cerebro implicadas en el proceso de conocimiento, la potencialidad de la plasticidad neuronal y una mejor tolerancia al estrés. Así, el hambre puede ser un factor crítico en la amplia respuesta adaptativa tanto central como periférica ante el reto que representa la falta de alimentos por periodos más o menos prolongados.

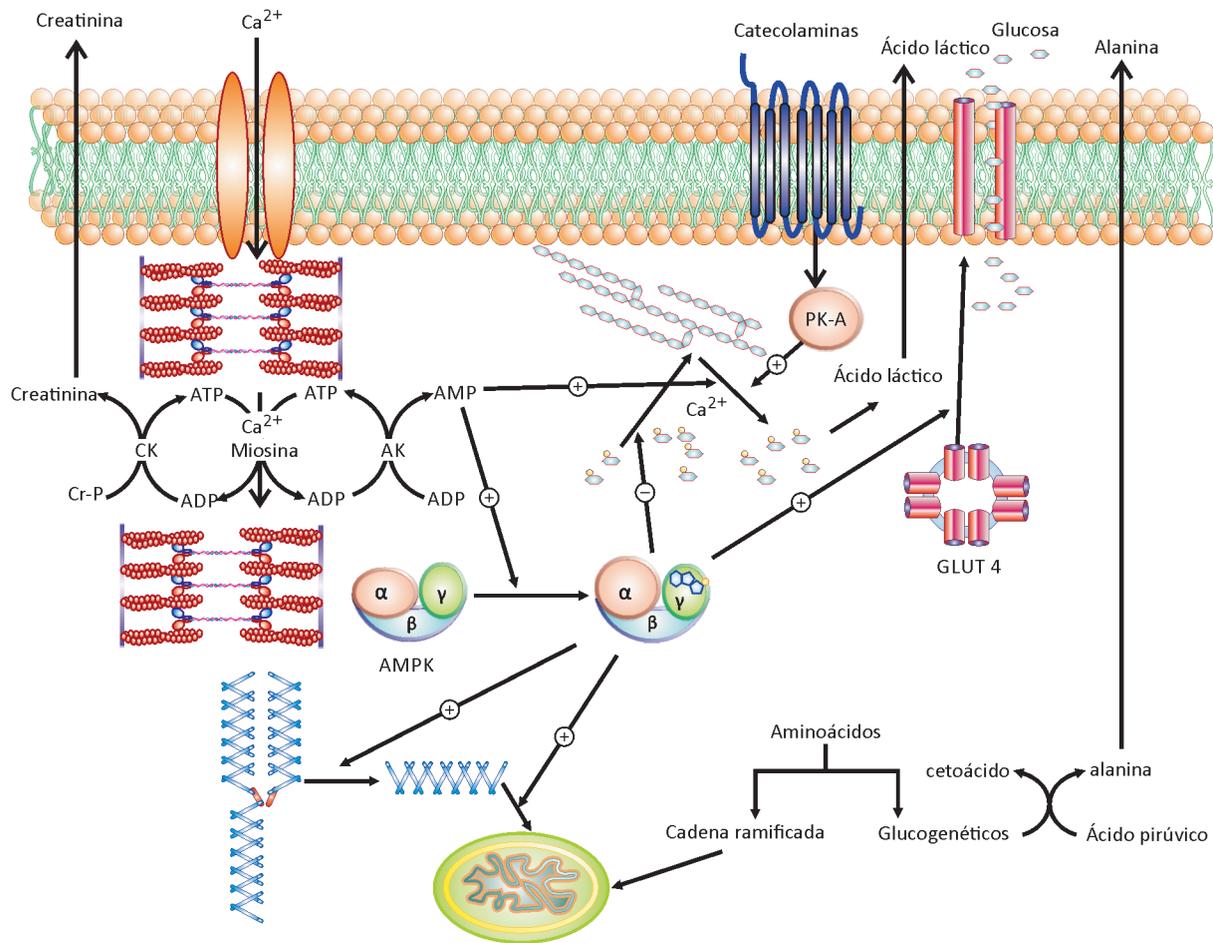


Fig. 15.3. Ajustes metabólicos del músculo durante el ejercicio. La entrada de Ca^{2+} desencadena el mecanismo de la contracción, lo cual da como resultado la formación de creatinina, que es expulsada al exterior, y de AMP, que alostéricamente activa la glucogenólisis y a la quinasa dependiente de AMP (AMPK). La glucogenólisis es también activada por las catecolaminas mediante la proteína quinasa dependiente de AMPc (PK-A). La AMPK inhibe la glucogénesis y facilita el transporte de GLUT4 hacia la membrana con lo cual aumenta la captación de glucosa que al ser transformada produce ácido láctico que es expulsado al exterior. La AMPK también activa la hidrólisis de los triacilglicérols y la oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias. Simultáneamente los aminoácidos de cadena ramificada son oxidados en las mitocondrias y los glucogénicos son transportados hacia la sangre, por la cual llegan al hígado y son sustratos de la gluconeogénesis.

Cuando el organismo no ingiere alimentos, la concentración de algunos metabolitos en la sangre, especialmente la glucosa y los aminoácidos, comienza a disminuir. Este estado es un estímulo para las células α del páncreas que responden con la secreción de glucagón. El glucagón viaja por la sangre y llega al hígado, y mediante el mecanismo explicado en el capítulo anterior activa a la proteína quinasa A. Por medio de la fosforilación del glucógeno sintetasa y el glucógeno fosforilasa, la proteína quinasa A inhibe la glucogénesis y estimula la glucogenólisis. Durante las primeras horas de ayuno la glucogenólisis es suficiente para restaurar los niveles sanguíneos de glucosa y con ello se consigue un suministro del monosacárido hacia los tejidos extrahepáticos, en especial el cerebro, que solamente utiliza glucosa como fuente de energía.

De continuar el ayuno, se produce un agotamiento del glucógeno y entonces se activa la gluconeogénesis. A la activación de

este proceso contribuye la proteína quinasa A, que fosforila a la piruvato quinasa y la hace más sensible a la acción de sus inhibidores. También cataliza la fosforilación de la enzima bifuncional fosfofructo quinasa 2/fosfofructo fosfatasa 2 incrementando la actividad de fosfatasa e inhibiendo la de quinasa, con lo cual se produce una disminución de la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato, el principal activador de la glucólisis. De esta forma, cuando se forme el fosfoenolpiruvato, no puede ser empleado en la formación de ácido piruvico y, como el fosfoenolpiruvato está en equilibrio con las triosas fosfatadas de la vía glucolítica, estas reacciones llevan a la formación de fructosa-1,6-bisfosfato, cuya desfosforilación está favorecida por la actividad de la fosfofructo fosfatasa 1. El paso de fructosa-6-fosfato a glucosa-6-fosfato es reversible. El aumento de la concentración en el citosol de la glucosa-6-fosfato estimula a la enzima glucosa-6-fosfatasa que cataliza la hidrólisis del éster fosfato y libera glucosa la cual es transportada hacia el espacio extracelular.

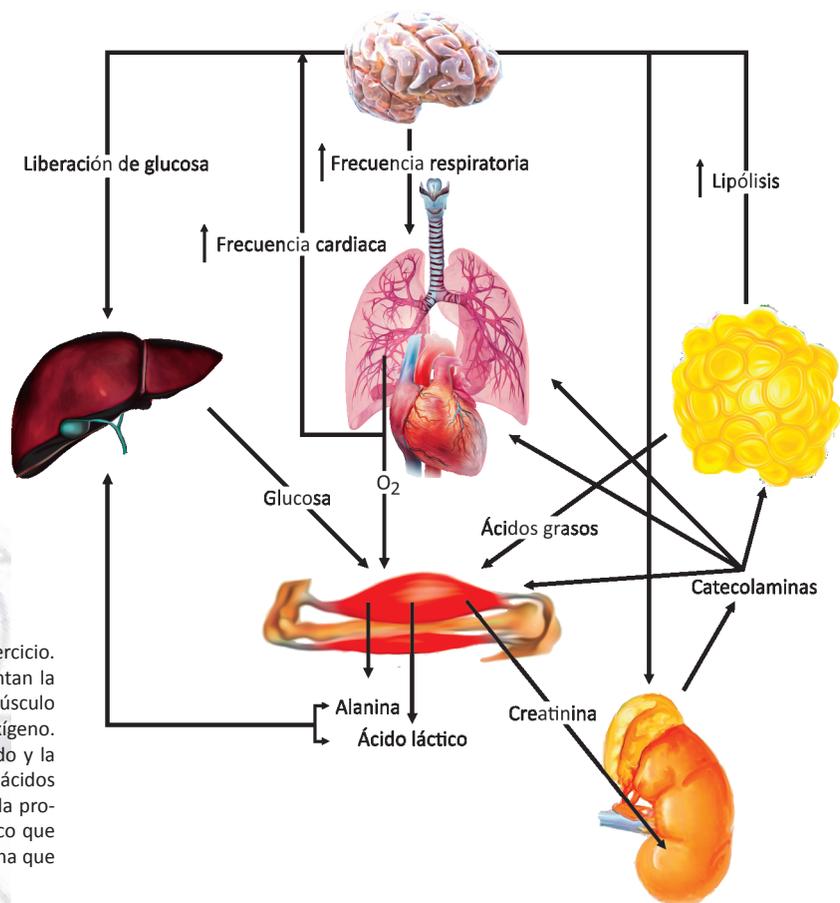


Fig. 15.4. Relaciones entre los órganos durante el ejercicio. El sistema nervioso central envía impulsos que aumentan la frecuencia cardíaca con lo cual llega más sangre al músculo y la frecuencia respiratoria aumenta la captación de oxígeno. También estimula la liberación de glucosa por el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo. Tanto la glucosa como los ácidos grasos son captados por el músculo que los utiliza en la producción de ATP. El músculo libera alanina y ácido láctico que son sustratos de la gluconeogénesis hepática y creatinina que es eliminada por el riñón.

La secreción prolongada de glucagón hace posible que este se una a sus receptores de baja afinidad en el tejido adiposo, donde estimula la lipólisis que libera ácidos grasos y glicerol hacia la sangre, desde donde estos pasan al hígado. El glicerol es sustrato de la gluconeogénesis y los ácidos grasos de la betaoxidación. La oxidación masiva de ácidos grasos conduce a la producción de cuerpos cetónicos, en especial del ácido β -hidroxibutírico, que a partir de ese momento se convierte en el principal portador energético en la sangre. Los cambios metabólicos que se operan en el hígado durante el ayuno se muestran en la figura 15.5.

La activación de la cetogénesis conduce a un cuadro clínico conocido como cetosis, que se caracteriza por el incremento en la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre (hipercetonemia), la eliminación de cuerpos cetónicos por la orina (cetonuria) y la expulsión de acetona por el aparato respiratorio (aliento cetónico). Sin embargo, si la situación se mantiene, el hígado enfrenta una situación de carencia de energía, caracterizada por un descenso en la concentración de ATP y un incremento en la de AMP. Esto lleva a la activación de la AMPK, que como fue expresado en el capítulo anterior, inhibe la gluconeogénesis y estimula la oxidación de los ácidos grasos y la formación de cuerpos cetónicos.

El estado de hipoglucemia crea una situación peligrosa para el sistema nervioso central, que es incapaz de utilizar ácidos grasos. Sin embargo, se adapta a la utilización de cuerpos cetónicos

como fuente de energía, por lo cual la cetosis en este caso tiene un carácter moderado.

La mayor parte de la respuesta hepática al ayuno se realiza mediante un intenso programa de transcripción genética que estimula de gluconeogénesis, la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis. Solamente se hará mención de los ejemplos mejor estudiados, pues un análisis total del programa de transcripción que se activa en respuesta al ayuno supera el alcance de este capítulo.

Como la hipoglucemia sostenida constituye una situación de alarma, provoca que el hipotálamo secrete el factor liberador de corticotropina que, desplazándose por el sistema porta hipotálamo hipofisario, llega a la hipófisis estimulando la secreción de corticotropina (ACTH). La ACTH actúa sobre la zona fasciculada de la corteza suprarrenal y estimula la síntesis y secreción del cortisol. El cortisol llega por la sangre a diferentes tejidos y se une en el citoplasma al receptor de glucocorticoides (GR), y de esa forma es transportado al núcleo. En el músculo estimula la proteólisis y los aminoácidos son transportados por la sangre hacia el hígado, donde funcionan como sustratos de la gluconeogénesis. En el hígado se estimula la síntesis de la fosfoenolpirúvico carboxiquinasa y la glucosa-6-fosfatasa, que son claves en la gluconeogénesis.

La transcripción de esos genes también es estimulada por el glucagón. La proteína quinasa A fosforila al factor de transcripción CREB que viaja al núcleo, donde se une al promotor de esos genes y recluta hacia ese sitio a un coactivador que va a estimular la expresión de dichos genes.

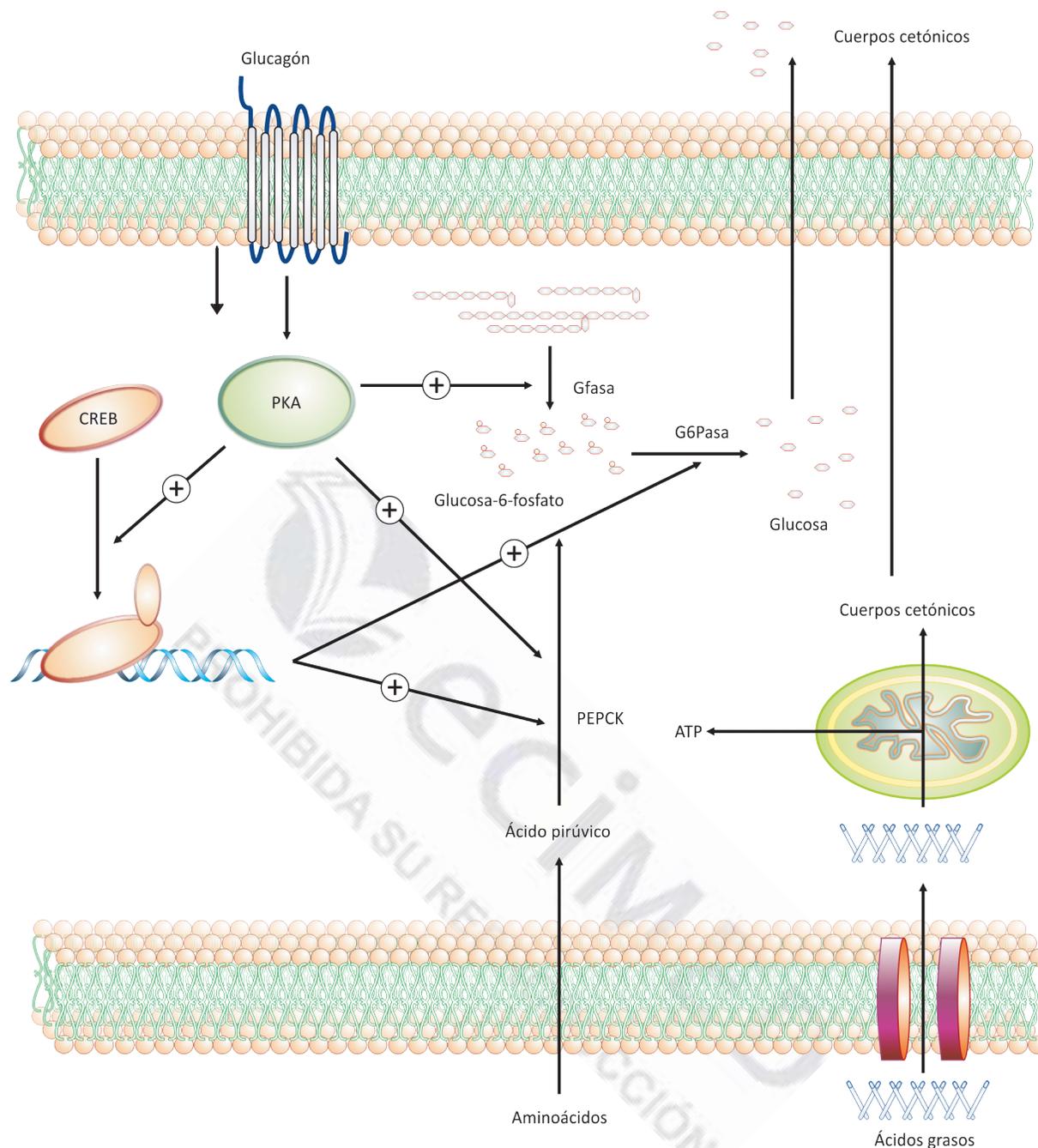


Fig. 15.5. Ajustes metabólicos en el hígado durante el ayuno prolongado. El glucagón activa a la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) que activa a la glucógeno fosforilasa (Gfasa) y con ello la glucogenólisis que produce glucosa-6-fosfato que por acción de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) es convertida en glucosa que es transportada hacia la sangre. La PKA estimula la gluconeogénesis tanto por activación de sus enzimas como por la inducción de la síntesis de la fosfoenolpirúvico carboxiquinasa (PEPCK) mediante la activación del factor de transcripción CREB. A este proceso contribuyen los aminoácidos que provienen principalmente del tejido muscular. Los ácidos grasos que provienen del tejido adiposo son oxidados y una parte convertidos en cuerpos cetónicos que son expulsados hacia la sangre.

También el hipotálamo secreta el factor de liberación de la tirotrina, que en la hipófisis estimula la secreción de esta hormona. La tirotrina favorece la síntesis y secreción de hormonas tiroideas que en los tejidos periféricos se unen a sus receptores los cuales actúan como factores de transcripción. En el tejido adiposo las hormonas tiroideas estimulan la hidrólisis de los triacilglicerolos, mientras que en el hígado activan la gluconeogé-

sis y la oxidación de los ácidos grasos. También contribuye a la gluconeogénesis el incremento de transporte de alanina hacia el hígado mediado por estas hormonas. Sin embargo, la cetogénesis disminuye la proteólisis muscular, que, de continuar, pudiera llevar a una pérdida intensa del tejido muscular con graves consecuencias para el organismo. Las relaciones entre órganos durante el ayuno se ilustran en la figura 15.6.

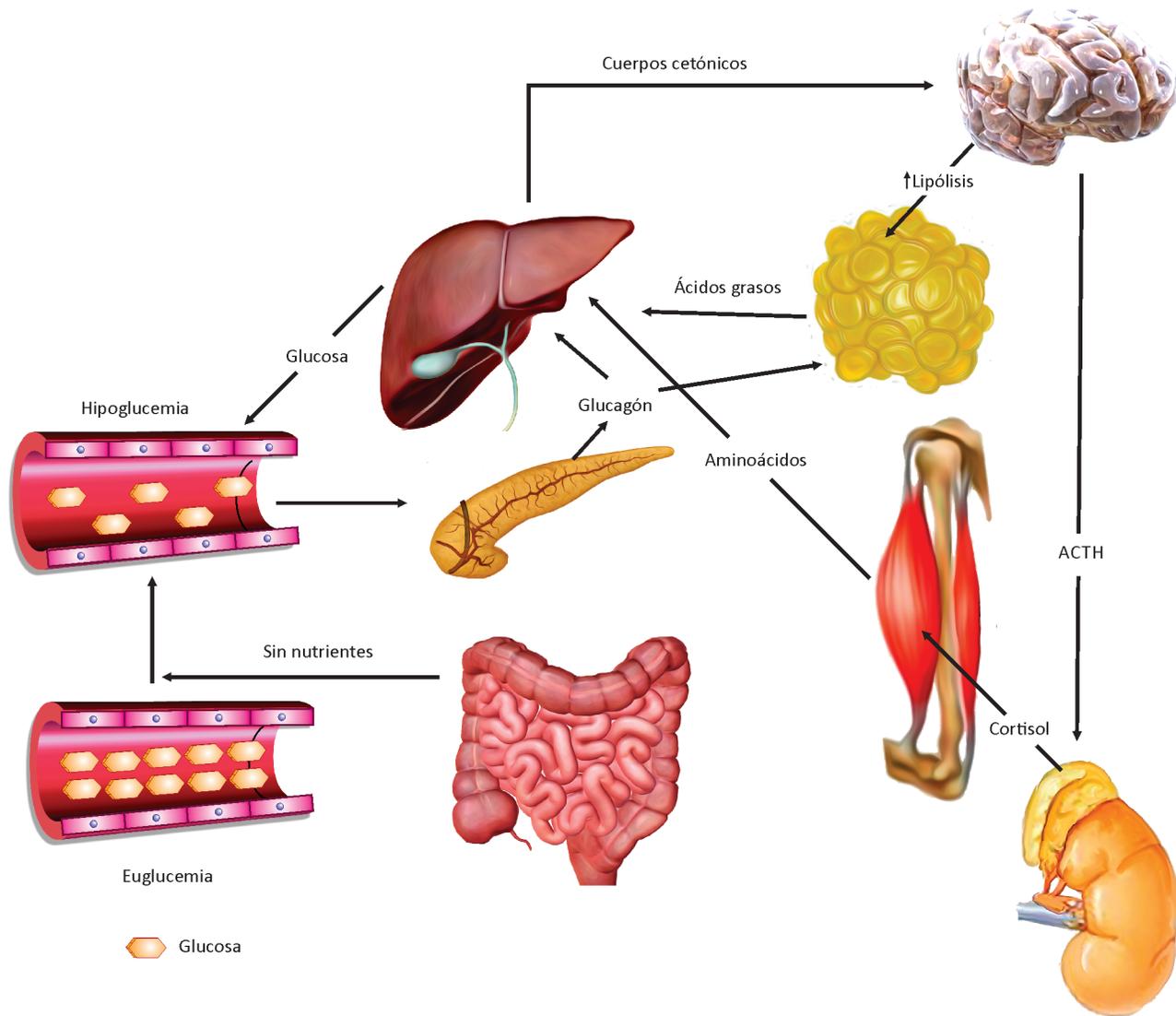


Fig. 15.6. Relaciones entre los órganos durante el ayuno prolongado.

Recientemente se ha demostrado que un elemento clave en la adaptación al ayuno es el factor 21 de crecimiento de fibroblastos FGF21 (del inglés, *fibroblast growth factor*). La síntesis de FGF21 está bajo el control del factor de transcripción génico específico conocido como receptor activado del proliferador de peroxisomas PPAR α (del inglés, *peroxisome proliferator activated-receptor*), que es activado cuando se une a ácidos grasos de cadena larga, como los que se liberan durante el estado de ayuno. Aunque los mecanismos moleculares aún no están del todo aclarados, el FGF21 estimula la hidrólisis de los triacilglicérols en el tejido adiposo y la oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis en el hígado, con el concomitante incremento de los niveles plasmáticos del ácido β -hidroxi-bútrico. Además, disminuye los niveles de glucosa, insulina y colesterol en la sangre e induce un estado mental caracterizado por inactividad física y baja temperatura corporal. Todas estas acciones han llevado a considerar al FGF21 como el principal mensajero intercelular en la adaptación al ayuno.

Si durante mucho tiempo las células se ven privadas de una fuente externa de nutrientes accionan el mecanismo de autofagia, del griego *auto* (uno mismo) y *fagia* (comer). El proceso es extremadamente complejo y su descripción detallada no es necesaria en este capítulo. Baste decir que membranas procedentes del retículo endoplasmático comienzan a rodear organelos y macromoléculas y forman corpúsculos llamados autofagosomas los cuales en una etapa posterior se fusionan con los lisosomas formando los autolisosomas. Las enzimas lisosomales hidrolizan las moléculas contenidas en los autolisosomas, y sus componentes simples pasan al citoplasma, donde son utilizados como fuente de energía y para sustituir componentes celulares dañados. De esta manera, la autofagia en los primeros momentos constituye un mecanismo de supervivencia celular, pero de prolongarse se torna en su contrario, esto es, en un mecanismo de muerte celular programada. Un esquema del proceso de autofagia se muestra en la figura 15.7.

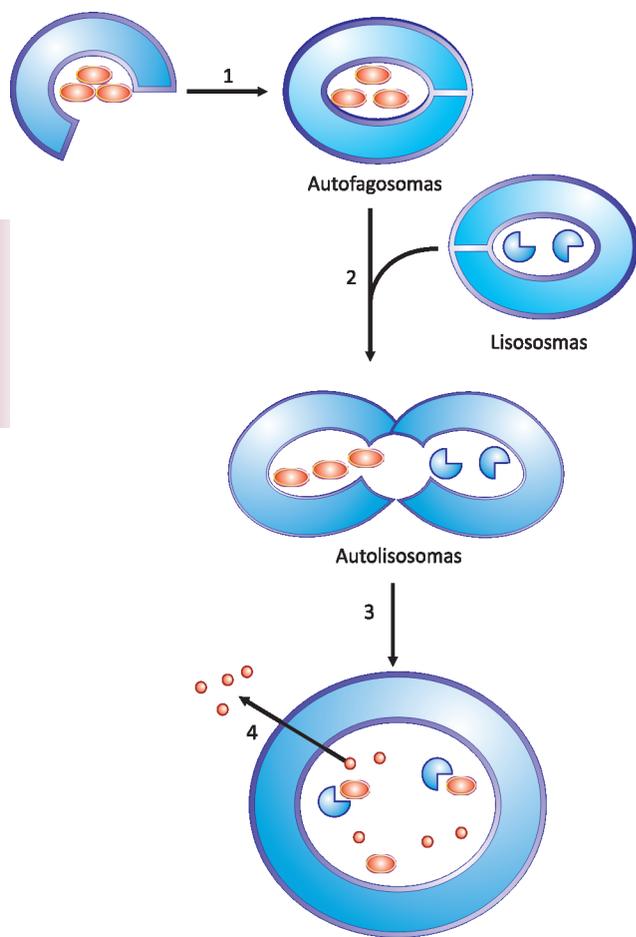


Fig. 15.7. Mecanismo de la autofagia. Membranas del retículo endoplasmático engloban organelos y macromoléculas y forman el autofagosoma que se fusiona con lisosomas formando el autolisosoma que degradan su contenido y las moléculas pequeñas pasan al citosol donde son utilizadas por la célula en la producción de ATP.

La muerte por autofagia compromete las funciones de células y órganos a los cuales pertenecen y esto compromete el funcionamiento general del organismo. El más sensible a estos fenómenos es el tejido muscular; por eso, si no existe un evento intercurrente la muerte, se produce por paro cardíaco o respiratorio. También la muerte puede ocurrir por infecciones debido a las bajas defensas del organismo o por trastornos del equilibrio hidromineral.

No obstante, estudios clínicos y epidemiológicos son consistentes con la favorable contribución del ayuno en el retardo del proceso de envejecimiento y sus enfermedades asociadas incluyendo el cáncer, la pérdida de peso y la optimización de la salud. Los principales factores implicados en el envejecimiento que son acelerados por un estilo de vida goloso y disminuido por el ayuno en los seres humanos son:

- Daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN.
- Inflamación.
- Acumulación de proteínas y organelos no funcionales.
- Elevados niveles de insulina, glucosa y factor de crecimiento insulinoide 1, IFG-1 (del inglés, *insulin-like growth factor*).

Todo ello contribuye a un aumento en la duración de la vida y sobre todo a un mejor estado de salud general.

Obesidad

La obesidad ha sido bautizada por algunos expertos como la gran epidemia del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo existen aproximadamente 1600 millones de personas con sobrepeso y 400 millones de obesos. En Cuba, un estudio reciente del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos estima que el 42,46 % de la población tiene sobrepeso y que es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Esto es preocupante, pues la obesidad es un factor de riesgo para enfermedades que están entre las primeras causas de muerte en el mundo (y en Cuba), como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II, los accidentes vasculares encefálicos y el cáncer. La obesidad se define como un aumento del peso corporal a expensas de la masa grasa.

Existen dos tipos de tejido adiposo blanco: el subcutáneo y el visceral. El primero se distribuye entre la piel y los músculos subyacentes, mientras que el segundo se encuentra en las principales cavidades del organismo sobre todo en la abdominal. Este es más activo metabólicamente, con una gran actividad lipolítica y liberación de grandes cantidades de ácidos grasos libres. Este último es el que está implicado en la génesis de la obesidad.

Los dos factores fundamentales que determinan el peso corporal son la ingesta calórica y el gasto energético. No es de extrañar que durante la evolución se hayan creado mecanismos capaces de regular el peso corporal. Como la principal amenaza para la vida es la pérdida de peso por la limitación de alimentos, estos mecanismos se han desarrollado en la dirección de evitar la pérdida de peso, aun con cierto grado de limitación de la ingesta, pero no son igualmente efectivos en evitar el aumento de peso, sino que más bien lo favorecen, pues disponer de buenas reservas energéticas es una garantía de sobrevivencia en los tiempos de escasez.

El centro de regulación del peso corporal se encuentra en el hipotálamo, especialmente en su núcleo arqueado. Existen dos grupos de neuronas que se diferencian por la elaboración y secreción de mensajeros que intervienen en la regulación del apetito. Unas son estimuladoras del apetito (orexigénicas) y las otras inhibitorias (anorexigénicas). Del funcionamiento armónico de estos dos grupos depende la intensidad del apetito y, de este, el peso corporal. El aparato digestivo constituye la puerta de entrada de los alimentos y debido a ello presenta una intensa y diversa actividad endocrina relacionada con el control del apetito y el peso corporal.

La obesidad puede considerarse un producto del progreso humano. En su estado primitivo el hombre era un animal que recolectaba alimentos y cazaba. Con el comienzo de la actividad agrícola y la domesticación y cría de animales para su consumo, la actividad física que garantizaba la alimentación disminuyó. La formación de las ciudades y el desarrollo del mercado acercaron los alimentos a los no productores directos, dedicados a faenas de poco consumo energético. En la misma medida en que la producción de alimentos fue haciéndose más eficiente, la actividad humana en su busca fue disminuyendo cada vez más. A todo lo

anterior se añaden las comodidades de la vida moderna, que de manera imperceptible reducen la actividad física. Muchas labores que antes se hacían manualmente han alcanzado un alto grado de automatización.

Por otra parte, los alimentos están cada vez más al alcance de la mano y, entre ellos, los que poseen un alto contenido calórico, que por lo demás suelen ser más baratos que los de alto contenido en proteínas. Esta situación ha sido denominada por algunos expertos como “un ambiente obesogénico”.

Sin embargo, la conducta alimentaria humana es altamente compleja. En ella intervienen indicaciones sociales, estímulos olfatorios, visuales y auditivos, así como conductas aprendidas por imitación y la respuesta ante estímulos de gratificación social o personal, como el placer que produce la ingestión de algunos alimentos (factor hedonístico). Por tanto, son variadas las fuerzas que intervienen en la conducta nutricional habitual como la palatabilidad, la mercadotecnia, la publicidad y el estatus socioeconómico, entre otras. Todas estas señales nutricionales no homeostáticas son integradas en estructuras de orden superior como el sistema límbico, que se sabe influye sobre el hipotálamo.

La obesidad no surge debido a un mal funcionamiento del organismo. Al ingerirse más nutrientes calóricos, especialmente glucosa, esta es transformada inicialmente en glucógeno, y sobre todo

en el hígado y en el músculo, aunque en menor cuantía en el resto de los tejidos. Pero, el almacenamiento de glucógeno es limitado y el exceso de glucosa sirve para la obtención de precursores para la síntesis de triacilgliceroles, esto es, glicerol-3-fosfato y ácidos grasos. Tanto el hígado como el tejido adiposo incrementan la lipogénesis, situación que es favorecida por la insulina, cuya secreción es estimulada por los altos niveles de glucosa sanguínea.

Los triacilgliceroles producidos por el hígado son empaquetados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son secretadas a la circulación, por donde llegan el resto del organismo, en especial al tejido adiposo, donde los triacilgliceroles son almacenados. Este proceso se ilustra en la figura 15.8.

Al incrementarse en número y volumen, los adipocitos segregan el polipéptido leptina que estimula las neuronas anorexigénicas del hipotálamo las que envían señales a otras áreas del sistema nervioso que tienden a disminuir el apetito. Sin embargo, si operan otros factores, tales como estados psíquicos (“es que no puedo dejar de comer”), valoraciones sociales (“los niños gorditos son más sanos”), tradiciones (“en mi familia siempre se ha comido mucho”), estados de satisfacción (“es que me gusta tanto comer”) o de carácter genético (síndrome de Prader-Willi), las señales del hipotálamo no resultan eficientes, la ingesta continúa y aparece primero el sobrepeso y después la obesidad. Las relaciones entre órganos en la obesidad se resumen en la figura 15.9.

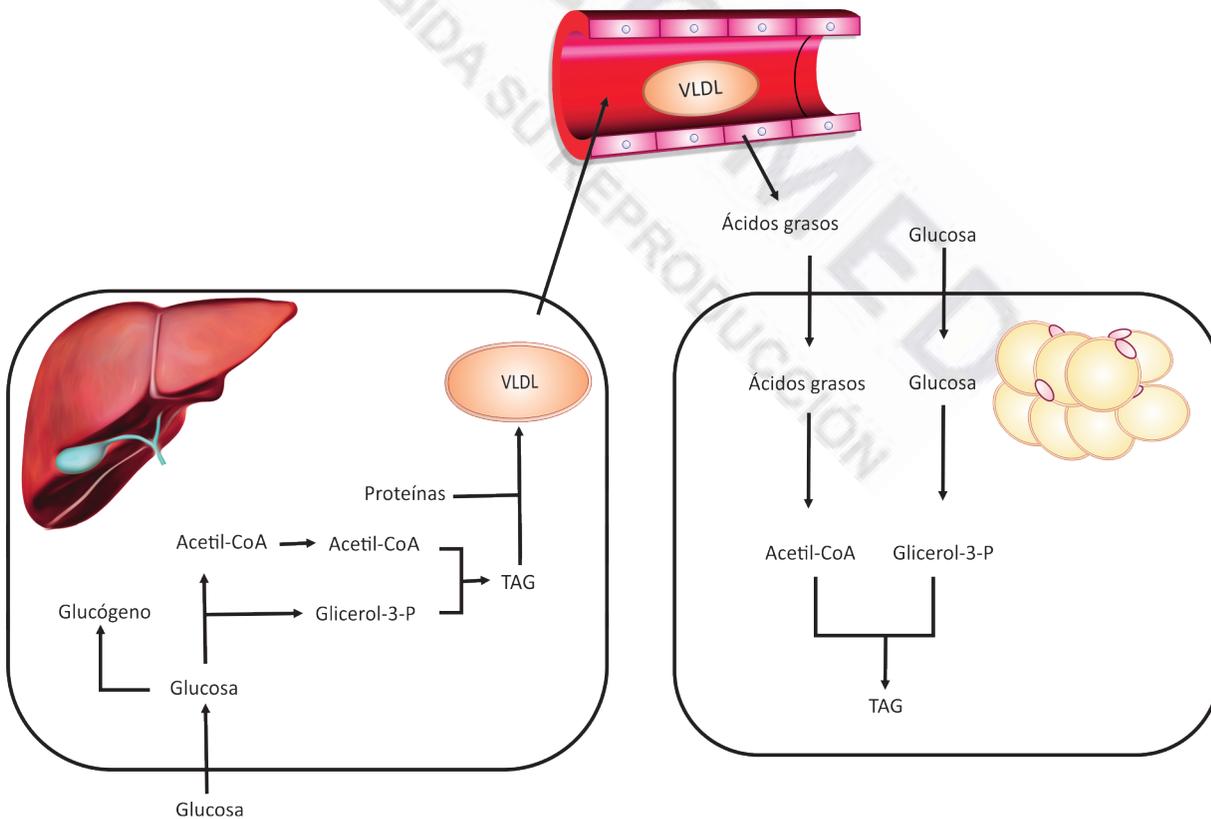


Fig. 15.8. Ajustes metabólicos durante la instauración de la obesidad. En el hígado la glucosa sirve de precursor en la síntesis de triacilgliceroles (TAG) que en el retículo endoplasmático se unen a proteínas formando las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son secretadas por el hígado. En la sangre los TAG de las VLDL son hidrolizados por la lipasa de lipoproteínas y liberan ácidos grasos que son captados por el tejido adiposo y se forman TAG que se almacenan. Si la situación se mantiene hay un almacenamiento excesivo de TAG que es característico de la obesidad.

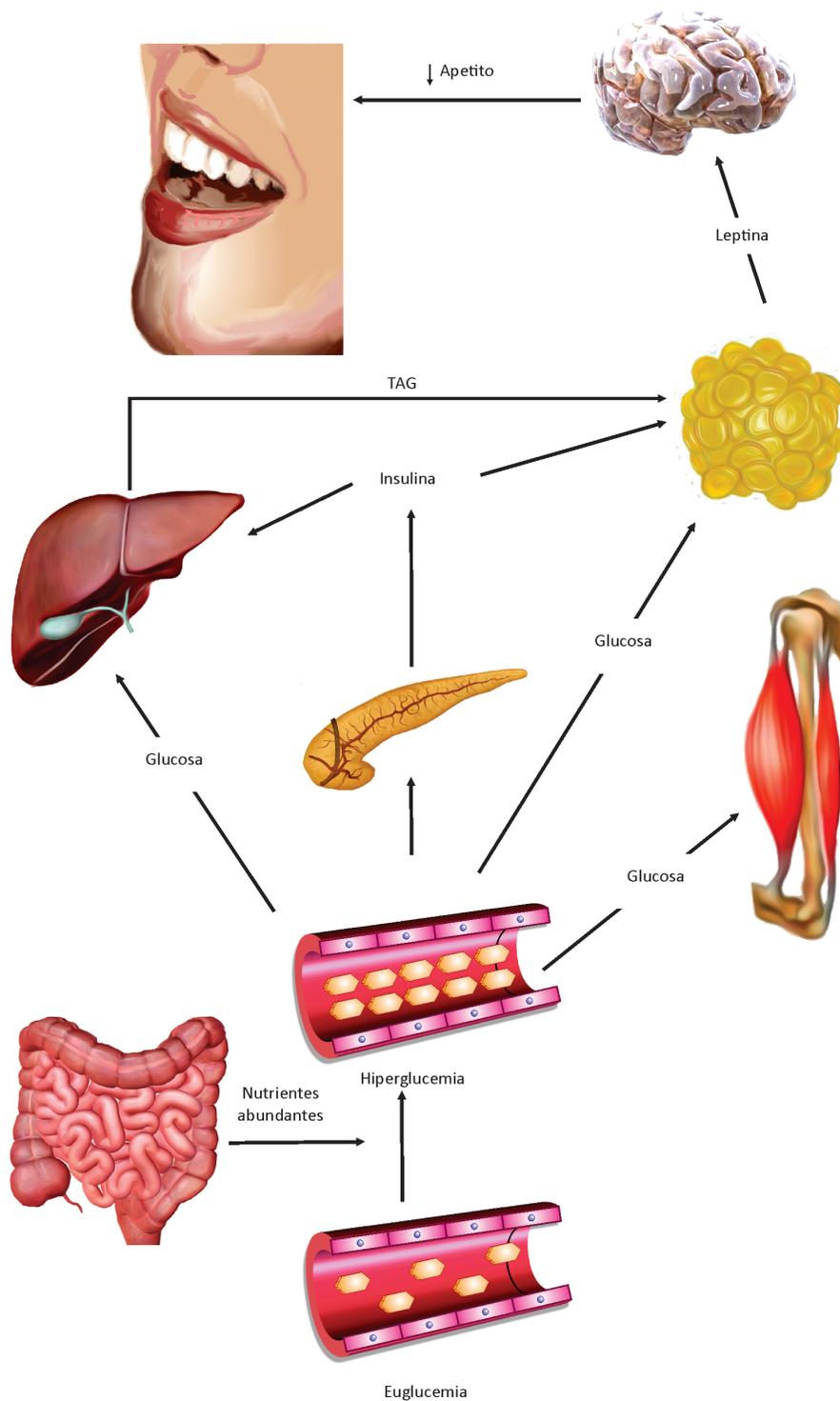


Fig. 15.9. Relaciones entre los órganos durante la obesidad. La ingesta incrementada lleva a un estado de hiperglucemia que estimula en el páncreas la secreción de insulina. Esta hormona estimula la síntesis de triacilgliceroles en el tejido adiposo, bien a partir de los triacilgliceroles (TAG) provenientes del hígado con las lipoproteínas de muy baja densidad, bien a partir de la glucosa cuya entrada en el tejido adiposo es facilitada por la insulina. El músculo también capta una buena cantidad de glucosa para su uso. El hígado capta glucosa y forma TAG estimulado por la insulina. Al aumentar en número y volumen los adipocitos liberan leptina, que actúa sobre el hipotálamo y este envía impulsos nerviosos que inhiben el apetito. Sin embargo, si factores externos determinan que la ingesta excesiva continúe se instala la obesidad.

Pero, el tejido adiposo secreta además mensajeros intercelulares como la interleuquina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que van creando un estado inflamatorio crónico que es una complicación de la obesidad. La secreción de estos factores a la circulación general puede dar lugar a inflamación en el hígado y el páncreas, y en este último contribuir a la aparición de la diabetes mellitus tipo II. Sin embargo, se reduce la secreción de adiponectina, lo cual se ha relacionado con la aparición de la diabetes mellitus tipo II, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Por otra parte, aparece el estrés oxidativo que tiende a complicar aún más la situación.

La velocidad de formación de VLDL por el hígado supera la de la captación por el tejido adiposo y estas lipoproteínas permanecen más tiempo en circulación creando un estado de hiperlipidemia.

El aumento de peso corporal trae aparejado un aumento de la resistencia vascular periférica que a la larga produce un estado de hipertensión arterial que a su vez puede dar lugar a la hipertrofia cardíaca.

A partir del estado obeso se desarrolla el síndrome metabólico caracterizado por obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II. Estudios epidemiológicos han establecido un vínculo entre la obesidad y algunos tipos de cánceres como el de colon, mama, endometrio, riñón, esófago, hígado, etc. Sin embargo, los mecanismos moleculares que sustentan esa relación son hasta el momento desconocidos.

Se ha demostrado que algunos síndromes de origen genético se acompañan de obesidad. En general, se deben a mutaciones en genes cuyos productos están implicados en el control del apetito. Todos ellos tienen entre sus manifestaciones la hiperfagia, pues en última instancia los lípidos que se depositan en el tejido adiposo provienen del exterior y entran al organismo por el aparato digestivo.

Lo más importante en el estudio de la obesidad es que esta puede evitarse. De lo antes expuesto se desprende que las personas obesas violan los mecanismos que regulan el peso corporal, que a su vez se basan en aquellos que controlan el balance energético del organismo adecuando la ingesta calórica al gasto energético. En la prevención de la obesidad tiene una función importante el desempeño de las instituciones educativas, tanto las regulares como las informales. La ingestión de una dieta adecuada, sin limitaciones cualitativas (se puede comer cualquier alimento) pero en las cantidades estrictamente necesarias, la realización de una actividad física moderada pero sistemática, son los dos elementos fundamentales en la prevención de la obesidad y con ello de los trastornos asociados.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus no es una enfermedad singular, sino más bien un conjunto de trastornos que comparten como signo clínico característico una elevada concentración de glucosa en el plasma sanguíneo (hiperglucemia) debido bien a la deficiencia absoluta de secreción de insulina, bien a una reducción de su efectividad hormonal. La Organización Mundial de la Salud clasifica la diabetes mellitus en dos tipos principales. El tipo 1 es debido a la destrucción de las células β de los islotes de Langerham en el páncreas, que en más del 95 % de los casos es causada por procesos autoinmunitarios. El tipo 2, que es la forma más frecuente, se caracteriza por dos alteraciones principales: a) un mal funcionamiento de las células β , b) una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina). Otros dos tipos se incluyen en la clasificación, aquellos en que la causa no está bien establecida y la diabetes mellitus gestacional.

La diabetes mellitus es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes y en la actualidad alcanza niveles epidémicos. Se ha estimado que en el 2011 existían en el mundo 366 millones de diabéticos y que llegará la cifra a 552 millones en el 2030. Lo que hace que esta enfermedad constituya un importante problema para las autoridades de salud pública, especialmente la diabetes mellitus de tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 afecta aproximadamente el 6 % de los adultos a nivel mundial y da cuenta del 90- 95 % de los casos de diabetes. La situación se agrava, pues este tipo se ha ido haciendo frecuente en las personas jóvenes y su incidencia aumenta con la edad. La coexistencia de factores de riesgo asociados con el estilo de vida moderno (incremento de la longevidad, obesidad, sedentarismo, hipertensión) y la crisis económica global con su impacto negativo en los estilos de vida y los cuidados médicos hacen que esta enfermedad se haya convertido en un serio problema socioeconómico. Y por último y no menos importante, la diabetes mellitus tipo 2 crónica y sus complicaciones a largo plazo (neuropatías periférica y autonómica, enfermedades cardiovasculares, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal) tienen un gran impacto en la calidad de la vida, así como en la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

El hecho común a todos los tipos de diabetes mellitus es una deficiencia de la actividad de la insulina, bien porque no se produce (tipo 1), bien porque las células no responden a su presencia (tipo 2). Debido a que la insulina tiene un efecto general sobre todas las áreas del metabolismo no es de extrañar que en la diabetes mellitus se produzca un reordenamiento total del metabolismo celular que permita al organismo adaptarse a esa situación.

En el organismo se pueden distinguir dos tipos de tejidos, los que captan la glucosa independientemente de la insulina y los dependientes de la hormona. Los tejidos que pertenecen al primer grupo tienen transportadores de glucosa en la membrana de baja afinidad, por lo que cuando la glucemia es normal están casi saturados. La hiperglucemia incrementa moderadamente la entrada de glucosa en esas células. También poseen hexoquinasas de tipo I, II o III de baja afinidad, que son inhibidas por la glucosa-6-fosfato. La entrada de glucosa representa un estímulo para la glucólisis y la respiración celular que produce un ligero incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno. Con el tiempo, ello puede llevar al establecimiento de un estado de estrés oxidativo con el consiguiente daño a biomoléculas como los lípidos de las membranas, las proteínas y los ácidos nucleicos, en especial el ADN.

La entrada de glucosa en estas células estimula otras vías de utilización como la formación de sorbitol. Por su alta polaridad el sorbitol fija una gran cantidad de agua, lo que hace que las células se tornen tumefactas, pues no existen mecanismos para expulsarlo. Este fenómeno ha sido invocado como causa de la neuropatía, la retinopatía y la nefropatía del diabético.

Cuando la situación persiste los daños pueden ser irreparables y desencadenar los mecanismos de apoptosis u otros de muerte celular programada. En un organismo pluricelular, la muerte de una célula no tiene repercusión, pues puede ser sustituida por la reproducción de otra del mismo tipo. Pero, si la muerte se produce en muchas células puede comprometer la función del órgano y pueden aparecer otras manifestaciones morbosas.

Los trastornos metabólicos son aún mayores en las células en las cuales la captación de glucosa depende de la insulina. Estas son básicamente los hepatocitos, los adipocitos, las células musculares y células del sistema nervioso central (en especial, del hipotálamo), que actúan como sensores de la glucemia.

En los adipocitos y el tejido muscular, la insulina estimula el traslado del transportador GLUT4 hacia la membrana con lo que aumenta la captación de glucosa. En los hepatocitos y las neuronas mencionadas existe el GLUT2 y también la hexoquinasa IV o glucoquinasa que presentan baja afinidad por la glucosa (valor elevado de K_m), ambas inducidas por la insulina. Esto hace que ambas proteínas realicen mejor su función en estados de hiperglucemia. La ausencia prologada de la insulina suprime la síntesis de estas proteínas en esos tejidos. El hígado, junto con el tejido muscular, representan los dos grandes sustractores de glucosa sanguínea. La ausencia de estas proteínas en el hígado determina que la glucemia se mantenga elevada (hiperglucemia). Cuando el nivel de glucosa en la sangre sobrepasa el umbral renal se excreta la glucosa por la orina (glucosuria), que es uno de los signos característicos de esta condición.

La falta de respuesta a la insulina de alguna manera estimula la secreción de glucagón que, actuando sobre los adipocitos, acti-

va la lipólisis y la consecuente liberación de ácidos grasos hacia la sangre. También por vía nerviosa se estimula este proceso. Por la sangre los ácidos grasos llegan al hígado y al sistema muscular. En el hígado, debido a la falta de glucosa, se incrementa la relación AMP/ATP que activa a la AMPK, lo cual propicia la oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias, que es una fuente importante de energía metabólicamente útil. El uso continuado de los triacilgliceroles depositados en el tejido adiposo determina la pérdida de peso que es otro de los signos de la enfermedad.

La lipólisis intensa por falta de utilización de la glucosa intensifica la cetogénesis con la salida de los cuerpos cetónicos hacia la sangre. Como se trata de compuestos ácidos se produce un desbalance del equilibrio ácido-básico, se activa la excreción de H^+ por el riñón, que se acompaña de la pérdida de otros iones. Por mecanismos osmóticos la excreción de glucosa y otros iones por el riñón representa igualmente una pérdida notable de agua que puede llegar a la deshidratación. Es la poliuria del diabético. Los cambios metabólicos que se originan durante la diabetes mellitus se resumen en la figura 15.10.

Como la entrada de glucosa a la mayor parte del sistema nervioso central no depende de la insulina y el estado de hiperglucemia favorece esa entrada, los cuerpos cetónicos que durante el ayuno son utilizados por el cerebro no lo son en la diabetes y, por tanto, la cetosis es más grave.

La ausencia de insulina determina una inhibición de la síntesis de proteínas en el hígado, entre ellas muchas de las proteínas plasmáticas que son formadas en este órgano. Las relaciones metabólicas entre los órganos en la diabetes mellitus se resumen en la figura 15.11.

Aunque los pacientes con diabetes mellitus tipo II no tienen elevados el colesterol y las LDL en la sangre, sí presentan un estado de dislipidemia con altos niveles de triacilgliceroles y de LDL densas pequeñas que son retenidas en la íntima de las arterias y reclutan macrófagos que, al incorporarlas por fagocitosis, dan lugar a la formación de las llamadas células espumosas, lo que constituye el primer paso en la formación de las placas de ateromas. La aterosclerosis es la causa principal de la disminución de la expectativa de vida en estos pacientes, mientras que la nefropatía y la retinopatía son las que contribuyen a la insuficiencia renal y a la ceguera, respectivamente.

Como se ha visto la insuficiente actividad de la insulina produce un trastorno general del metabolismo que afecta casi todos los órganos y sistemas del organismo. Como la glucosa no es captada por una buena parte de los tejidos, el organismo responde de forma similar al ayuno, lo que trae como consecuencia un trastorno mayor aún.

Hasta hace unos 100 años, el diagnóstico de diabetes mellitus era casi una sentencia de muerte. El descubrimiento de la insulina y su aplicación ha mejorado considerablemente la situación de los pacientes y es de esperar que con los avances logrados en los últimos años en este campo la situación pueda mejorar aún más.

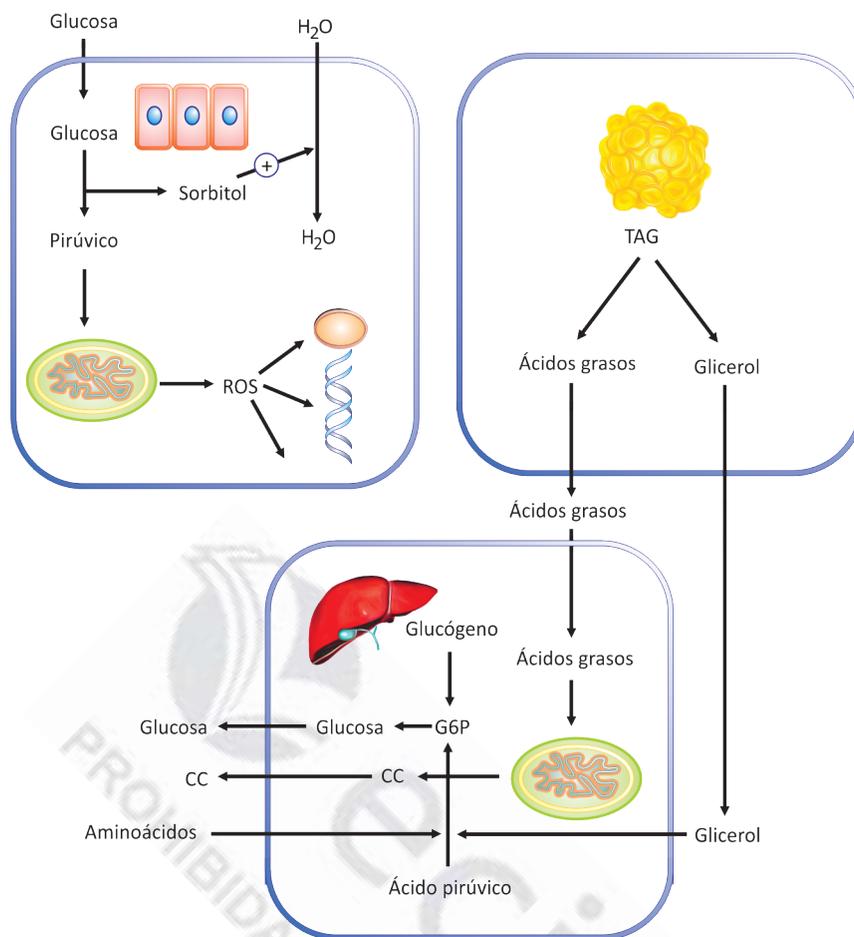


Fig. 15.10. Ajustes metabólicos durante la diabetes mellitus. En los tejidos donde la entrada de la glucosa no depende de la insulina hay una captación algo incrementada que estimula la glucólisis con aumento de la respiración mitocondrial que forma especies reactivas del oxígeno (ERO) que pueden dañar los lípidos de la membrana, las proteínas y el ADN. También se forma sorbitol que incrementa la entrada de agua. En el tejido adiposo se incrementa la lipólisis con liberación de ácidos grasos y glicerol hacia la sangre. En el hígado se incrementa la liberación de glucosa por aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis a partir del glicerol y, en especial, de los aminoácidos propios o liberados por el músculo. La oxidación de los ácidos grasos propios o que llegan del tejido adiposo incrementa la formación de cuerpos cetónicos que son expulsados hacia la sangre.

La supervivencia humana está condicionada por la habilidad del organismo de poder adaptarse a las condiciones cambiantes de su entorno, que en ocasiones suele ser extremadamente agresivo. La actividad humana está determinada por la posición de cada individuo en la sociedad y en última instancia por las relaciones económicas. Pero, sea cual sea la posición de un individuo el medio, tanto natural como social, influye de forma determinante en su actividad. Esto hace que viva en un entorno en constante cambio, aun cuando la costumbre cotidiana a veces no permite percatarse de eso y solo cuando se producen cambios intensos se hace consiente la mutabilidad del ambiente.

Durante los millones de años de la evolución de los seres vivos se han ido creando y perfeccionando mecanismos que permiten la adaptación del ser viviente a su entorno. La falta de estos mecanismos ha sido determinante en la desaparición de numerosas especies a lo largo de la evolución. Los mecanismos de que

hoy se disponen han alcanzado un alto grado de eficacia y, dentro de límites más o menos amplios, permiten la adaptación del ser viviente al entorno cambiante donde se desarrolla.

Resumen

El medio natural es cambiante, aunque a veces uno no se percate de ello. Los mecanismos de control e integración metabólicos estudiados en el capítulo anterior se ilustran con situaciones que van desde condiciones del todo normales hasta algunas totalmente morbosas.

El ejercicio físico voluntario de larga duración y moderada intensidad es un buen modelo para estudiar las adaptaciones metabólicas, pues en él participan, además del sistema muscular estriado, los sistemas endocrino, nervioso, cardiovascular y respiratorio. Los impulsos nerviosos que llegan a los músculos provo-

can, por una parte, la entrada de iones de calcio al sarcoplasma que interviene directamente en el mecanismo de la contracción muscular y, por otra parte, activan la vía del AMP que favorece la glucogenólisis y con ello proporciona la energía necesaria al mecanismo contráctil. Al prolongarse el tiempo de ejercitación se accionan otros mecanismos como la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos. Mientras tanto, en el hígado se activa la liberación de glucosa hacia la sangre que suministra energía al sistema

muscular. Igualmente, la estimulación nerviosa activa la lipólisis en el tejido adiposo y libera ácidos grasos hacia la sangre. Todos estos eventos se ponen marcha y se mantienen mientras dure el ejercicio. Si la práctica del ejercicio se hace cotidiana, se activa un programa de transcripción genética que aumenta la síntesis de proteínas y con ello la masa muscular. Esto aumenta la calidad de la vida de las personas tanto para su actividad laboral como recreativa.

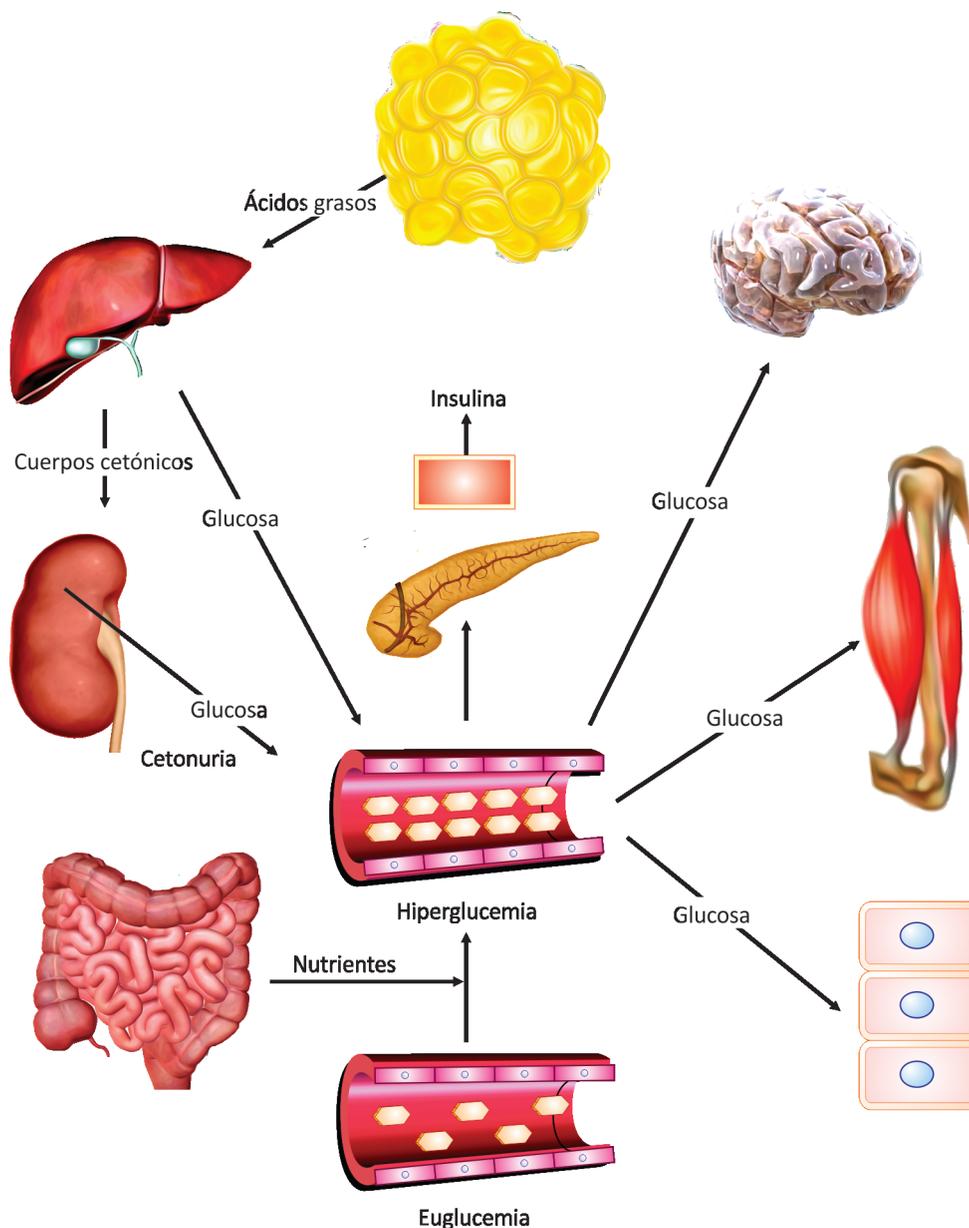


Fig. 15.11. Relaciones entre los órganos durante la diabetes mellitus. La hiperglucemia debía llevar a la secreción de la insulina, pero esto no ocurre. Entonces hay un aumento de liberación de glucosa por el hígado y el riñón que contribuyen a incrementar la glucemia. La lipólisis combinada entre el tejido adiposo y el hígado estimula la cetogénesis hepática con liberación de cuerpos cetónicos hacia la sangre y su eliminación por la orina (cetonuria). El cerebro, el músculo y otros tejidos que no dependen de la insulina para la captación de glucosa tienen un incremento en el transporte de glucosa hacia el citosol que en algunos casos puede ser perjudicial.

El otro modelo seleccionado es el ayuno prolongado, que es una situación habitual, aunque no normal, en muchas regiones del mundo. De nuevo son varios los sistemas que intervienen en la adaptación. El primero en responder es el hígado con la liberación de glucosa hacia la sangre, a lo cual se suma el tejido adiposo con un incremento de la lipólisis. El tejido muscular degrada proteínas y envía aminoácidos hacia la sangre que son sustratos de la gluconeogénesis tanto en el hígado como en el riñón. La prolongación del ayuno lleva a la pérdida de masa muscular y la muerte sobreviene bien por paro cardíaco, bien por paro respiratorio.

Al contrario del ayuno, la obesidad es la adaptación a una ingestión calórica superior al gasto. Su aspecto distintivo es el incremento de la síntesis de acilglicérols y su depósito en el tejido adiposo, que al parecer tiene una capacidad ilimitada para almacenarlos. Esta adaptación normal constituye un mecanismo que favorece la vida ante el suministro intermitente de nutrientes. Sin embargo, en la mayoría de las sociedades actuales la disponibilidad de nutrientes es mayor que la demanda para una buena parte de la población, por lo cual el exceso de grasa trae consigo la aparición de complicaciones como la hipertensión arterial, el infarto de miocardio, la diabetes mellitus tipo II y el cáncer. La obesidad puede ser evitada y, con ella, sus complicaciones.

La diabetes mellitus constituye una situación francamente morbosa en la cual por alguna razón se produce una actividad insuficiente de la insulina. La adaptación metabólica se parece a la del ayuno prolongado, pero en todos los casos las perturbaciones son más intensas, como por ejemplo en la cetosis. La diabetes mellitus produce un trastorno que incluye las vías metabólicas principales de glúcidos, lípidos y proteínas, y sus efectos se hacen patentes en el sistema vascular, ocular, nervioso y cardiovascular.

Todos los modelos seleccionados son evidencias notables de cómo operan en diferentes situaciones los mecanismos de integración y control del metabolismo.

Ejercicios

1. ¿En qué consiste la adaptación del metabolismo celular a una situación específica?
2. ¿Por qué es necesario el estudio del ejercicio físico voluntario al nivel molecular?
3. ¿Cuáles son las principales señales que desencadenan la adaptación del músculo en el ejercicio físico?
4. ¿Cuáles son los cambios que se operan en el metabolismo muscular durante un ejercicio físico voluntario de moderada intensidad y larga duración?
5. ¿Cuáles son los otros órganos o tejidos que participan en la adaptación al ejercicio físico voluntario?
6. ¿Por qué para los estudiantes de medicina es necesario el estudio del ayuno prolongado?
7. ¿Cuáles son las principales señales que desencadenan la adaptación al ayuno prolongado?
8. ¿Cuáles son las vías metabólicas priorizadas en el hígado durante las diferentes fases del ayuno prolongado?
9. ¿Por qué puede considerarse a la obesidad como un mecanismo de adaptación metabólica?
10. ¿Cuáles son las principales señales que desencadenan la aparición de la obesidad?
11. ¿Cuáles son las vías metabólicas priorizadas durante la génesis de la obesidad?
12. La obesidad en sí misma no es una enfermedad, entonces ¿por qué se combate?
13. ¿Por qué surge la diabetes mellitus?
14. ¿Cómo se modifica el metabolismo de los glúcidos en diferentes órganos durante la diabetes mellitus?
15. ¿Cómo se modifica el metabolismo de los lípidos en diferentes órganos durante la diabetes mellitus?
16. ¿Cómo se modifica el metabolismo de las proteínas en diferentes órganos durante la diabetes mellitus?
17. Algunos autores estiman que los mecanismos de adaptación no siempre son beneficiosos, sino más bien perjudiciales. ¿Por qué cree usted que existe ese pensamiento?

Resumen de la sección

En esta sección se han tratado tres aspectos fundamentales en el estudio del metabolismo: la integración, el control y la adaptación a situaciones específicas.

La integración se refiere a aquellos mecanismos como el compartir un sustrato o un intermediario de una vía metabólica, los ciclos de oxidación y reducción de cofactores, efectores alostéricos comunes de acción contraria en una vía y en otra, todo lo cual hace que el metabolismo celular y corporal se comporte como un gran proceso único de transformaciones sucesivas de nutrientes que conduce a la generación de energía metabólicamente útil y a la renovación de las estructuras celulares y corporales.

Por su parte, el control se ejerce en dos niveles: el celular, al que se llama autónomo, y el corporal llamado, externo o no autónomo. Estos mecanismos no son independientes, sino que los primeros se ejecutan rápidamente debido a situaciones propias de las células, mientras que los segundos se ponen en marcha debido a situaciones del organismo.

Entre los mecanismos de control autónomo se destacan la disponibilidad de los nutrientes, la transición alostérica, la modificación covalente, la interacción con otras macromoléculas, la translocalización y la activación de precursores inactivos. Todos ellos son de respuesta rápida, pues se trata de modificar la

actividad de enzimas preexistentes. También la modificación de la cantidad de enzimas es de carácter autónomo. Aunque en este caso el tiempo de latencia entre el estímulo y la respuesta es más largo, los efectos son más duraderos. La señal principal que desencadena estos mecanismos es la relación entre las concentraciones de ATP y AMP. Por eso se le ha dedicado un espacio al estudio de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) considerada, por muchos como el controlador maestro del metabolismo celular.

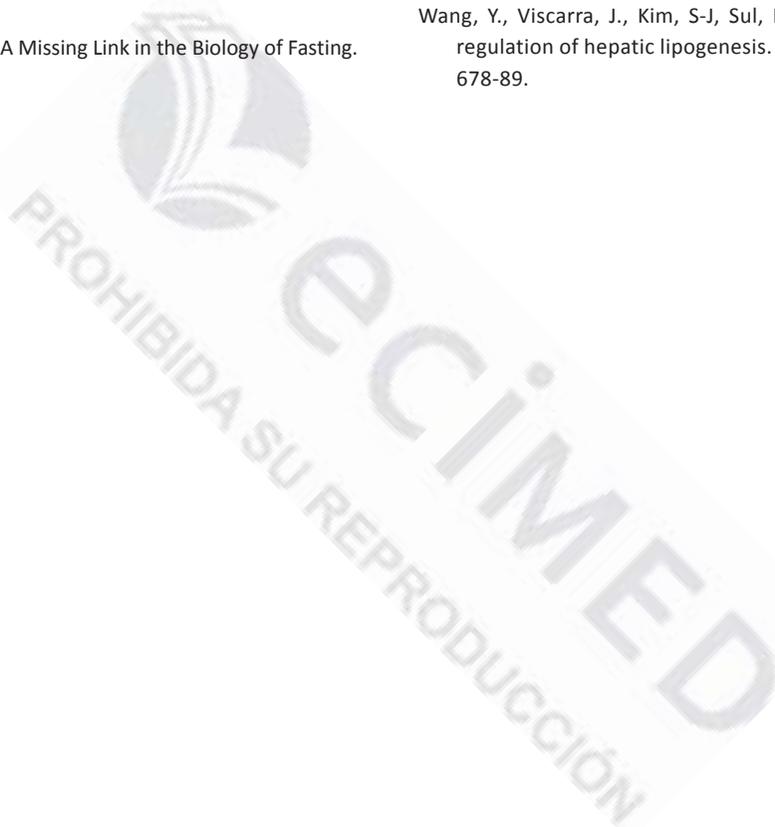
El control externo o no autónomo es resultado principal de la comunicación intercelular y de la actividad de sus principales mediadores: las hormonas. La secreción de una hormona específica es la respuesta a una señal que se genera al nivel del organismo y la principal en el área de metabolismo es la concentración de glucosa en la sangre (glucemia). Una vez que la hormona secreta se pone en contacto con su receptor en las células efectoras, pone en marcha uno o varios de los mecanismos de control autónomo, que generan una respuesta capaz de modificar la señal inicial y retornar al estado anterior a la secreción de la hormona. Por su importancia en el metabolismo fueron seleccionadas tres hormonas: la insulina, el glucagón y el cortisol. Estas hormonas fueron estudiadas teniendo en cuenta su estructura, la estructura y las características funcionales de sus receptores, su mecanismo de acción y sus efectos metabólicos.

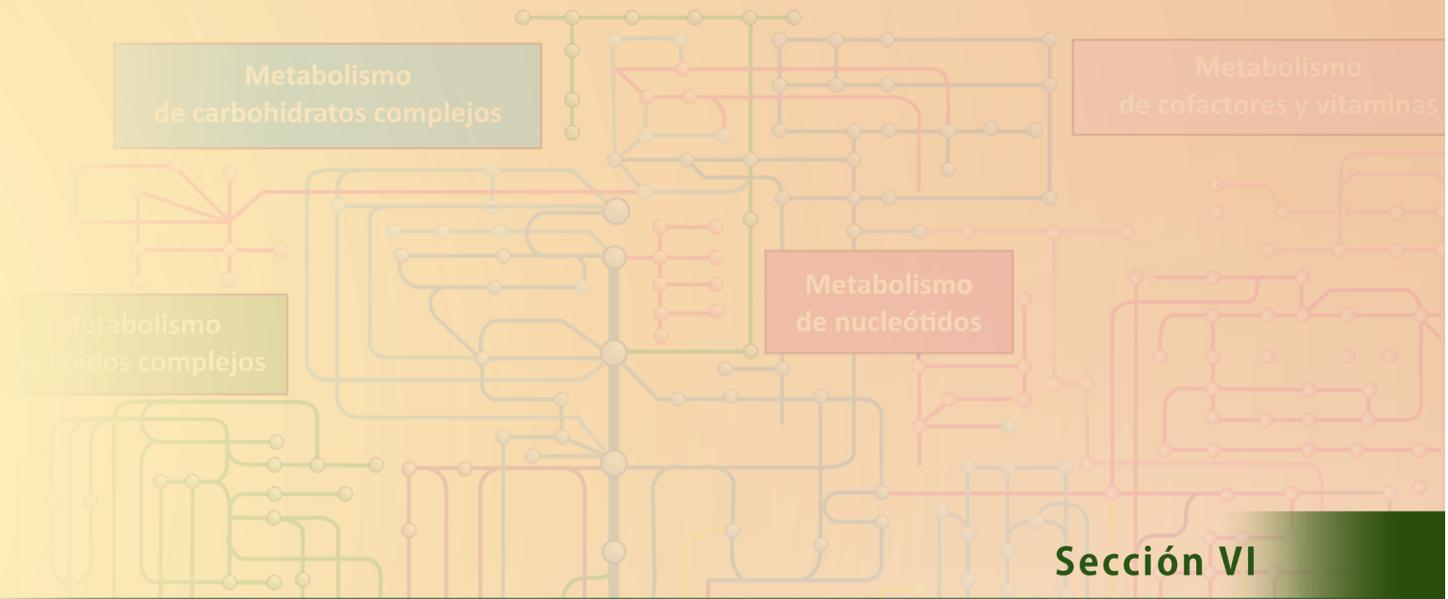
El segundo capítulo de esta sección está encaminado a presentar mediante modelos apropiados cómo el metabolismo celular y corporal se reorganiza ante determinadas situaciones. Las situaciones seleccionadas no constituyen modelos teóricos, sino situaciones reales con las cuales el médico tiene que lidiar cotidianamente. El ejercicio físico es necesario para la conservación, la restauración y el incremento del estado de salud; el ayuno prolongado que es una trágica realidad en países del mal llamado tercer mundo donde nuestros médicos prestan sus servicios y que no se debe a la escasez de alimentos, sino a la injusta distribución de las riquezas; la obesidad con sus complicaciones, catalogada por expertos, como la gran epidemia del siglo XXI; la diabetes mellitus tipo I, que es el ejemplo más notorio de alteraciones metabólicas y constituye la enfermedad endocrina más frecuente en el mundo y en Cuba. Estos modelos, seleccionados cuidadosamente, demuestran que el metabolismo, tanto celular como corporal, constituye un todo único e indivisible que es lo que se pretende demostrar en esta sección.

Bibliografía

- Ackerman, S.H, Tzagoloff, A. (2006). Function, structure, and biogenesis of mitochondrial ATP synthase. *J. Biol. Chem*, 281, 41, 30925-32.
- Adelroth, P., Brzezinski, P. (2004). Surface-mediated proton-transfer reactions in membrane-bound proteins. *Biochim Biophys Acta*; 1655(1-3),102-15.
- Baskin, K.K, Winders, B.R, Olson (2015). En Muscle as a “Mediator” of Systemic Metabolism. *Cell Metabolism*; 21, 237-248.
- Calle, EE, Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Rev Cancer*; 4, 579-91.
- Cartee, G.D, Funai, K. (2009). Exercise and Insulin: Convergence or Divergence at AS160 and TBC1D1? *Exerc Sport Sci Rev*; 37(4), 188-95.
- Covian, R and Trumpower, B.I. (2005). Regulatory Interactions between Ubiquinol Oxidation and Ubiquinone Reduction Sites in the Dimeric Cytochrome bc1 Complex Prog Nucleic Acid. *Res Mol Biol*. 80, 95-133.
- Crofts, A.R., Shinkarev, V.P., Derrick, R., Kolling, J. and Hong, S. (2003). The Modified Q-cycle Explains the Apparent Mismatch between the Kinetics of Reduction of Cytochromes c1 and bH in the bc1 Complex. *J. Biol. Chem*. 278, 38, 36191-201.
- Czech, M.P., Tencerova, M., Pedersen, D.J., Aouadi, M. (2013). Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia*; 56(5), 949-64.
- Egan, B., Zierath, J.R. (2013). Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metabol*; 17, 162-84.
- El-Sayed, Moustafa, J.S., Froguel, P. (2013). From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol*; 9, 402-13.
- Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F.J., Burell, M.A. (2001). The Adipocyte: A Model For Integration of Endocrine and Metabolic Signaling in Energy Metabolism Regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 280, E827–E847.
- Fu, Z., Gilbert, E.R., Liu, D. (2013). Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev*; 9(1), 25-53.
- Goldstein, I., Hager, G.L. (2015). Transcriptional and Chromatin Regulation during Fasting – The Genomic Era. *Trends Endocrinol Metabol*; 26(12), 699-10.
- Goltzman, D and Gendy, J.N. (2015). The calcium-sensing receptor in bone, mechanistic and therapeutic insights, *Nature Rev. Endocrinol*. 11, 298-307.
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*; 220, T1-T23.
- Hazzalin, C.A and Mahadevan, L.C. (2002). Mapk- regulated transcription: a continuously variable gene switch? *Nature Rev. Mol. Cell Biol*. 3, 30-40.
- Heindel, J.J, Newbold, R., Schug, T.T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol*; 11, 653-661.
- Hernández Fernández RA. (2013). Genoma y ambiente en la génesis de la obesidad. *Rev Cubana Genet Comunit*; 7(1), 5-11.
- Hinkle PC. (2005). P/O ratios of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*.;1706(1-2), 1-11.
- Jensen, T.E., Richter, E.A. (2012). Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *J Physiol*; 590.5, 1069-76.
- Leavens, K.F., Birnbaum, M.J. (2011). Insulin signaling to hepatic lipid metabolism in health and Disease. *Critic Rev Biochem Mol Biol*; 46(3), 200-15.

- Longo, V.D., Mattson, M.P. (2014). Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabol*; 19, 181-192.
- Mouchiroud, L., Eichner, L.J., Shaw, R.J., Auwerx, J. (2014). Transcriptional Coregulators: Fine-Tuning Metabolism. *Cell Metabolism*; 20, 26-40.
- Prentki, M., Matschinsky, F.M., Madiraju, S.R.M. (2013). Metabolic Signaling in Fuel-Induced Insulin Secretion. *Cell Metabol*; 18, 162-185.
- Quesada, I., Tudurí, E., Ripoll, C., Nadal, A. (2008). Journal of Endocrinology Physiology of the pancreatic α -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes (review); 199, 5-19.
- Ratman, D., Berghe, W.V., Dejager, L. (2013). How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: A scope beyond tethering. *Mol Cell Endocrinol*; 380, 41-54.
- Ravikumar, B., Sarkar, S., Davies, J.E., Futter, M., Garcia-Arencibia, M., Green-Thompson, Z.W. et al. (2010). Regulation of Mammalian Autophagy in Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*; 90, 1383-35.
- Reitman, M.L. (2007). FGF21: A Missing Link in the Biology of Fasting. *Cell Metabol*; 5, 405-407.
- Richard, A.J and Stephens, J.M. (2014). The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function. *Biochim. Biophys. Acta.* 1842(3), 431-439.
- Richter, E.A., Ruderman, N.B. (2009). AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for human health and disease. *Biochem J*; 418(2), 261-75.
- Schäfer, E., Seelert, H., Reifschneider, N.H., Nk Krause, F, Norbert, A. Dencher NA and Vonck J. (2006). Architecture of Active Mammalian Respiratory Chain Supercomplexes. *J. Biol. Chem.* 281, 22, 15370-75.
- Strable, M.S, Ntambi, J.M. (2010). Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity. *Critic Rev Biochem Mol Biol*; 45(3), 199-214.
- Suhre, K. (2014). Metabolic profiling in diabetes. *J Endocrinol*; 221, R75-R85.
- Vandamme, J., Castermans, D and Thevelein, J.M. (2012). Molecular mechanisms of feedback inhibition of protein kinase A on intracellular cAMP accumulation, *Cell. Signaling.*; 24, 1610-18.
- Wang, Y., Viscarra, J., Kim, S-J, Sul, H.S. (2015). Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nature Rev Mol Cell Biol*; 16, 678-89.





Sección VI

Nutrición

Metabolismo de carbohidratos complejos **Capítulo 16.** Las proteínas en la dieta humana

Capítulo 17. Los carbohidratos en la dieta humana

Capítulo 18. Los lípidos en la dieta humana

Capítulo 19. Las vitaminas en la dieta humana

Capítulo 20. Los minerales en la dieta humana

Capítulo 21. Requerimientos moleculares y energéticos

Capítulo 22. Recomendaciones nutricionales

Capítulo 23. Desbalances nutricionales

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Introducción a la sección

Metabolismo de carbohidratos

Usualmente, el profesional de la salud no evalúa correctamente la importancia de la alimentación y la nutrición para la salud de la población que atiende. Se ha encontrado que una adecuada alimentación previene muchas de las enfermedades crónicas a las cuales se enfrenta la población mundial, como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, entre otras. Una apropiada alimentación ayuda a combatir las enfermedades infecciosas, pues contribuye con una más rápida y mejor recuperación.

Los hábitos de alimentación pueden ser muy diferentes entre países o muy similares entre algunos que comparten vecindad geográfica. La disponibilidad de los alimentos depende de la época del año. La accesibilidad o los recursos para la compra de esos alimentos es un factor limitante para muchas poblaciones del mundo o grupos de población dentro de una nación.

En los últimos años los alimentos se han encarecido considerablemente, con grandes limitaciones en su adquisición, lo que ha provocado el sufrimiento de malnutrición principalmente en niños, embarazadas y mujeres en edad reproductiva, y ha comprometido el desarrollo de las poblaciones afectadas. La educación de los médicos sobre el tópico ayudaría a la población a seleccionar los alimentos más saludables y realizar una combinación apropiada que permita obtener mejores resultados nutricionales.

El ser humano depende de la continua adquisición de alimentos para el crecimiento, el desarrollo y el normal mantenimiento de la vida.

En esta sección se estudiarán diferentes aspectos de los alimentos, su composición, aportes de nutrientes, y se espera que el médico se apropie de los conocimientos necesarios para poder influir positivamente en la población que atiende y obtener mejores logros en el objetivo de la prevención y el control de las enfermedades.

En los capítulos 16, 17, 18, 19 y 20 se estudian por separado las proteínas, los carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales, en ese orden; y en los capítulos siguientes se abordan sus requerimientos, recomendaciones y las consecuencias de los desbalances nutricionales.

En nutrición el término *dieta* se aplica a la mezcla de los alimentos, que pueden ser de origen animal o vegetal, en tanto que los *nutrientes* son los componentes ingeridos de los alimentos que cumplen funciones específicas en el metabolismo. Los componentes de los alimentos que se incorporan al organismo y que son necesarios para el mantenimiento de la vida se clasifican en macronutrientes y micronutrientes:

Macronutrientes: Son aquellos nutrientes que suministran la mayor parte de la energía metabólica del organismo. Los principales son glúcidos o carbohidratos, proteínas y lípidos o grasas.

Micronutrientes: Son sustancias que el organismo necesita en pequeñas dosis. Son indispensables para los diferentes procesos bioquímicos y metabólicos de los organismos vivos. Dentro de este grupo se encuentran las vitaminas y los minerales.

Las necesidades diarias de micronutrientes son mucho más pequeñas que la de los macronutrientes. Dentro de los micronutrientes, algunos están en mayores cantidades como parte estructural y funcional del organismo; otros son elementos que se encuentran en muy pequeñas cantidades (menos de un 0,05 %) en los seres vivos y son clasificados como *oligoelementos*. Se consideran *elementos traza* los que están en cantidades mucho menor, esto se aplica principalmente a los minerales.

Los oligoelementos desempeñan una función eminentemente estructural para muchas proteínas del ser humano, o están implicados en la regulación de numerosas reacciones biológicas. Tanto su ausencia como su exceso pueden ser perjudiciales para el organismo.

El agua no es propiamente un nutriente, pero a diario se consume junto con los alimentos. Debe consumirse un promedio de dos litros de agua al día, cifra que puede elevarse debido a las pérdidas ocasionadas por la actividad física intensa, las altas temperaturas ambientales o enfermedades como diarreas, vómitos, trastornos renales e intervenciones quirúrgicas, entre otras.

En el organismo no existen todas las vías metabólicas para la síntesis de la amplia gama de compuestos necesarios para el metabolismo celular normal, por lo que es imprescindible que una parte importante de ellos sea aportada por la dieta. Esto ocurre no solo con las vitaminas, sino con un número considerable de aminoácidos y con ciertos ácidos grasos. Estos nutrientes se denominan *esenciales*, mientras que aquellos para los que el organismo posee la correspondiente vía biosintética son los nutrientes *no esenciales*. Se consideran compuestos semiesenciales o condicionalmente esenciales aquellos que pueden ser sintetizados en el organismo (incluyendo los que aporta la flora intestinal), pero en cantidades que pueden resultar insuficientes en determinados estados de requerimientos aumentados (crecimiento, embarazo, lactancia, senectud, etc.).

El hecho de que el organismo pueda sintetizar los nutrientes no esenciales no excluye la recomendación de que sean aportados por la dieta. Por ello, hay capítulos dedicados al estudio de los requerimientos, las recomendaciones y los desbalances nutricionales.

La ingesta energética a través de los alimentos en el ser humano se realiza en cada momento del consumo del alimento (desayuno, merienda, almuerzo, merienda, comida y cena), que se digieren, se absorben y se distribuyen por la circulación sanguínea. De esta manera, el organismo debe ser capaz de tomar los macronutrientes y almacenarlos, al menos en parte, y oxidarlos cuando sea necesario.



Capítulo 16

Las proteínas en la dieta humana

Las proteínas, como los carbohidratos y las grasas, contienen carbono, hidrógeno y oxígeno, pero también contienen nitrógeno y a menudo azufre. Son muy importantes como sustancias nitrogenadas necesarias para el crecimiento y la reparación de los tejidos corporales. Las proteínas son el principal componente estructural de las células y los tejidos, y constituyen la mayor porción de moléculas de los órganos después del agua. El nitrógeno obtenido a partir de los ácidos nucleicos en la dieta representa una fracción pequeña del nitrógeno total ingerido y no se utiliza como combustible metabólico.

Las proteínas suponen aproximadamente el 17 % de la masa corporal. Desempeñan funciones estructurales (colágenos), facilitan la movilidad (actina y miosina en la contracción muscular), intervienen en el transporte de numerosas sustancias en los fluidos corporales (hemoglobina, transferrina, ceruloplasmina, etc.), y a través de las membranas (sistemas de transporte), intervienen como biocatalizadores en numerosas reacciones biológicas (enzimas), participan en la regulación del sistema inmune (inmunoglobulinas y citoquinas) y actúan como reguladores en numerosos procesos de crecimiento, desarrollo y diferenciación celular (factores de crecimiento, factores de transcripción, etc.).

Aunque la diversidad funcional de las proteínas es enorme, aproximadamente una cuarta parte de las proteínas corporales está formada por las proteínas estructurales colágenos, actina y miosina, y por la hemoglobina, proteína especializada en el transporte de oxígeno.

Composición proteica corporal

La proteína corporal está distribuida en todos los órganos, con una parte mayoritaria en el tejido muscular (alrededor del 40 %). La síntesis y degradación continua de las proteínas corporales ocurre en todos los seres vivos. A este proceso se le conoce con el nombre de recambio o *turnover* proteico. En los seres humanos se recambia diariamente entre 1- 2 % de las proteínas corporales, sobre todo la proteína muscular. En todos los tejidos donde existe un crecimiento rápido, una reordenación o remodelado de las estructuras, hay una elevada tasa de degradación proteica. De los aminoácidos liberados, el 75 % son reutilizados y el resto contribuye a la formación de urea. Como el exceso de ami-

noácidos provenientes de la dieta o de la degradación de otras proteínas endógenas no se almacena, los aminoácidos que no se incorporan a las nuevas proteínas son degradados con rapidez.

La ingestión de proteínas es necesaria para el crecimiento y el desarrollo corporal, para el mantenimiento y la reparación del cuerpo y para el reemplazo de tejidos desgastados o dañados, para producir enzimas metabólicas y digestivas y como constituyente esencial de algunas hormonas. En los niños, si se limita la ingesta energética o la proteína, se produce un retraso en el crecimiento. En el adulto, una ingesta adecuada de proteínas mantiene la masa corporal proteica y la capacidad de adaptación a diferentes condiciones metabólicas y ambientales. La pérdida de proteínas corporales se asocia a numerosos padecimientos y a un aumento de la mortalidad. Cuando las pérdidas de proteínas son superiores al 30 % del total de proteína corporal, la proporción de supervivencia disminuye hasta el 20 %.

Las proteínas del músculo, además de servir para la locomoción y el esfuerzo, también son la fuente de aminoácidos en situaciones de estrés. No obstante, la proteína muscular no constituye un depósito como el glucógeno o los triacilgliceroles (TAG), ya que su pérdida representa una pérdida de proteína funcional. La proteína, que se encuentra en los tejidos viscerales, tales como el hígado y el intestino, representa aproximadamente el 10 % del total corporal y no se moviliza en situaciones de estrés, al contrario de lo que ocurre con la proteína muscular, y con ello se preservan las funciones vitales.

Otra fracción importante de la proteína, cerca de un 30 %, está en la sangre y la piel. Algunas proteínas estructurales, como el colágeno, se preservan en situaciones de desnutrición, no por tener una función esencial, sino precisamente para preservar la estructura corporal de manera que no resulte degradada.

Para que ocurra el reemplazo celular en los tejidos es indispensable el aporte de proteínas en la dieta. Cualquier proteína que se consuma en exceso de la cantidad requerida para el crecimiento u otras funciones metabólicas se utiliza como fuente de energía, lo que se logra mediante la transformación de proteína en carbohidratos.

El valor calórico obtenido de la degradación de las proteínas se ha estimado en 4 kcal/g, y este valor es conocido por factor Atwater, debido al nombre del investigador que lo describió e introdujo en la práctica.

Si los carbohidratos y la grasa en la dieta no suministran una cantidad de energía adecuada, entonces se utiliza la proteína para suministrar energía; como resultado hay menos proteína disponible para el crecimiento, reposición celular y otras necesidades metabólicas. Este punto es esencialmente importante para los niños, que necesitan proteínas adicionales para el crecimiento. Si reciben muy poca cantidad de alimento para sus necesidades energéticas, la proteína se utiliza para las necesidades diarias de energía y no para el crecimiento.

Requerimientos proteicos en el ser humano

Los requerimientos de proteínas del ser humano están dados por la necesidad de ingestión de los aminoácidos que las conforman.

El papel de los aminoácidos es diverso y puede agruparse funcionalmente como:

- Participa en la formación de proteínas en el proceso de traducción del ARNm.
- Como parte de la transducción y neurotransmisores.
- En la biosíntesis de otros compuestos nitrogenados como glutatión, creatina, carnitina, óxido nítrico, serotonina, nucleótidos y hormonas.
- En la formación de compuestos no nitrogenados en la gluconeogénesis, reacciones de metilación de compuestos de un solo átomo de carbono y en el proceso de anaplerosis del ciclo de Krebs.

Los aminoácidos participan como señales metabólicas que influyen en la tasa de síntesis proteica, respuesta a la inflamación, actividad mitocondrial y la saciedad. Estas señales ejercen su influencia a través de sistemas de señales que incluyen mecanismos dirigidos por el mecanismo de complejo 1 de rapamicina (*mammalian/mechanistic target of rapamycin complex 1* o mTORC1, por sus siglas en inglés), control general no reprimido 2 (*general control nonrepressed 2* o GCN2), el péptido 1 parecido al glucagón (*glucagon-like peptide 1* o GLP-1), el péptido YY (PYY), la serotonina y la insulina. Estas señales son respuestas a las proteínas de los alimentos.

La señal mejor caracterizada es la activación de mTORC1 inducida por la leucina, que conduce a la estimulación de la síntesis de proteínas en el músculo después de la ingestión de proteínas en la dieta.

El ejercicio de resistencia parece incrementar la eficiencia de utilización de los aminoácidos esenciales en el anabolismo proteico y disminuir el umbral de estimulación de la síntesis de proteínas.

La leucina tiene una función única entre los aminoácidos esenciales en la estimulación de la síntesis de proteínas musculares y, distingue el hecho de que el hígado tiene una menor capacidad para degradarlo. Esto sucede también con la valina y la isoleucina (tres de los aminoácidos de cadena ramificada).

Los aminoácidos de cadena ramificada constituyen más del 20 % de los aminoácidos en todas las proteínas, y dentro de ellos, la leucina por sí misma constituye el 8 % de todos los aminoácidos. Estas características químicas y estructurales, junto con la incapacidad del hígado de degradar los aminoácidos de cadena ramificada, asegura que el contenido de proteínas en los alimentos circule por el plasma hasta los tejidos periféricos.

Las proteínas que contienen los alimentos son capaces de estimular al mTORC1 y a su vez activar la vía de catabolismo de los aminoácidos. Esta activación de ambas vías se ha explicado como mecanismo de retroalimentación que se requiere en la ingestión de nuevos alimentos en otro momento consistente con el incremento de la oxidación de los aminoácidos, la degradación de la leucina estimula la actividad mitocondrial para proveer energía dentro del músculo.

Esta respuesta de la ingestión de proteínas en la activación de la síntesis proteica muscular declina con la edad avanzada y con la disminución de la actividad física.

El proceso de envejecimiento está de manera inevitable acompañado de cambios estructurales y funcionales en los órganos vitales. El músculo esquelético, con cerca del 40 % del total del peso corporal, se deteriora cuantitativa y cualitativamente con el envejecimiento.

La sarcopenia es una enfermedad relacionada con el incremento de la edad en la cual disminuye la masa muscular y su función, y se invoca la menor capacidad del músculo de comenzar la síntesis proteica después de la ingestión de alimentos. Los cambios musculares ocurren a través del tiempo en un espectro que va desde normal, presarcopenia, sarcopenia y estos cambios conducen a la conocida fragilidad y, al final, a la discapacidad. No todos los individuos sarcopénicos son frágiles, pero el riesgo de fragilidad se incrementa grandemente en los ancianos con esta dolencia.

Existe consenso en que la ingestión de una comida alta en proteínas produce mayor saciedad que comidas altas en carbohidratos y grasas. Esto se traduce posteriormente en una reducción de la ingestión de alimentos en las próximas comidas y reducción del consumo de alimentos entre comidas. El mecanismo propuesto en este caso incluye la distensión mecánica del estómago, respuesta a la incretina formada en el intestino delgado, respuesta en el cerebro a los neurotransmisores, y la producción de leptina, entre otros.

Numerosos estudios muestran que el ejercicio mejora la sensibilidad del músculo a la insulina, especialmente en la diabetes tipo 2, y activa la señal mTORC1. También modifica el efecto de la proteína dietética en el músculo disminuyendo el umbral en el cual se dispara la vía de señalización de la mTORC1. Además, existe consenso en cuanto a que los mayores beneficios se han encontrado cuando la ingestión de proteínas ocurre después de realizado el ejercicio, y a que este efecto del consumo de proteínas después del ejercicio parece ser aditivo en respuesta a la síntesis proteica en el músculo. El posible mecanismo de interacción incluye las mejoras en la función endotelial o perfusión muscular,

el incremento del ingreso de aminoácidos por activación de los transportadores, el incremento de la sensibilidad a la insulina o de la detección de aminoácidos dentro de la célula y una activación prolongada de mTORC1 después del ejercicio.

En el estómago y en el intestino, diversas enzimas proteolíticas hidrolizan la proteína, y liberan aminoácidos y péptidos.

Las plantas tienen la capacidad de sintetizar los aminoácidos a partir de sustancias químicas inorgánicas simples. Los animales, que no tienen esta habilidad de sintetizar todos los aminoácidos que necesitan, los obtienen de la dieta con el consumo de plantas o animales. En el ser humano esta capacidad de conversión entre aminoácidos es limitada, y la conversión ocurre principalmente en el hígado.

Del gran número de aminoácidos existentes, 20 son comunes a plantas y animales. De ellos, se ha demostrado que ocho son esenciales para el adulto humano y tienen, por lo tanto, la denominación de aminoácidos esenciales o aminoácidos indispensables: fenilalanina, triptófano, metionina, lisina, leucina, isoleucina, valina y treonina. Un noveno aminoácido, la histidina, se requiere para el crecimiento y es esencial para lactantes y niños; quizás también se necesita para la reparación histica. Cada proteína en un alimento está compuesta de una mezcla particular de aminoácidos y puede contener o no la totalidad de los ocho aminoácidos esenciales.

La ingestión de proteínas es importante tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. Es necesario ingerir diariamente cantidades mínimas de proteínas que deben contener los aminoácidos esenciales. El valor nutritivo de las proteínas es diferente en dependencia de su composición de aminoácidos. Una nutrición óptima requiere una mezcla de aminoácidos que aporte los requerimientos de cada uno de los que son esenciales.

El aspecto cuantitativo de requerimientos y recomendaciones de proteínas para una vida saludable se detalla en los capítulos 21 y 22 de este libro.

Valor proteico de los alimentos

Para analizar el valor de una proteína en cualquier alimento, conviene saber cuánta proteína total posee, qué tipo de aminoácidos tiene, cuántos aminoácidos esenciales están presentes y en qué proporción. Mucho se sabe ahora sobre las proteínas individuales que se hallan en diversos alimentos, su contenido de aminoácidos y, por lo tanto, su cantidad y calidad. Algunos tienen una mejor mezcla de aminoácidos que otros, y por esto se dice que son de un valor biológico más alto. Por ejemplo, las proteínas de la albúmina en el huevo y la caseína en la leche contienen todos los aminoácidos esenciales en buenas proporciones y nutricionalmente son superiores a otras proteínas como la zeína en el maíz, que contiene poco triptófano o lisina, y la proteína del trigo, que contiene solo pequeñas cantidades de lisina. Sin embargo, no se puede decir que las proteínas del maíz y del trigo no son buenas. Aunque tienen menos cantidad de algunos aminoácidos, poseen cierta cantidad de los otros aminoácidos esenciales, lo mismo

que otros importantes. La relativa carencia de estos aminoácidos esenciales en las proteínas del maíz y del trigo se puede compensar al consumir otros alimentos que contengan más cantidad de estos aminoácidos, por ejemplo, la combinación con legumbres como los frijoles, con bajo contenido de aminoácidos azufrados. Por lo tanto, es posible tener dos alimentos de bajo valor proteico y complementarlos entre sí para formar una buena mezcla de proteína cuando se consumen simultáneamente.

Los seres humanos, sobre todo los niños con una alimentación pobre en proteína animal, requieren una variedad de alimentos de origen vegetal, y no solo un alimento básico. La escasez de alimentos de origen animal en la dieta no es siempre una cuestión de elección. Las dietas bajas en carne y pescado y productos lácteos son muy comunes en países donde la mayoría de las personas son pobres. Una mezcla de alimentos de origen vegetal, en especial si se consumen en la misma comida, puede servir como reemplazo de la proteína animal. En muchos países en desarrollo, el consumo de proteína de origen vegetal es relativamente bajo.

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de las proteínas por la cantidad y proporción de aminoácidos que pueden ser absorbidos y utilizados en el organismo. La calidad de la proteína depende en gran parte de la composición de sus aminoácidos y su digestibilidad. Si una proteína es deficiente en uno o más aminoácidos esenciales, su calidad es más baja. El más deficiente de los aminoácidos esenciales de una proteína se denomina "aminoácido limitante". El aminoácido limitante determina la eficiencia de utilización de la proteína presente en un alimento o en combinación de alimentos. Los seres humanos por lo general comen alimentos que contienen muchas proteínas; rara vez consumen solo una proteína. Si un aminoácido esencial es insuficiente en la dieta, este limita la utilización de otros aminoácidos para formar proteína.

La calificación química de la proteína se puede definir como la eficiencia en el empleo de una proteína alimentaria, comparada con la proteína de huevo entero. La utilización neta de proteína (UNP) es una medida de la cantidad o porcentaje de proteína que se retiene en relación con la consumida.

Lo que importa es que el valor de la proteína varíe entre los alimentos y que la mezcla de alimentos mejore la calidad de la proteína en una comida o en la alimentación.

Digestión y absorción de proteína

Las proteínas que se consumen en la dieta sufren una serie de cambios químicos en el tracto gastrointestinal, como se detalla en el capítulo 11. La fisiología de la digestión proteica es compleja; la pepsina y la renina del estómago, la tripsina del páncreas y la erepsina de los intestinos hidrolizan las proteínas en sus componentes, los aminoácidos. La mayoría de los aminoácidos se absorben en el torrente circulatorio del intestino delgado y, por lo tanto, se desplazan al hígado y de allí a todo el cuerpo. Cualquier excedente de aminoácidos se elimina del grupo amino (NH_2), que va a formar urea en la orina, y deja el resto de la molécula para ser transformada en glucosa.

Una parte de la proteína y de los aminoácidos liberados en los intestinos no se absorbe. Estos aminoácidos no absorbidos, más las células descamadas de las vellosidades intestinales y sobre las que actúan las bacterias, junto con organismos del intestino, contribuyen al nitrógeno que se encuentra en la materia fecal.

No existe un verdadero almacenamiento de proteínas en el cuerpo, como sucede con los triacilglicérols (TAG) y con el glucógeno. Sin embargo, ahora se sabe que una persona bien nutrida tiene suficiente proteína acumulada y está capacitada para durar varios días sin reposición y permanecer con buena salud.

Necesidades de proteína

Los niños necesitan más proteína que los adultos debido a que deben crecer. Durante los primeros meses de la vida los niños requieren unos 2,5 g de proteína por kilogramo de peso corporal. Estas necesidades disminuyen a aproximadamente 1,5 g/kg de los 9 a los 12 meses de edad. Sin embargo, a menos que el consumo de energía sea adecuado, no toda la proteína se utiliza para el crecimiento. Una mujer embarazada necesita un suministro adicional de proteína para el desarrollo del feto. De modo semejante, una mujer que amamanta necesita proteínas adicionales debido a que la leche que secreta contiene proteína. Se recomienda que las mujeres lacten a sus bebés durante un periodo de hasta dos años. Por lo tanto, en ambos casos, necesitan proteínas adicionales diarias en su dieta.

El estado actual del conocimiento sobre las recomendaciones de proteínas y las orientaciones para la toma de decisiones y la protección de las poblaciones se discuten en el capítulo 22.

Las infecciones llevan a una mayor pérdida de nitrógeno del cuerpo, el cual se debe reemplazar por las proteínas de la dieta. Por lo tanto, los niños y otras personas que tienen infecciones frecuentes tendrán mayores necesidades de proteína que las personas sanas. Se debe tener en cuenta este hecho en los países en desarrollo, ya que muchos niños sufren una continua serie de enfermedades infecciosas; no es raro que puedan padecer de diarrea y además tener parásitos intestinales.

Recambio proteico

Un adulto humano degrada cada día alrededor de 300 g de proteína. Sin embargo, la ingesta proteica es de tan solo unos 100 g, lo que significa que aproximadamente 400 g de proteína son hidrolizados hasta los aminoácidos correspondientes y 300 g son reutilizados para la biosíntesis de nuevas proteínas; el resto de los aminoácidos son oxidados o, en parte, son convertidos hasta otros productos de naturaleza no proteica, tales como, nucleótidos púricos y pirimidínicos, neurotransmisores como serotonina y tiramina y hormonas de naturaleza no peptídica (catecolaminas y hormonas tiroideas). No obstante, como la cantidad de aminoácidos consumida en estas últimas vías metabólicas es algo pequeña, a menudo se ignoran en la evaluación del recambio proteico y del balance nitrogenado corporal.

Los requerimientos de proteínas de un individuo se definen como el nivel más bajo de ingestión de proteínas en la dieta que equilibra la pérdida de nitrógeno por el organismo en las personas, manteniendo el balance de energía a niveles adecuados de actividad física. En los niños o en las mujeres que lactan, los requerimientos proteicos incluyen las necesidades asociadas con la deposición de tejido o la secreción de leche consistente con una adecuada salud.

Factores que influyen en los requerimientos proteicos:

- La ingestión total de calorías, pues cuando esta resulta insuficiente, las proteínas ingeridas en la dieta se utilizan en mayor grado como fuente de energía y, por ende, no pueden suplir las necesidades de proteínas.
- La edad del individuo, ya que en etapas de crecimiento se precisa de un aporte proteico suficiente que sea adecuado; por lo tanto, en el caso de los lactantes, los niños y los adolescentes debe evaluarse si existe un crecimiento satisfactorio. Debe también tenerse en cuenta las necesidades durante el embarazo para el adecuado desarrollo del feto y en la lactancia, pues las necesidades suplementarias de proteínas con mayor calidad son imprescindibles en estas etapas.
- La actividad física, pues en determinadas circunstancias se incrementan las necesidades proteicas, como es el caso de los atletas durante el entrenamiento, en los cuales hay incremento de la masa muscular.
- Las tensiones emocionales y todas las situaciones de estrés (angustia, ansiedad, dolor, insomnio, enfermedades) pueden provocar una variación de hasta el 15 % en los requerimientos proteicos.
- El calor, el cual puede elevar las pérdidas de nitrógeno, especialmente en individuos no aclimatados, es un factor que puede incrementar las necesidades proteicas.

El balance nitrogenado (NB) del organismo se utiliza para evaluar los requerimientos de aminoácidos y proteínas de los individuos. Este depende del nitrógeno ingerido (NI), del nitrógeno que se pierde por las heces fecales (NF), del nitrógeno excretado por la orina (NO) y el que se pierde producto de la oxidación o en otros procesos menores (NM).

Los aminoácidos se incorporan al *pool* corporal a partir de la digestión de las proteínas de la dieta y de la degradación de la proteína corporal. La eliminación de los aminoácidos del *pool* ocurre por la síntesis de proteína o a través de la excreción, por oxidación con la excreción concomitante de CO₂ y nitrógeno en forma principalmente de urea y amonio (NF, NO, NM). Si la cantidad de aminoácidos libres en el *pool* es constante, la suma de los procesos que retiran aminoácidos (síntesis proteica y oxidación) debe ser igual a la suma de los procesos por los que los aminoácidos entran en el *pool* libre (degradación proteica e ingesta dietética de aminoácidos).

De manera tal, se podría expresar como:

$$NB = NI - NF - NO - NM$$

A esta diferencia se le conoce como balance nitrogenado.

La cantidad de nitrógeno ingerido, a partir de las proteínas, debe ser aproximada a la cantidad de nitrógeno excretado. La media de nitrógeno en las proteínas de los alimentos es aproximadamente el 16 % (factor de conversión de nitrógeno a proteína $100/16 = 6,25$). Dado que el nitrógeno es en cierta medida fácil de medir, los cambios en la masa proteica corporal pueden estimarse por la diferencia entre la ingesta de nitrógeno en la dieta y la cantidad de nitrógeno excretado:

$$\frac{\text{gramos N} \cdot 100}{16} = 6,25 \cdot \text{g N} = \text{gramos de proteína}$$

En un adulto humano en situación de equilibrio nitrogenado, la ingesta de nitrógeno es igual a la excreción, y la síntesis proteica igual a la degradación. En un individuo con balance nitrogenado positivo hay síntesis neta de proteínas, mientras que hay pérdida o degradación neta de proteínas cuando existe un balance nitrogenado negativo, tal y como ocurre en el ayuno o en situaciones de enfermedad. Los individuos se adaptan a diversos niveles de ingestión de proteínas para lograr el balance.

En los niños con desnutrición energético-proteica e infección se pierden proteínas corporales, pero tanto la síntesis como la degradación están disminuidas. Asimismo, se puede alcanzar un balance nitrogenado positivo por aumentos en la síntesis de proteínas, disminución de la degradación o por una síntesis que excede a la degradación. Por ejemplo, en los niños que se recuperan de un proceso de desnutrición, tanto la síntesis como la degradación proteica están aumentadas, pero el aumento en la síntesis es mayor que la degradación.

La estimación del balance nitrogenado corporal a través de la medida del nitrógeno ingerido y del excretado indica el cambio de proteína neta corporal, mientras que las medidas de la síntesis proteica y de la degradación dan información del mecanismo por el que ocurren los cambios (Fig. 16.1).

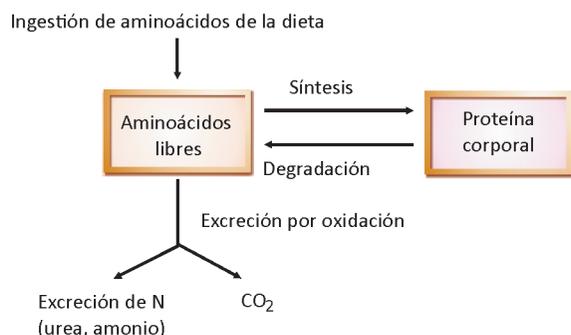


Fig. 16.1. Modelo simple de recambio proteico corporal.

Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2da Edición.

Las proporciones de síntesis y degradación proteica varían dependiendo de las condiciones ambientales intracelulares y extracelulares, que incluyen la biodisponibilidad de nutrientes, así como la interacción con hormonas y otras biomoléculas. El re-

cambio proteico es un sistema muy ineficiente desde el punto de vista energético. Sin embargo, la continua síntesis y degradación de las proteínas permite a los organismos adaptarse a cambios en el ambiente interno, remodelar sus tejidos durante el crecimiento y la reparación de órganos dañados, y eliminar proteínas plegadas inadecuadamente, dañadas o mutadas. Alrededor del 30 % de las proteínas que se sintetizan son defectuosas, por lo que el recambio proteico es necesario para mantener una funcionalidad adecuada.

Las estimaciones del gasto energético debido al recambio proteico son del 15 % del gasto energético basal. Sin embargo, este proceso confiere al organismo ventajas sustanciales. Así, a las proteínas reguladoras que tienen un recambio muy rápido, desde algunos minutos hasta varias horas, les permite una adaptación rápida en respuesta a las condiciones celulares en un momento determinado. En los tejidos, las elevadas tasas de recambio proteico les permiten adaptarse a los cambios ambientales.

Las proteínas del tracto gastrointestinal tienen un recambio proteico elevado como consecuencia de su actividad secretora y del rápido desplazamiento y muerte de las células de la mucosa. El hígado tiene también una tasa de recambio relativamente elevada que facilita su adaptación a cambios tales como las alteraciones en la ingesta de nutrientes. Por el contrario, la síntesis proteica en el tejido muscular cardíaco y esquelético es relativamente baja, en comparación con los tejidos anteriores.

El recambio proteico más elevado ocurre en la vida fetal y desciende de manera progresiva desde el recién nacido hasta el adulto. Esto es debido no solo a la mayor síntesis derivada del crecimiento, sino también a la remodelación hística continuada, mucho mayor en las etapas primeras de la vida. Así, en un niño prematuro, la síntesis proteica es dos veces mayor que en un niño en edad preescolar y de tres a cuatro veces mayor que en un adulto.

Por otra parte, en respuesta a diferentes situaciones fisiológicas como el embarazo, la lactancia, la adolescencia, la vejez o el ejercicio, y patológicas como el trauma o la infección, las proporciones de síntesis y degradación hística varían, lo que implica que los requerimientos nutricionales de proteínas también lo hacen. Las proporciones de recambio proteico mayores ocurren en los sujetos con trauma grave; en estos se observa una elevada degradación muscular asociada a una síntesis exacerbada de proteínas de fase aguda, sintetizadas por el hígado.

Los individuos sanos son capaces de ajustar la excreción de nitrógeno al balance de su ingestión en un cierto rango (sin cambiar la masa de proteínas corporales $NB = 0$).

Cuando se va alcanzando el límite inferior de este rango, las pérdidas de nitrógeno del organismo exceden la ingestión $(NB < 0)$ y hay una reducción de la masa corporal que conduce al nuevo estado de equilibrio. En este nuevo estado, con más bajas ingestiones y menor masa corporal, el balance de nitrógeno vuelve a neutralizarse.

Aun cuando existan bajas ingestiones, el límite de adaptación puede excederse y continuar la depleción de proteínas corporales, lo que resulta finalmente en la muerte.

La ingestión de proteínas que no contienen todos los aminoácidos esenciales necesarios para cubrir las necesidades del organismo favorece un balance nitrogenado negativo. Este se debe a que, al no disponer de todos los aminoácidos, los procesos biosintéticos de proteínas se inhiben y los aminoácidos pueden ser degradados por estar limitada su utilización, lo que implica que se incremente la producción de urea.

Método de cómputo o *score*

Este método consiste en la comparación de la proteína, a la cual se le quiere determinar su valor biológico, con una proteína de referencia adoptada como patrón por el comité de expertos de la FAO (Tabla 16.1).

Tabla 16.1. Composición de aminoácidos esenciales de la proteína patrón

Aminoácido	Cantidad (mg/g proteína)
Isoleucina	40
Leucina	70
Lisina	55
Metionina-cisteína	35
Fenilalanina-tirosina	60
Treonina	40
Triptófano	10
Valina	50

Fuente: FAO/WHO/UNU, 1985

Al evaluar una proteína determinada por este método, se compara su composición con la proteína patrón:

- Se analiza si cada uno de los aminoácidos esenciales en la proteína a evaluar se encuentra en cantidad igual o superior a la indicada en la proteína de referencia. Si cumple con esta condición, la proteína evaluada se considera como completa y se le confiere un cómputo o *score* de 100 %.
- Si la proteína que se valora no cumple con esta condición, se procederá a identificar los aminoácidos esenciales, y que su cantidad sea inferior a los valores referidos en la proteína patrón; estos aminoácidos se conocen como aminoácidos limitantes.
- Para cada aminoácido limitante se procede a dividir la cantidad que se encuentra en la proteína investigada entre la cantidad conocida para este mismo aminoácido en la proteína de referencia. El cociente menor así obtenido (primera limitante) multiplicado por 100 será el cómputo o *score* de dicha proteína.

El grupo de expertos FAO/OMS propone que el método de *score* de aminoácidos debe ser corregido por la digestibilidad de la proteína, como forma más adecuada de evaluar el aporte aminoacídico del alimento.

Recuérdese que la ingestión de una mezcla de proteínas suministrada simultáneamente en la dieta presenta un valor biológico

superior al que debía esperarse de la evaluación individual de cada una de ellas, pues en la mezcla se compensan los aminoácidos limitantes que pueden tener independiente de ellas. Este efecto se conoce como *acción suplementaria de las proteínas*.

Digestibilidad de las proteínas

La digestibilidad constituye una característica importante de los nutrientes y en particular de las proteínas. Influye en su valor nutritivo, ya que de dos proteínas similares (en cuanto a composición aminoacídica) resultaría más eficiente aquella que muestre una mayor digestibilidad.

La digestibilidad se expresa por la fracción porcentual de nitrógeno que se absorbe, y se calcula:

$$\text{Digestibilidad} = \frac{NA}{NI} \cdot 100$$

En el cálculo hay que tener en cuenta diferenciar la digestibilidad verdadera de la aparente. Para estimar la digestibilidad verdadera hay que tener en cuenta el nitrógeno endógeno, resultado de la decamación celular u otras causas endógenas no relacionadas con la dieta. Este valor se sustrae del valor hallado del nitrógeno que se pierde por las heces fecales (NF). Por lo tanto, para calcular la digestibilidad verdadera, es necesario determinar previamente el nitrógeno endógeno en las heces fecales.

Cuando no se dispone del dato del valor del nitrógeno endógeno en las heces fecales, se considera que todo el nitrógeno fecal proviene de la dieta y entonces se calcula la digestibilidad aparente, que siempre será menor que la verdadera.

Estimación de los requerimientos proteicos en niveles seguros

En los adultos, los datos de los estudios de balance nitrogenado, tanto a corto como a largo plazo, en hombres jóvenes, dieron como resultado un estimado de los requerimientos medios de proteína de 0,6 g/kg de peso de una proteína altamente digerible y de buena calidad. El coeficiente de variación de los requerimientos proteicos de adultos se estima de 12,5 %; los niveles seguros de ingestión están calculados teniendo en cuenta dos desviaciones típicas o estándar (2DS = 25 %) por encima de los requerimientos.

El comité de expertos de proteínas de la FAO/OMS/UNU de 1985 había establecido un valor de 0,75 g/kg peso por día para los adultos. Sin embargo, no existe diferencia entre hombres y mujeres en cuanto al nivel de ingestión de proteínas ni en los niveles seguros de recomendación para la ingestión. Por lo tanto, el nivel seguro de ingestión no debe ser menor de 0,75 g/kg por día para adultos mayores y ancianos, porque la utilización de proteínas es menos eficiente en los ancianos. Esta cifra es mayor en los adultos jóvenes, en relación con la masa muscular.

En los niños desde el nacimiento hasta los 6 meses el promedio de las necesidades de proteínas es equivalente a la composición de la leche materna, correspondiendo a 1,15 g/100 mL.

La extrapolación de los datos de los estudios de balance nitrogenado realizados, tanto en lactantes, niños pequeños y adultos masculinos jóvenes, revela que los requerimientos estimados para el mantenimiento en los niños a partir de los 6 meses varían de 120 mg de nitrógeno por día al año de edad a 100 mg de nitrógeno por día a los 20 años. El coeficiente de variación del requerimiento estimado para el mantenimiento se toma de 12,5 %, que representa la variabilidad en la eficiencia de utilización. Los requerimientos para el crecimiento se calculan después de la adición del 50 % y la corrección para un 70 % de eficiencia de la utilización. El coeficiente de variación para el crecimiento se toma del 35 %. El nivel seguro de ingestión se obtiene a partir de los requerimientos para el mantenimiento del balance nitrogenado, más los requerimientos para el crecimiento, más 2DS.

Según los datos, la ingestión necesaria para mantener el balance de nitrógeno en el organismo es de 0,75 g de nitrógeno por kg de peso corporal, y se equipara con los requerimientos nutricionales de proteínas dietarias. Estos datos se han tomado como la base para el establecimiento de los valores del aporte nutricional recomendado según las *Recomendaciones de Proteínas* para la población cubana. Por trabajos de metanálisis de estudios de balance de nitrógeno en seres humanos se han establecido entonces los nuevos valores propuestos de recomendación (RDA) de:

- 1,5 g proteína/kg peso corporal/día para niños de 7-12 meses.
- 1,1 g proteína/kg peso corporal/día para niños de 1 a 3 años.
- 0,95 g proteína/kg peso corporal/día para niños de 4 a 13 años de edad.
- 0,85 g proteína/kg peso corporal/día para niños de 14 a 18 años.
- 0,80 g proteína/kg peso corporal/día para adultos de más de 18 años de edad.

Han aparecido evidencias de que la alta ingestión de proteínas durante los primeros de años de vida puede tener un efecto negativo a largo plazo en la salud. En esta etapa de la vida hay un marcado incremento de ingestión de energía a partir de las proteínas en los niños con lactancia materna exclusiva y cuando se introducen los alimentos complementarios.

En los países desarrollados, se ha encontrado que, en estas edades, la media de ingestión de proteínas puede ser hasta tres veces mayor que los requerimientos y algunos niños pueden recibir hasta 4-5 veces más.

La proteína de la leche de vaca constituye la principal fuente de proteínas en los niños de uno a dos años y parece tener un efecto específico en la concentración de la somatomedina o factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (*insulin-like growth factor I*) y en el crecimiento. Las carnes tienen un alto contenido de proteínas, pero también se necesita una pequeña cantidad de carne para asegurar un adecuado nivel de hierro.

Están emergiendo evidencias de que la alta ingestión de proteínas durante los primeros dos años de vida constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de sobrepeso y obesidad. Otro factor a tener en cuenta es la tasa de filtración glomerular

incrementada por una alta carga de soluto en el riñón, sobre todo si la ingestión de proteínas es muy alta en la infancia temprana (antes de los cuatro meses), lo cual puede ocurrir en la ingestión de leche de vaca no diluida.

La introducción de la leche de vaca es un factor importante que determina la ingestión total de proteínas en los comienzos de la vida. En la mayoría de los países se recomienda esperar hasta los 12 meses para introducir la leche de vaca por sus efectos negativos en el estado de hierro, pero no para evitar la ingestión excesiva de proteínas. No existen evidencias claras de cuánta es la cantidad apropiada de leche de vaca que se debe recomendar entre los 12 y 24 meses.

En relación con los efectos negativos a la salud de la ingestión excesiva de proteínas con respecto a las recomendaciones habría que tener en cuenta el límite superior de ingestión de la misma (*upper limit*, UL, por sus siglas en inglés). Sin embargo, aún no se han establecido límites superiores para los aminoácidos ni para las proteínas, y constituye una controversia actual.

Otra preocupación acerca de la alta ingestión de proteínas está relacionada con la salud ósea. Los incrementos de la proteína en la dieta pueden resultar en el incremento de la excreción de calcio urinario, lo que sugiere que contribuye a la pérdida de hueso y potencialmente al desarrollo de osteopenia y osteoporosis. Sin embargo, las evidencias no son conclusivas en este aspecto.

No obstante, lo evidenciado, el riesgo de efectos adversos de altas ingestiones de proteínas a partir de los alimentos es muy baja, y hay consenso en que la ingestión correspondiente al 35 % de la energía (definido como aceptable, pues corresponde límite superior del rango de distribución de proteínas dentro de los macronutrientes para adultos (véase el capítulo 22) se considera que no tiene riesgo para la salud.

Cálculo de los niveles seguros de ingestión de la proteína dietética

Para aplicar las recomendaciones de la ingestión de proteína de la dieta, hay que considerar el contenido de proteína en los alimentos, su digestibilidad y su composición en aminoácidos esenciales:

- El cálculo del contenido de proteínas en la dieta ya había sido tratado anteriormente (gN multiplicado por 6,25).
- Con relación a la digestibilidad se debe tener presente la digestibilidad verdadera, la digestibilidad relativa, aparente o la digestibilidad en dietas mezcladas (Tabla 16.2). En el caso de cereales integrales, con granos enteros y vegetales, se considera el 85 %; en el caso de cereales refinados el 95 %. Si la digestibilidad es desconocida se asume un 85 %.
- Es probable que solo cuatro aminoácidos esenciales limiten la calidad de las proteínas en las dietas mixtas humanas: lisina, aminoácidos azufrados metionina y cisteína, treonina y triptófano. La lisina es el aminoácido limitante en la mayoría de las dietas. Es necesario tener en cuenta el contenido de aminoácidos en las dietas de los niños, pero no de los adultos. Se calcula el *score* para el aminoácido limitante.

Tabla 16.2. Estimación de la digestibilidad de las proteínas de una dieta mezclada, basada en el contenido de proteínas de los alimentos

Alimento	Fración total de proteína	Digestibilidad relativa a la proteína de referencia (%)
Arroz	0,40	93
Maíz	0,10	89
Frijoles	0,35	82
Leche	0,10	100
Carne	0,05	100

Fuente: JMA van Raaj. (2000). Energy, protein and recommended daily allowances. International Course on Food and Nutrition, Wageningen, The Netherland.

Valor biológico de las proteínas en la dieta

Se denomina valor biológico de una proteína al grado de eficiencia de esta para satisfacer las necesidades del organismo. El valor biológico (VB) está dado por el porcentaje de nitrógeno retenido (NR) del total del nitrógeno absorbido (NA):

$$VB = \frac{NR}{NA} \cdot 100$$

También se puede calcular como:

$$VB = \text{total de proteínas} \cdot \text{digestibilidad} \cdot \text{score de aminoácido}$$

En la tabla 16.3 se pueden apreciar los valores de digestibilidad de las proteínas en las dietas de los hombres según algunas fuentes de proteínas.

Con el uso de la tabla anterior se puede calcular la digestibilidad de las proteínas totales en la dieta:

$$(0,4 \cdot 93) + (0,1 \cdot 89) + (0,35 \cdot 82) + (0,1 \cdot 100) + (0,05 \cdot 100) = 90 \%$$

Las fuentes de proteínas animal, como las carnes, contribuyen más al ingreso de proteínas y varios micronutrientes como el cinc, cobalamina, fósforo y hierro que las fuentes de proteínas vegetal; que a su vez contribuyen más al ingreso de otros nutrientes como fibra dietética, vitamina E, magnesio, etc.

Los datos aportados por las investigaciones sostienen que es aconsejable consumir una variedad de proteínas, tanto de fuente animal como vegetal, para contribuir a alcanzar las recomendaciones.

Tabla 16.3. Valores de digestibilidad de las proteínas en las dietas de los hombres. Datos seleccionados

Fuente de proteínas	Digestibilidad verdadera Media \pm DS	Digestibilidad relativa a proteína de referencia
Huevo	97 \pm 3	
Leche, queso	95 \pm 3	100
Carne, pescado	94 \pm 3	
Maíz	85 \pm 6	89
Arroz pulido	88 \pm 4	93
Trigo entero	86 \pm 5	90
Trigo refinado	96 \pm 4	101
Avena	86 \pm 7	90
Guisantes maduros	88	93
Harina de soya	86 \pm 7	90
Frijoles	78	82
Maíz + frijoles	78	82
Maíz + frijoles +leche	84	88
Dieta mezclada (Brasil)	78	82
Dieta mezclada americana	96	101

Fuente: JMA van Raaj. (2000). Energy, protein and recommended daily allowances. International Course on Food and Nutrition, Wageningen, The Netherland.

Resumen

Las proteínas cumplen función reparadora en el organismo, aportan nitrógeno metabólicamente útil, son fuentes carbonadas y aportan energía, suponen cerca del 17 % de la masa corporal con diversas funciones estructurales y funcionales en el organismo. En los seres humanos se recambia cada día entre 1-2 % de las proteínas corporales, sobre todo la proteína muscular, y de los aminoácidos liberados, el 75 % son reutilizados y el resto contribuye a la formación de urea.

Para que ocurra el reemplazo celular en los tejidos es indispensable el aporte de proteínas en la dieta. Cualquier proteína que se consuma en exceso con respecto a la cantidad requerida para el crecimiento u otras funciones metabólicas, se utiliza como fuente de energía, lo que se logra mediante la transformación de la proteína en carbohidratos. No existe un verdadero almacenamiento de proteínas en el cuerpo, como sucede con el glucógeno o los TAG.

La ingestión de proteínas es importante tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. Es necesario ingerir diariamente cantidades mínimas de proteínas que deben contener los aminoácidos esenciales. Las dietas pobres en carne y pescado y productos lácteos son muy comunes en los países donde la mayoría de las personas son pobres, por lo que una mezcla de alimentos de origen vegetal, especialmente si se consumen en la misma comida, puede servir como reemplazo de la proteína animal, ya que compensa la falta de un aminoácido esencial en un alimento con su consumo por el otro alimento, es posible tener dos alimentos de bajo valor proteico y complementarlos entre sí, y puedan formar una buena mezcla de proteína con valor biológico cuando se consumen de manera simultánea. En muchos países en desarrollo, el consumo de proteína de origen vegetal es relativamente bajo.

Ejercicios

1. ¿Por qué se dice que las proteínas se requieren cualitativa y cuantitativamente?
2. ¿Cuál es el valor calórico estimado de las proteínas?
3. ¿Qué es el valor biológico de una proteína y cómo se determina por el método de cómputo o *score*?
4. ¿Cómo se determina la digestibilidad de las proteínas?
5. ¿Cómo puede expresarse la calidad de una proteína?
6. Analice la calidad de la siguiente proteína

Proteína	Valor biológico	Digestibilidad
Maíz (grano)	59,4	90,3
Frijoles colorados	45,5	77,9
Pollo	74,3	95,3
Soya	72,0	90,5
Pescado	76,0	83,0

7. Calcule el valor biológico de las proteínas de los siguientes alimentos por el método de cómputo o *score*. La composición aminoacídica corresponde con la tabla de composición de los alimentos en Cuba (mg/g):

Aminoácido	Arroz	Frijoles negros	Maíz	Pan	Patrón FAO
Ileu	48	44,7	36,4	43,9	40
Leu	85	76,8	125,4	75,4	70
Lis	40,5	65,7	26,4	24,6	55
Met-Cist	28	7,9	19,1	16,3	35
Fenil-Tir	57,5	49,6	49,1	52,6	60
Treo	37	42,2	36,4	29,8	40
Trip	15,5	12,8	8,2	10,5	10
Val	72	100,7	48,2	71,7	50

8. ¿Qué se entiende por acción suplementaria de las proteínas? ¿Cómo se aplicaría en el caso anterior?
9. ¿Qué es la sarcopenia? ¿A quiénes afecta? ¿Constituye un problema de salud en la actualidad?



Capítulo 17

Los carbohidratos en la dieta humana

En el ser humano, los carbohidratos constituyen la mayor y principal fuente de energía que se adquiere a partir de los alimentos. Se obtienen a partir del almidón, la lactosa y la sacarosa. Contribuyen al mayor porcentaje de recomendación de ingestión de alimentos (entre el 50-63 % del total de porcentaje de recomendación calórica de macronutrientes). El valor calórico de los carbohidratos se asume como 4 kcal/g (factor Atwater) como promedio, y difiere de acuerdo con su estructura como monosacárido, disacárido o polisacárido.

El almidón, en forma de amilosa y amilopeptina, se encuentra principalmente en alimentos como los cereales (trigo, arroz, maíz, mijo, sorgo), los tubérculos (papa, malanga boniato, yuca, etc.) y los vegetales (Tabla 17.1).

Tabla 17.1. Contenido de amilosa y amilopeptina en algunos alimentos*

Alimento	Amilosa (%)	Amilopeptina (%)
Maíz	24	76
Papa	20	80
Arroz	18,5	81,5
Trigo	25	75

*Tomado y modificado de: Keim Nancy L., Levin Roy J., Havel Peter J. (2014). Chap 2. Carbohydrates. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th Edition. Ed: Catharine Ross A., Caballero Benjamin, Cousins Robert J., Tucker Katherine L., Ziegler Thomas R. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.

En la miel, frutas y los vegetales se encuentra principalmente la sacarosa compuesta, por glucosa y fructosa.

El principal carbohidrato obtenido de los animales es la lactosa (compuesto por glucosa y galactosa), encontrado exclusivamente en la leche y en productos obtenidos de ella. La mayoría

de los alimentos de origen animal como la carne o el pescado contienen muy poco carbohidrato, excepto pequeñas cantidades de glucógeno y glucolípidos. Véase la tabla 17.2 con los principales carbohidratos en la dieta.

Las células requieren glucosa para sus funciones metabólicas, pero ni la glucosa ni otros monosacáridos se requieren específicamente para ser ingeridos por la dieta. La glucosa puede obtenerse en el organismo a través de la gluconeogénesis a partir de muchos aminoácidos de la dieta y del glicerol de las grasas, y otros monosacáridos utilizados en los procesos metabólicos pueden ser sintetizados a partir de la glucosa. No obstante, se ha demostrado que se requiere un mínimo de ingestión de carbohidratos para evitar la cetosis.

La digestión del almidón, disacáridos, trisacáridos y dextrinas límites ya fue tratada en este libro, por lo que solo se recordarán algunos aspectos generales para entender mejor este tema.

La digestión del almidón comienza en la boca por la acción de la masticación y la α -amilasa de la saliva que lo transforma en dextrinas. En el intestino delgado, actúa la amilasa pancreática y las dextrinas se transforman en disacáridos (maltosa), trisacáridos (maltotriosa) y oligosacáridos denominados dextrinas límite (que usualmente contienen de cuatro a nueve residuos de glucosa y una rama de isomaltosa unida por enlace glucosídico α 1-6).

La digestión de estos disacáridos, trisacáridos y dextrinas límites se realiza por disacaridasas que se encuentran en las microvellosidades a través de todo el epitelio intestinal.

La glucosa, la galactosa y la fructosa se transportan a través del epitelio intestinal por proteínas mediante transporte activo dependiente de Na^+ y transportes facilitados. Estos monosacáridos son llevados a la circulación sanguínea y de ahí al hígado y tejidos periféricos, donde son tomados las células por transportadores (GLUT I-V). En la tabla 17.3 se hace referencia a las características de los transportadores de glucosa.

Tabla 17.2. Principales carbohidratos en la dieta*

Alimentos	Polisacárido	Oligosacárido	Disacárido	Monosacárido
Arroz, trigo, avena, cebada, maíz	Almidón		Maltosa	
Papa, yuca, maíz dulce, ñame	Almidón			
Chícharos, frijoles de soya, lima	Almidón	Rafinosa		
Manzana, naranja, uva, melocotón, piña, plátano				Sacarosa, fructosa, glucosa
Caña de azúcar, azúcar de remolacha, miel, sirope de maíz				Sacarosa, fructosa, glucosa
Leche			Lactosa	

*Tomado y modificado de: Keim Nancy L., Levin Roy J., Havel Peter J. (2014). Chap 2. Carbohydrates. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th Edition. Ed: Catharine Ross A., Caballero Benjamin, Cousins Robert J., Tucker Katherine L., Ziegler Thomas R. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.

Tabla 17.3. Características de los transportadores de glucosa (GLUT)*

Transportados	Tejidos que los presentan	Características
GLUT 1	Eritrocitos humanos Barrera hematoencefálica Barrera hematorretinal Barrera hematoplacentaria Barrera hematotesticular	Se expresa en células que cumplen funciones de barreras
GLUT 2	Hígado Riñón Célula β del páncreas Superficie serosal de las células de la mucosa intestinal	Alta capacidad, transportador de baja afinidad. Puede ser utilizado como sensor de glucosa en el páncreas
GLUT 3	Neuronas cerebrales	Principal transportador en el SNC Sistema de alta afinidad
GLUT 4	Tejido adiposo Músculo esquelético Músculo cardíaco	Transportador sensible a la insulina, que incrementa su expresión en la superficie celular en presencia de la insulina. Sistema de alta afinidad
GLUT 5	Epitelio intestinal Espermatozoides	Es realmente un transportador de fructosa.

*Tomado y modificado de: Lehninger. Section V. Carbohydrate Metabolism. Basic Medical Biochemistry. A Clinical Approach In: *Principles of Biochemistry*. 4th Edition

Tipos de almidón

La elevada prevalencia de la obesidad, no solo en adultos sino también en los niños y adolescentes, es uno de los problemas de salud pública más importantes tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Una de las vías para enfrentar este problema es el entendimiento de la relación entre los diferentes

tipos de carbohidratos en la dieta y la regulación del apetito, el peso y la composición corporal.

La fuente de almidón, la estructura granular y el grado de aislamiento son un factor importante que influye en la digestión del almidón. Además, el almidón, que es relativamente alto en contenido de amilosa, tiende a ser más resistente a la digestión que el almidón con alto contenido de amilopectina.

El almidón es usualmente ingerido después de la cocción de los alimentos. El calor de la cocción gelatiniza los gránulos de almidón e incrementa su susceptibilidad a la digestión enzimática por la α amilasa pancreática.

Teniendo en consideración esto, el almidón puede dividirse en almidón rápidamente digerible (ARD), almidón lentamente digerible (ALD) y almidón resistente (AR)

El ARD es digerido con rapidez y absorbido en el duodeno y región proximal del intestino delgado, lo cual conlleva a una pronta elevación de la glucosa en el plasma y por lo común un subsecuente episodio de hipoglucemia.

El ALD es digerido con lentitud a través del intestino delgado y provee liberación sostenida de glucosa con una elevación inicial lenta de la glucemia y, en consecuencia, una lenta y prolongada liberación de la glucosa, lo cual conduce a una disponibilidad de energía prolongada, en comparación con el almidón rápidamente digerible (Fig. 17.1).

Una proporción del almidón conocida como almidón resistente (AR) no se digiere aun después de una acción prolongada de la amilasa. En los cereales el almidón representa entre el 0,4-2 % de materia seca; en las papas es entre 1-3,5 % y en las legumbres entre 3,5-5,7 %. El almidón resistente ha sido categorizado como la suma del almidón y sus productos de degradación no absorbidos en el intestino delgado de una persona sana.

El almidón resistente escapa de la digestión en el intestino delgado, pero entra en el colon, donde puede ser fermentado por las bacterias. En este aspecto es de alguna manera similar a la fibra dietética pues los productos finales de la fermentación son los mismos que los encontrados en la fibra dietética.

Se estima que el almidón resistente y el almidón no absorbido representan aproximadamente del 2-5 % del total del almidón ingerido como promedio en las dietas occidentales.

Diversos estudios muestran que altas ingestiones de almidón lentamente digerible y almidón resistente están asociadas con un incremento de la saciedad, pues este tipo de almidón reduce la sensación de hambre y el peso corporal.

Fibra dietética

La dieta actual de los países desarrollados contiene poco o ningún residuo, por falta de la necesaria fibra presente especialmente en los cereales, verduras y frutas. En los adultos este es un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de numerosas enfermedades, y resulta más peligroso en la niñez y la adolescencia, ya que va a influir decisivamente en la aparición precoz de enfermedades graves como la obesidad, la diabetes, la hipercolesterolemia y otras del aparato digestivo, como el estreñimiento crónico o la diverticulosis.

Dentro de los carbohidratos que se ingieren en los alimentos, se encuentran los conocidos como fibra dietética (Tabla 17.4). Se define como los polisacáridos de las plantas y ligninas que son resistentes a la hidrólisis por las enzimas del ser humano.

Tabla 17.4. Tipos de fibras en la dieta*

Fibra	Fuentes dietéticas
Celulosa	Harina de trigo integral, salvado sin procesar, col, chícharos, brócoli, col de Bruselas, pepino con cáscara, manzanas, zanahoria
Hemicelulosa	Salvado de cereales, granos enteros, col de Bruselas, remolacha
Lignina	Salvado de cereales, salvado sin procesar, fresas, berenjena, chícharos, rábanos
Pectinas	Calabaza, manzana, frutas cítricas
Gomas	Avena, frijoles, coliflor, col, zanahoria, chícharos, papas, fresas
Mucílagos	Semillas de lino, semillas de mostaza

*Tomado de: Lehninger. Section V. Carbohydrate Metabolism. Basic Medical Biochemistry. A Clinical Approach In: *Principles of Biochemistry*. 4th Edition

Los componentes de la fibra dietética se dividen fibra soluble o fibra insoluble, de acuerdo con su capacidad de disolverse en agua. La fibra insoluble está compuesta por celulosa, hemicelulosa y lignina y, se ingiere a través de los vegetales, granos y semillas. La fibra soluble incluye pectinas, mucílagos y gomas. Las fibras solubles e insolubles son fermentadas por las bacterias que se encuentran en el colon.

En el colon, esta fibra dietética y otros carbohidratos no digeridos se convierten en gases (H_2 , CO_2 y metano), ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, propiónico y butírico, principalmente) por la acción de las bacterias que se alojan en él. Los gases son eliminados del organismo por medio de la flatulencia o por el aire expirado y los ácidos grasos de cadena corta son utilizados por las bacterias del colon para su metabolismo.

La fibra dietética insoluble contribuye a la formación del bolo fecal, reduce la presión en la pared del colon y facilita la expulsión de las heces, por lo que es beneficiosa para la prevención de la constipación.

Ciertos tipos de fibra soluble se han asociado a la prevención de enfermedades como las pectinas que pueden disminuir los niveles de colesterol en sangre por su unión con las sales biliares.

En función de la fermentación bacteriana, la fibra dietética puede clasificarse en:

- Fibras no fermentables (<10 %). Entre estas, destacan fibras insolubles como la lignina y algunas fibras solubles como la carragenina, la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa.
- Fibras parcialmente fermentables (10-70 %), de las que hay que destacar las fibras insolubles ricas en celulosa. También pueden entrar en este grupo algunas fibras solubles, como el agar, y otras parcialmente solubles, como las semillas de plantago.
- Fibras fermentables (>70 %). Están constituidas siempre por fibras solubles ricas en hemicelulosas (goma guar, glucomanano) o ricas en ácidos glucurónicos (pectinas o algunas gomas).

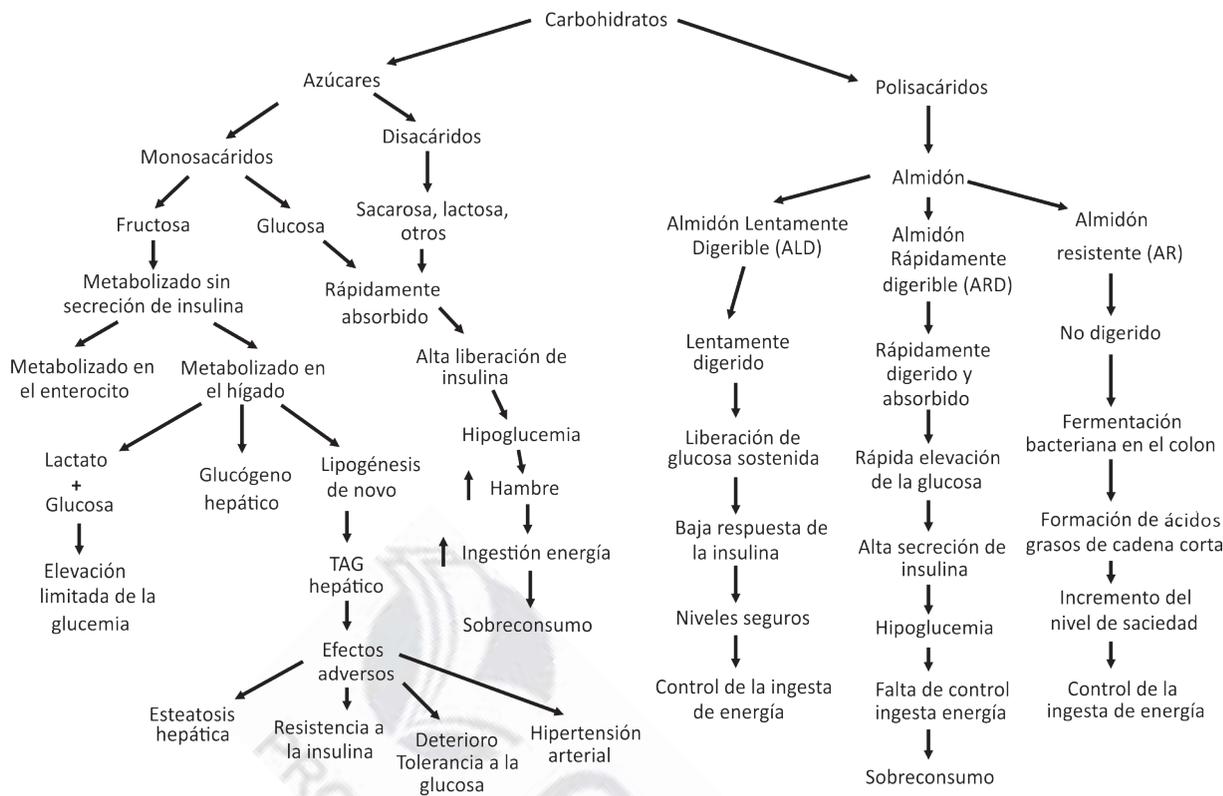


Fig. 17.1. Clasificación de los carbohidratos y sus efectos posprandiales.*
*Tomado de: Lehninger. Cap. 27 Digestion, absorption and transport of carbohydrates. In: *Principles of Biochemistry*. 4th Edition

Los productos de la digestión incompleta en el intestino incrementan la retención de agua en el colon, y pueden llevar hasta la diarrea.

Índice glucémico

Se refiere como índice glucémico (IG) al potencial de incremento de la glucosa en la sangre según los carbohidratos en los alimentos, es un indicador de cómo se eleva rápidamente la glucosa en la sangre después del consumo de los alimentos.

Este índice glucémico permite realizar una clasificación de los alimentos basado en la respuesta posprandial de la glucosa en la sangre comparada con un alimento de referencia.

El concepto dado por FAO/OMS en 1997 define al índice glucémico como el incremento del área bajo la curva de respuesta de la glucosa en la sangre cuando se administran 50 g de carbohidrato en una prueba con alimentos, expresado en porcentaje de respuesta a la misma cantidad de carbohidrato de un alimento patrón tomado por el mismo sujeto. El alimento patrón utilizado generalmente es el pan blanco, con un índice de 100.

En las personas saludables, la elevación de la glucosa en la sangre después de la ingestión de una comida en la cual se mezclan todos los alimentos, induce la secreción de insulina por el páncreas a fin de que la glucosa regrese a niveles basales. La amplitud en la elevación de la glucosa determina la cantidad de insulina secretada.

En diversos trastornos metabólicos, la secreción de insulina puede ser inadecuada o inexistente, lo que conduce a un pobre control de la glucemia, y lleva a seleccionar los carbohidratos en los alimentos con bajo índice glucémico que puedan contribuir a mejorar este trastorno.

La respuesta glucémica a un alimento está determinada tanto por factores individuales como sensibilidad a la insulina, función de las células β del páncreas, motilidad intestinal, actividad física, entre otros, como por la composición de los alimentos de acuerdo con la naturaleza del almidón contenido en su estructura; su contenido en fibra dietética, grasa, proteínas; el tipo de procesamiento del alimentos, tiempo de cocción, pH o presencia de un componente particular en el alimento (como antinutrientes) entre otros.

Generalmente, los alimentos con alta composición de fibra dietética pueden tener bajo índice glucémico por su alta viscosidad y estructura física (Tabla 17.5).

El valor del índice glucémico es controversial: hay argumentos a favor y en contra de su utilización en la salud y la enfermedad. Además, los alimentos no se consumen aislados, sino generalmente en comidas con mezclas de macronutrientes y tipos de carbohidratos, incluyendo fibra dietética.

Por lo general, los alimentos con $IG \leq 55$ son clasificados como bajo índice glucémico, mientras que los alimentos con $IG \geq 70$ son clasificados como alimentos con alto índice glucémico. Los de bajo IG tienen una respuesta postprandial de glucosa baja,

en cambio, inducen poca elevación de la insulina y hormonas gastrointestinales relacionadas, como incretinas, polipéptido inhibidor gástrico y péptido 1 similar al glucagón.

Así el efecto glucémico de cualquier alimento, en particular en el contexto de una comida mixta, puede ser muy diferente del efecto de un alimento probado de forma aislada.

La respuesta glucémica a la ingestión de alimentos no solo depende del índice glucémico, sino también del total de carbohidratos ingeridos; por lo tanto, se introdujo también el concepto de carga glucémica (CG). La CG es el producto del IG de los alimentos y el total del contenido de carbohidratos disponibles: $CG = [IG \cdot \text{carbohidrato (g)}] / 100$. Por lo tanto, la carga glucémica provee una medida de la suma del impacto glucémico relativo de una comida. Alimentos con $CG \leq 10$ se han clasificado como de baja carga glucémica, y los que tienen valor ≥ 20 como de alta carga glucémica.

Tabla 17.5. Índice glucémico de algunos alimentos seleccionados*

Alimentos	Índice glucémico	Alimentos	Índice glucémico
Pan blanco	100	Manzana	52
Cake o panetela	87	Plátano fruta	83
Galletas dulces	90	Mango	80
Galletas saladas	100	Naranja	59
Hojuelas de avena	78	Jugo de naranja	74
Hojuelas de maíz	121	Arroz blanco	81
Chocolate (diversos)	84	Helado	69
Palomitas de maíz	79	Leche entera	44
Papas fritas	77	Leche descremada	46
Espagueti blanco hervido	67	Yogur	52
Frijoles cocidos	69	Papas hervidas	80
Garbanzos	47	Papas fritas	107
Lentejas	38	Boniato	77
Chícharos	68	Ñame	74
Arroz pulido	81	Glucosa	142

*Tomado y modificado de: Brand-Miller J, Nantel G, Slama G, Lang V. (2001). Glycaemic Index and Health: the Quality of the Evidence. *Nutrition and Health Collection*, Danone Vitapole/FAO. John Libbey Eurotext, París

Alteraciones relacionadas con la ingesta glucídica

Cuando se ingiere una dieta rica en carbohidratos, una parte de estos se metabolizan para la obtención de energía, otra parte se almacena en forma de glucógeno y la mayor parte se transforma en lípidos que se metabolizan, o se almacenan. La cuantía

en la que los carbohidratos ingeridos se transforman en lípidos depende de la cantidad y periodicidad con la que se ingieren los alimentos. Debe destacarse que los seres humanos se alimentan de forma discontinua, realizando la ingestión de alimentos en horarios generalmente establecidos y recomendados como desayuno, meriendas, almuerzo, comida y cena.

En los periodos en los cuales se ingieren los alimentos, los carbohidratos se almacenan en forma de glucógeno en el hígado y los músculos fundamentalmente. Cuando el organismo requiere energía, en los periodos interalimentarios o ayunos cortos, se degrada este polisacárido. Como ya se ha estudiado, el mantenimiento de la glucemia se realiza por la degradación del glucógeno hepático, que permite suministrar la glucosa a los tejidos que lo necesitan por un determinado número de horas.

En ausencia de un aporte insuficiente de carbohidratos, las reservas hepáticas de glucógeno son capaces de mantener las concentraciones de glucosa sanguínea dentro de valores normales entre 18 a 24 h como promedio; posteriormente, si el ayuno se mantiene, el aporte de glucosa depende del proceso de gluconeogénesis.

Durante el ayuno prolongado la disminución del aporte de carbohidratos llevará a la utilización de ácidos grasos de la reserva lipídica. La excesiva movilización de los lípidos en el ayuno conduce a hiperlipidemia y a la cetosis. El cuadro de cetosis, debido a la utilización de los cuerpos cetónicos por algunos tejidos en la cetólisis, no suele ser grave en personas no diabéticas.

Existen evidencias sobre la ingestión excesiva de carbohidratos y su asociación con la obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus. Debe tenerse en cuenta que la ingestión de carbohidratos está directamente relacionada con un incremento de los requerimientos de tiamina o vitamina B1 que participa en su utilización metabólica.

Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa es una condición que se desarrolla en las personas con bajos niveles de lactasa (disacaridasa) y que ingieren productos que contienen lactosa (como los lácteos o sus derivados). La lactosa es convertida por las bacterias del colon en ácido láctico y metano y H_2 , y el efecto osmótico de la lactosa y el ácido láctico es el responsable de las diarreas. También las personas padecen dolor abdominal, náuseas y flatulencia (Fig. 17.2).

Para la mayoría de la población mundial, la actividad de la lactasa disminuye a partir de los 5 a 7 años y alcanza los niveles de actividad de los adultos. En los adultos es menos del 10 % de la presente en los lactantes.

La intolerancia a la lactosa puede ser el resultado de una deficiencia primaria de lactasa o secundariamente a un daño en la mucosa intestinal como se produce en el Kwashiorkor, colitis, gastroenteritis, excesivo consumo de alcohol, etc.

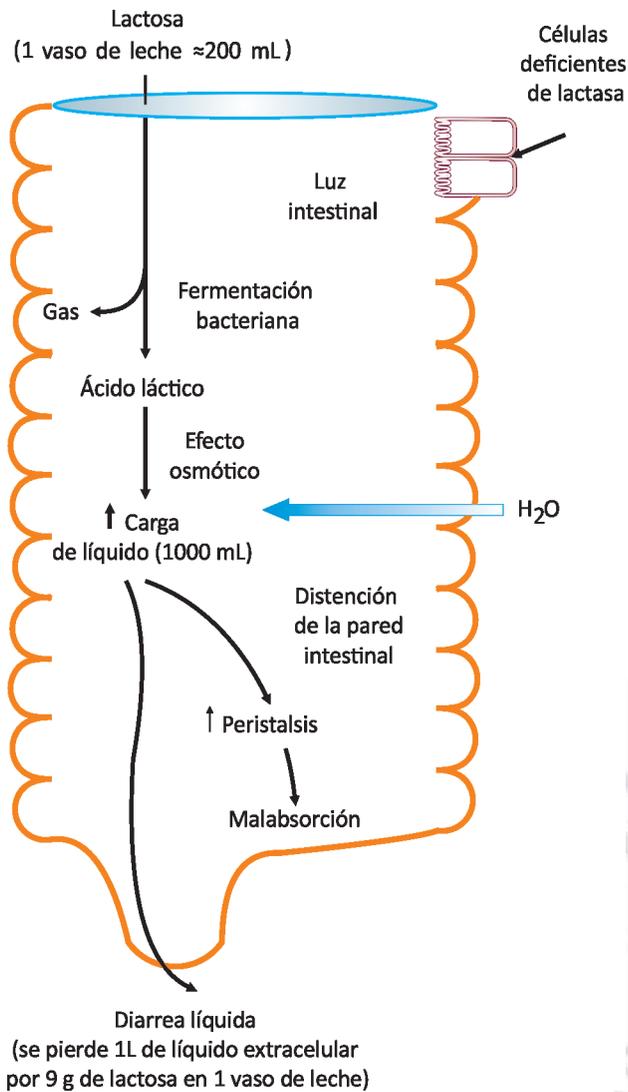


Fig. 17.2. Efectos de la intolerancia a la lactosa. (Tomado de Aller y otros, 2011).

Absorción y metabolismo de la fructosa

La fructosa se presenta como hexosa libre en la miel y las frutas, o como producto de la isomerización de la glucosa del maíz y añadida como edulcorante a bebidas como los refrescos. La fructosa también se obtiene por la hidrólisis de la sacarosa y se obtiene glucosa y fructosa libre (Fig. 17.3).

El transportador GLUT 5 se expresa altamente en el enterocito de las microvellosidades del intestino delgado y se considera un transportador específico para fructosa. La mayoría de la fructosa es absorbida y entra en la circulación portal directamente al hígado, donde puede ser metabolizada a través de la glucólisis.

Recordando el metabolismo de los glúcidos en la vía glucolítica, en el hígado la fructosa es fosforilada a fructosa 1-fosfato por la fructoquinasa y evade el control alostérico de la fosfofructoquinasa en el proceso glucolítico. Por medio de este mecanismo se incrementa la obtención de acetil-CoA, lo que puede conducir a un incremento de la síntesis de ácidos grasos y la esterificación con el glicerol 3-fosfato con el incremento de la producción de triacilglicérols que salen del hígado en forma de VLDL.

Por lo tanto, los altos niveles de fructosa en el sistema portal y su metabolismo en el hígado conducen a:

- Alto consumo de ATP para la fosforilación inicial de la fructosa, depleción de ATP, formación de AMP y la degradación de la adenosina a ácido úrico.
- Alto flujo de triosas fosfatadas que secundariamente se convierten en lactato o glucosa por gluconeogénesis y se libera a la circulación.
- Estimulación de la glucogénesis.
- Estímulo de *novo* de la síntesis ácidos grasos.

De esta manera, la fructosa es más lipogénica que la glucosa.

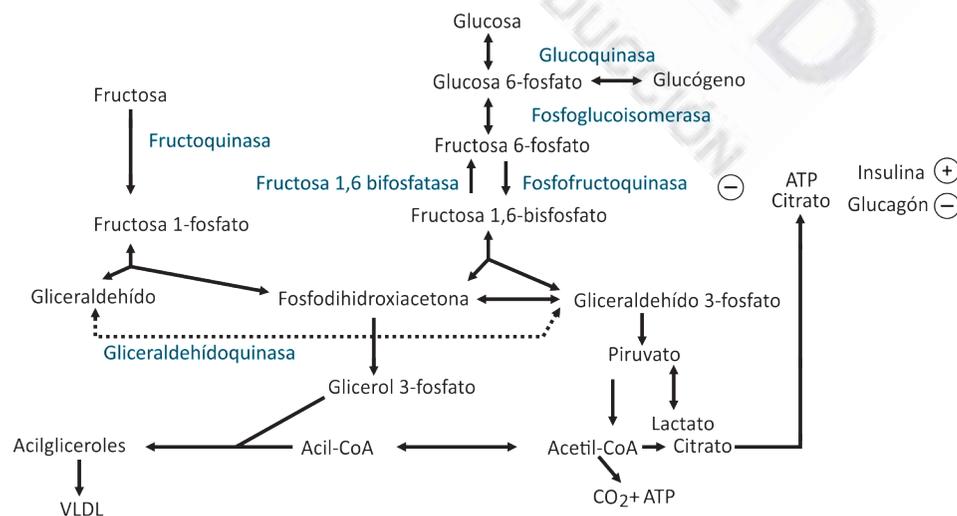


Fig. 17.3. Metabolismo de la glucosa y la fructosa.

Tomado y modificado de: Keim Nancy L., Levin Roy J., Havel Peter J. Chap 2. Carbohydrates. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th Edition. Ed: Catharine Ross A., Caballero Benjamin, Cousins Robert J., Tucker Katherine L., Ziegler Thomas R. Lippincott Williams & Wilkins, 2014, Baltimore

Así, a largo plazo, el consumo de una dieta alta en fructosa puede incrementar el riesgo de aterosclerosis o de enfermedades cardiovasculares. Además, los datos indican que en comparación con la glucosa, el consumo de fructosa en los alimentos, que no estimula la secreción de insulina, da como resultados una reducción de la concentración de leptina circulante y una tenue supresión posprandial de la producción de grelina.

La falta de efectos de la fructosa en la secreción de estas hormonas sugiere que a largo plazo la persona que consume una dieta alta en fructosa, junto con la grasa en la dieta y la inactividad física, puede contribuir a incrementar la ingestión dietética, a la ganancia de peso y la obesidad.

Resumen

Los carbohidratos son la fuente principal de energía del ser humano y se obtienen a partir de los alimentos. Constituyen el mayor porcentaje de ingestión de macronutrientes, sobre todo en forma de almidón y azúcares. En los animales los glúcidos se almacenan en forma de glucógeno, fundamentalmente en el hígado y los músculos, que es degradado en los momentos de necesidades metabólicas como son los periodos interalimentarios.

El glucógeno hepático es la reserva que permite disponer con rapidez de energía en periodos de demanda a corto plazo. De la composición del almidón (amilosa o amilopectina) depende el incremento de glucosa en la sangre, la sensación de hambre y el incremento del peso corporal. La baja ingestión de fibra dietética contribuye a la aparición temprana de enfermedades que en la actualidad contribuyen a las primeras causas de muerte en el cuadro de salud de la población en el mundo desarrollado y en Cuba.

La selección de los alimentos que favorezcan, en menor medida, al incremento de la glucemia, previene y controla la diabetes mellitus. La respuesta glucémica a un alimento está determinada tanto por factores individuales como sensibilidad a la

insulina, función de las células β del páncreas, motilidad intestinal, actividad física, y otros factores, como por la composición de los alimentos de acuerdo con la naturaleza del almidón presente en su estructura; su contenido en fibra dietética, grasa, proteínas; el tipo de procesamiento del alimento, tiempo de cocción, pH o presencia de un componente particular en el alimento (como antinutrientes), entre otros. El efecto glucémico de cualquier alimento, en particular, en el contexto de una comida mixta puede ser muy diferente del efecto de un alimento probado de forma aislada. Debido a la evasión que produce la fructosa al control de la vía glucolítica, a largo plazo, el consumo de una dieta alta en fructosa puede incrementar el riesgo de aterosclerosis o de enfermedades cardiovasculares.

Ejercicios

1. Mencione los glúcidos más importantes de la dieta humana.
2. ¿Cuál es el valor calórico de los glúcidos?
3. Mencione los tipos de almidón ¿A qué se debe esta clasificación?
4. ¿Cómo se define la fibra dietética? ¿Cuáles son sus componentes? ¿Qué órgano la metaboliza en el organismo y dónde se metaboliza?
5. Explique por qué a pesar de no conocerse un requerimiento específico de algún tipo de glúcido, los glúcidos deben incluirse en la dieta.
6. ¿Qué es el índice glucémico y cómo se puede utilizar?
7. ¿Cuál es la forma de almacenamiento de los carbohidratos en el ser humano?
8. ¿Cuál es la importancia de disponer del glucógeno hepático?
9. ¿Qué problema de salud se conoce como intolerancia a la lactosa?
10. ¿Por qué la ingestión de fructosa contribuye en mayor medida al desarrollo de la obesidad en comparación con la glucosa?



Capítulo 18

Los lípidos en la dieta humana

Las grasas son elementos esenciales para el desarrollo del organismo, no solo por transportar las vitaminas liposolubles necesarias, sino por sus funciones celulares como parte de las membranas biológicas y, por lo tanto, de las estructuras hícticas. Además, se incorporan a partir de la dieta ácidos grasos esenciales que no pueden ser sintetizados por el organismo, como el ácido araquidónico.

Los lípidos principales de la dieta son los triacilgliceroles (TAG), que constituyen más del 95 % del total de grasas ingeridas, y el resto, corresponde a ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos libres, colesterol y otros esteroides. La mayoría de los alimentos, tanto animales como vegetales, contienen grasas en cantidades variables, una gran parte de ellas asociadas a otros constituyentes de los tejidos, por lo que frecuentemente resulta difícil de cuantificar en una dieta. A esta grasa se le denomina "grasa invisible", pero la contribución más importante de los lípidos de la dieta humana, que es más fácil de cuantificar, proviene de los aceites, manteca, mantequilla, margarina y algunas carnes muy ricas en grasa.

Existen grandes diferencias en la composición de ácidos grasos de las grasas en dependencia de su origen animal o vegetal, de acuerdo con factores genéticos y ambientales. En el caso de los animales dependen de la composición de su dieta, e influyen en la composición de sus tejidos.

Los ácidos grasos de algunos peces y los aceites de pescado son ricos en ácidos grasos de la serie ω -3, sobre todo eicosapentanoicos. El aceite de palma y los vegetales son ricos en ácidos grasos de la serie ω -6, especialmente el ácido linoleico.

Las grasas constituyen el reservorio de energía más poderoso del organismo. Los lípidos se almacenan en el tejido adiposo en forma de triacilgliceroles y son depósitos altamente concentrados de energía metabólica (rinden cerca de 9 kcal/g, factor Atwater) porque estos compuestos se encuentran en un estado muy reducido. Por ser sustancias no polares se almacenan de forma anhidra, casi totalmente exenta de agua y sin límite de almacenamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta en la grasa de la dieta es la transformación que sufre cuando los alimentos son procesados industrialmente y se hidrogenan, con lo que cambia su conformación de ácidos grasos *cis* a *trans*. La Asociación Americana del

Corazón recomienda que las grasas *trans* sean menos del 1 % del total de energía.

Los tres macronutrientes de la dieta tienen efectos diferentes en la saciedad; las proteínas son las que generan la mayor saciedad y las grasas la menor saciedad.

La jerarquía de los macronutrientes también tiene su efecto en la respuesta térmica del organismo. Son las proteínas las de mayor respuesta y, las grasas, las de menor respuesta térmica, después de una ingestión isocalórica. Una dieta en combinación de alto contenido en proteínas y carbohidratos tiene un mayor gasto de energía en 24 h que una dieta alta en grasa.

Aunque hay evidencias de que la cantidad y el tipo de grasa en la dieta pueden tener un fuerte efecto en el metabolismo, el tipo de carbohidrato influye también en los parámetros metabólicos.

Aunque el mecanismo de cómo los carbohidratos afectan los lípidos séricos no se comprende completamente, se ha sugerido que puede estar mediado por la fructosa, con un incremento en la síntesis de triacilgliceroles en el hígado y secreción de VLDL y disminución de la aclaramiento periférico de los lípidos.

En este sentido, los almidones lentamente digeribles (ALD) parecen estar relacionados con algún beneficio en el metabolismo de los lípidos, mientras que los almidones rápidamente digeribles (ARD) o de alto índice glucémico (IG) están asociados con una alta prevalencia del síndrome metabólico.

Los alimentos de bajo IG pueden alterar los lípidos en suero por su tiempo prolongado de absorción, alargando la carga de nutrientes y modificando la respuesta metabólica y endocrina a los alimentos. En el intestino delgado la liberación de los carbohidratos lenta o sostenida puede estar relacionada con la mejora del perfil lipídico en las personas hiperlipidémicas.

Los almidones resistentes (AR) pueden disminuir los niveles de lípidos en plasma, especialmente el colesterol, por retardo en el vaciamiento gástrico, y por lo tanto limitan la lipogénesis hepática por disminución de la disponibilidad del sustrato (glucosa), así como la liberación de insulina como su activador. De la misma manera, pueden inhibir la biosíntesis de colesterol hepático debido a los efectos inhibitorios del propionato (derivado de la fermentación en el colon) sobre la actividad de la HMG-CoA reductasa. En estudios realizados se ha encontrado que en dietas

con baja IG/CG hay un incremento del HDL-C en comparación con dietas con alto IG/CG, y también se ha encontrado una menor incidencia de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Las principales hormonas incretinas son el péptido 1 similar al glucagón (*glucagon-like peptide-1* o GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* o GIP, por sus siglas en inglés). Ambos desempeñan un rol en el control de la homeostasis de la glucosa y GIP está también implicado en la regulación del almacenamiento de energía. Ambas hormonas son secretadas en el intestino delgado en respuesta a la ingestión de alimentos.

Tejido adiposo

El tejido adiposo ha dejado de ser considerado un órgano solo para el almacenamiento de grasa y se ha demostrado su importancia como órgano endocrino con la producción de hormonas que controlan diversos aspectos del metabolismo. El tejido adiposo es ahora reconocido como el mayor órgano endocrino y secretorio (en virtud de la liberación de grandes cantidades de ácidos grasos del adipocito) y desempeña un rol activo en la regulación fisiológica y metabólica.

Los ácidos grasos son liberados durante los momentos de ayuno y periodos de balance negativo de energía o cuando se incrementa el flujo energético tales como durante la respuesta al frío ambiental.

El tejido adiposo blanco (TAB) es el centro de la obesidad y el principal componente en la composición corporal, pues llega a ser la mitad o más de la masa hística total. En los individuos que tienen IMC <25, el tejido adiposo llega a ser hasta del 25 % del peso corporal. Este tejido es la principal variable en la composición corporal y varía desde la lipodistrofia hasta la obesidad. Los triacilglicérolos son almacenados en él y se movilizan en momentos de ayunas prolongadas o hambrunas.

El tejido adiposo marrón (TAM) está presente en los seres humanos, pero solo en los primeros meses de vida y en menor medida hasta los dos primeros años. Este tejido se diferencia del tejido adiposo blanco a nivel histológico primariamente, donde hay múltiples gotas de lípido que sirven para maximizar el área de superficie disponible para la lipólisis rápida; en contraste con el tejido adiposo blanco, en el cual hay normalmente una sola gota de lípido. La cantidad total de triacilglicérolos almacenados en el tejido adiposo marrón es por lo general menor (20 al 40 % del peso celular) que en los adipocitos del tejido adiposo blanco (85 %).

La segunda diferencia radica en el número y la estructura de las mitocondrias. En el tejido adiposo marrón hay muchas más mitocondrias que en el tejido adiposo blanco y es un tejido termogénicamente activo y tiene muchas más crestas en su estructura. El marrón es un tejido extensamente innervado por el sistema nervioso simpático (SNS) y muy vascularizado. Su principal producto es el calor generado por el desacople del transporte de electrones en la membrana interna de la mitocondria y de la síntesis de ATP.

El consumo de dietas altas en grasa (35-40 % de calorías) está generalmente asociado con bajas tasas de lipogénesis.

Otros lípidos se almacenan también en el adipocito, como vitaminas liposolubles y xenobióticos ambientales como plaguicidas organoclorados.

Las adipoquinas son proteínas secretadas específicamente por el adipocito y no por otras células que forman parte del tejido adiposo. Estas son clasificadas como citoquinas.

Se han identificado 60 adipoquinas diferentes y se agrupan constituyendo el adipoquinoma. Su función varía en términos fisiológicos, e incluye factores involucrados en el apetito, balance de energía (leptina), angiogénesis, metabolismo de los lípidos, regulación de la tensión arterial, hemostasis vascular, sensibilidad a la insulina, inflamación e inmunidad. Diversas adipoquinas pueden actuar de forma autocrina, paracrina o endocrina, o la combinación de estas.

La leptina fue la primera adipoquina señal que se encontró ligada entre la dieta y el tejido adiposo y la termogénesis mediada por el sistema nervioso simpático. En los seres humanos se ha demostrado que la leptina desempeña un papel importante en la termogénesis, interviene primero en el componente activo del gasto de energía involucrado en la eficiencia disminuida de trabajo en el músculo esquelético y, posiblemente, también incrementa la actividad física espontánea, asociado con la alteración del SNS y las hormonas tiroideas.

La leptina es una hormona producida y secretada por el tejido adiposo, en proporción con la cantidad de grasa almacenada, lo que contribuye a la regulación a largo plazo del peso corporal por disminución de la ingestión de alimentos e incremento del gasto de energía. Esta hormona también es producida en el estómago en respuesta a la ingestión de alimentos, por lo que actúa directamente en la regulación de la ingestión de alimentos y la saciedad. Otras hormonas importantes, secretadas por el estómago, son la grelina, hormona antagónica a la leptina que desempeñan también un rol importante en la regulación de la ingestión de alimentos, el gasto de energía y las reservas de grasa. La grelina se eleva preprandialmente, e induce la ingestión voluntaria de alimentos.

Además de la leptina, otras diversas adipoquinas se están investigando con relación a su rol potencial en la termogénesis, como la adiponectina y la IL-6, que es liberada por una amplia variedad de tipos celulares, entre ellos el adipocito.

La composición de la dieta influye en la liberación de leptina y grelina. La ingestión de carbohidratos da como resultado una disminución en la secreción de grelina y altos niveles de leptina, presumiblemente por la vía de la glucemia y la insulinemia, en comparación con una dieta alta en grasa.

El tejido adiposo blanco es el lugar de producción de hormonas esteroideas claves como la conversión enzimática activa del 11-cetoesteroide en glucocorticoide activo. La actividad de la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 en el tejido adiposo se incrementa en la obesidad, desempeña un rol importante en la elevación de la producción local de glucocorticoide activo y, por lo tanto, de un exceso de glucocorticoide circulante, que está ligado al desarrollo del síndrome metabólico.

También se ha encontrado que el TNF α es sintetizado por el tejido adiposo blanco y liberado del adipocito, y su cantidad depende marcadamente del tamaño celular. Este factor está involucrado en el desarrollo de la resistencia a la insulina en el adipocito.

Digestión

Al levantarse en la mañana, el ser humano se encuentra en un estado metabólico de ayuna. La mayoría de los nutrientes de las comidas se absorben completamente y son distribuidos en el organismo dentro de las primeras 2 a 6 h, en dependencia de la cantidad y la composición de las comidas. Como consecuencia, una persona normal que ingiere una dieta típica se encuentra de 8 a 12 h en el día en ayunas.

El periodo posprandial comienza con la ingestión de cantidades significativas de alimentos y su duración varía con la cantidad de alimento ingerido entre comidas.

En condiciones de balance energético, el coeficiente respiratorio de 24 h es un reflejo de la ingestión dietética. Esto significa que dietas bajas en grasa reducen la oxidación de las grasas y dietas bajas en carbohidratos la incrementan.

La digestión de los lípidos de la dieta comienza en la boca por la acción de la salivación y la masticación que permiten la acción de la lipasa lingual, con lo que comienza la hidrólisis de los triacilgliceroles en la posición 3 y liberando ácidos grasos. La hidrólisis continúa en el estómago por medio de la lipasa gástrica, que preferentemente hidroliza los triacilgliceroles que contienen ácidos grasos de cadena corta. La composición de los lípidos que llegan al duodeno es del 70 % aproximadamente de triacilgliceroles con mezcla de los productos en parte hidrolizados en la digestión.

La digestión intestinal requiere de las sales biliares y la lipasa pancreática. La lipasa pancreática actúa principalmente en las posiciones 1 y 3 de los TAG. Los monoacilgliceroles, ácidos grasos poliinsaturados y los ésteres de colesterol son resistentes a la hidrólisis de la lipasa.

Al parecer el proceso de absorción de los lípidos ocurre mayormente por difusión pasiva de las micelas formadas. La eficiencia global de la absorción de los lípidos en el adulto es aproximadamente del 95 %; sin embargo, la calidad de la grasa en la dieta influye en la eficiencia global. La evidencia sugiere que al incrementar los ácidos grasos de cadena larga disminuye la eficiencia de la absorción.

Factores asociados a trastornos del metabolismo de los lípidos

Los factores dietéticos influyen en los niveles de lipoproteínas y su metabolismo, lo que trae como consecuencia la susceptibilidad individual a determinadas enfermedades, principalmente a la aterosclerosis. Son diversos los factores dietéticos identificados en relación con esta enfermedad, incluyendo los lípidos, colesterol, fibra dietética, fitoesteroles, proteínas, consumo de

alcohol y balance energético. Los estudios clásicos revelan que el consumo de grasas saturadas produce elevación en la circulación de los niveles de lipoproteínas como LDL y el colesterol total en los seres humanos.

Los estudios metabólicos muestran que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados ω 6 disminuyen el colesterol total circulante, aunque no se ha encontrado epidemiológicamente un efecto protector directo en las enfermedades cardiovasculares. En cambio, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 a partir del aceite de pescado tiene una fuerte asociación inversa con la incidencia de enfermedades cardiovasculares y está asociado con la potente acción antiinflamatoria y de disminución de los triacilgliceroles.

El consumo de lípidos ricos en ácidos grasos monoinsaturados también da como resultado la disminución de los niveles de colesterol, pero en menor cuantía que cuando son ricos en ácidos grasos poliinsaturados ω -6. Se ha visto que el consumo de ácidos grasos *trans* incrementa los niveles de LDL y disminuye los de HDL.

La fibra dietética es un factor adicional que influye en los niveles de colesterol. En general, las fibras insolubles como la celulosa, hemicelulosa y ligninas consumidas de los granos y vegetales tienen efectos limitados sobre los niveles de colesterol, mientras que las fibras solubles como las gomas y pectinas en legumbres y frutas poseen mayores propiedades en la disminución del colesterol.

Se invocan tres mecanismos que explican este efecto:

- La fibra puede actuar en el secuestro del colesterol y de los ácidos biliares en el intestino delgado.
- La fibra probablemente reduce la tasa de insulina por disminución de la absorción de los carbohidratos y, por lo tanto, disminuye su síntesis.
- La fermentación de la fibra en el intestino grueso puede producir los ácidos grasos de cadena corta, los cuales pueden ser absorbidos por la circulación portal e inhibir la síntesis del colesterol.

La calidad de las proteínas ingeridas es un factor adicional que puede influir en los niveles de colesterol circulantes porque el consumo de proteína animal incrementa los niveles de colesterol en comparación con el consumo de proteína vegetal. La ingestión de alcohol es un factor controvertido relacionado principalmente con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El consumo de exceso de calorías da como resultado la obesidad, y está asociado con altos niveles circulantes de colesterol. Y cuando hay pérdida de peso disminuyen tanto los niveles de colesterol como de triacilgliceroles. La obesidad es a menudo considerada el resultado del fallo de los mecanismos homeostáticos que regulan el peso corporal en un ambiente de sobreingestión de alimentos y sedentarismo. Los mecanismos que pueden explicar este control en el organismo ya fueron explicados en capítulos anteriores.

Los estilos de vida occidentales modernos han conducido a cambios drásticos en la cantidad y calidad de los alimentos que se ingieren y en la cantidad de la actividad física realizada, lo cual

conlleva a un ambiente donde el ajuste entre la energía ingerida y la que se gasta resulta muy difícil. Muchos individuos viven en un ambiente obesogénico.

El balance energético tal vez está determinado por el sistema endocrino altamente complejo, simplificado en este esquema (Fig. 18.1).

El control, o el intento de control de la ingestión de alimentos o gasto de energía, puede ser consciente en muchos individuos, aunque pueden existir controles fisiológicos no conscientes, al alcanzar el balance de energía y la homeostasis del peso corporal (Fig. 18.2).

Recientemente, una de las claves en las investigaciones de la obesidad es reconocer que esta enfermedad está caracterizada por un estado de inflamación crónica de bajo tenor. Esto se ha basado en el incremento de niveles circulantes de diversos marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP, por sus

siglas en inglés), IL-6, haptoglobina, proteína 1 quimioatrayente de monocitos (*monocyte chemoattractant protein-1* o MCP-1, por sus siglas en inglés), amiloide A sérica e inhibidor-1 del activador del plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor-1* o PAI-1, por sus siglas en inglés). Esta respuesta inflamatoria y las adipocinas asociadas a la obesidad también se relacionan con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y otros componentes del síndrome metabólico. El cáncer de mama y el de colon también se han identificado dentro de los que están relacionados con la inflamación en el tejido adiposo (Fig. 18.3).

Un hallazgo importante es el descubrimiento de que en la obesidad hay infiltración de macrófagos en el tejido adiposo lo que parece ser un factor importante en la respuesta inflamatoria. Los macrófagos secretan un amplio rango de citoquinas que se estimulan al adipocito y amplifican su estado inflamatorio.

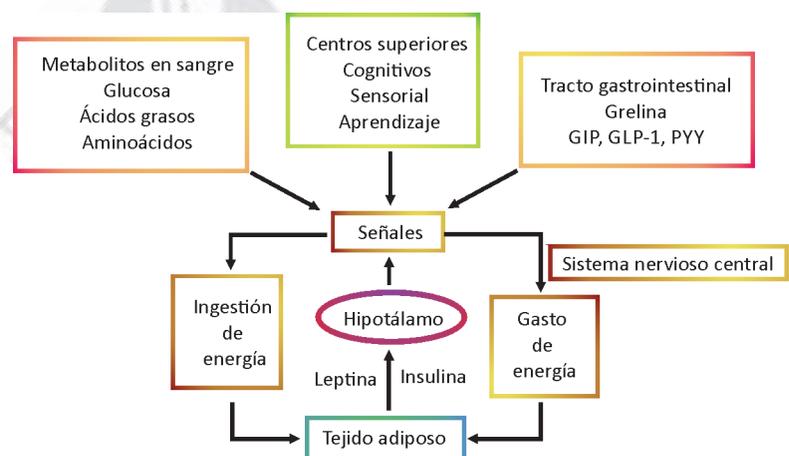


Fig. 18.1. Visión general de la integración de la ingestión y gasto de energía. (Tomado de Gil Hernández, Ángel, 2010).

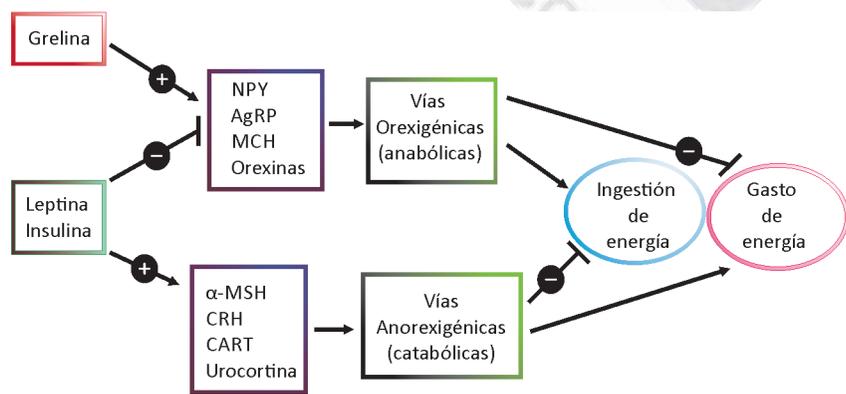


Fig. 18.2. Acción hormonal en la regulación orexigénica y anorexigénica. (Tomado de Gil Hernández, Ángel, 2010)

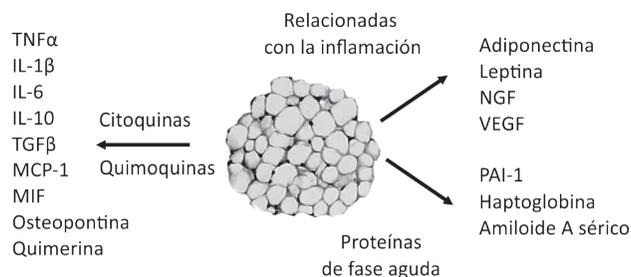


Fig. 18.3. Principales adipocinas secretadas por el adipocito que están relacionadas con la inflamación.

TNF α . Factor de necrosis tumoral α ; IL-Interleuquina; MCP-1. Proteína 1 quimioatrayente de monocitos (*Monocyte Chemoattractant Protein -1*); MIF. Factor inhibitorio de migración de macrófagos (*Macrophage Migration Inhibitory Factor*); NGF. Factor de crecimiento nervioso (*Nerve Growth Factor*); PAI-1. Inhibidor-1 del activador del plasminógeno (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*); TGF β . Factor b transformador del crecimiento (*Transformin Growth Factor-b*); VEGF. Factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

Resumen

Los lípidos son macronutrientes esenciales en las estructuras celulares y de los tejidos. La mayoría se ingieren en la dieta en forma de triacilgliceroles y cumplen la función de aporte energético; en menor cuantía se ingieren el colesterol y otros lípidos.

Existen grandes diferencias en la composición de los ácidos grasos de las grasas en dependencia de su origen animal o vegetal, de acuerdo con los factores genéticos y ambientales. Deben ingerirse los ácidos grasos esenciales que no pueden sintetizarse por el metabolismo humano.

Los triacilgliceroles se almacenan en el tejido adiposo y, a diferencia del glucógeno, no tienen límite de acumulación. El tejido adiposo ha dejado de ser considerado un órgano solo para el almacenamiento de grasa y se ha demostrado su importancia como órgano endocrino que produce hormonas que controlan diversos

aspectos del metabolismo. El tejido adiposo es ahora reconocido como el mayor órgano endocrino y secretorio (en virtud de la liberación de grandes cantidades de ácidos grasos del adipocito) y desempeña un rol activo en la regulación fisiológica y metabólica.

Se han descrito dos tipos de tejidos adiposos, el blanco y el marrón. Este último está presente en el ser humano solo en los primeros meses de la vida, por lo que la mayor importancia en la composición corporal está dada por el tejido adiposo blanco, donde se almacenan los TAG, aunque las vitaminas liposolubles y xenobióticos.

Los factores dietéticos influyen en los niveles de lipoproteínas y su metabolismo, lo que trae como consecuencia la susceptibilidad individual a determinadas enfermedades como la aterosclerosis. El consumo de grasas saturadas produce elevación en la circulación de los niveles de lipoproteínas como LDL y el colesterol total en los seres humanos, mientras que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados disminuye el colesterol total circulante. La obesidad es a menudo considerada el resultado del fallo de los mecanismos homeostáticos que regulan el peso corporal en un ambiente de sobreingestión de alimentos y sedentarismo.

Ejercicios

1. ¿Cuáles son los lípidos más abundantes en la dieta humana?
2. ¿Cuál es la forma de almacenamiento de los lípidos en el organismo?
3. Fundamente su mayor eficiencia como reservorio de energía en comparación con el glucógeno.
4. ¿Cuál es el valor calórico aportado por los lípidos? Compárelo con el aportado por las proteínas y los glúcidos.
5. Explique los efectos de los lípidos sobre el colesterol plasmático según la calidad de los lípidos de la dieta.



Capítulo 19

Las vitaminas en la dieta humana

Las vitaminas se definen como compuestos orgánicos que es necesario ingerir con la dieta en pequeñas cantidades para mantener las funciones corporales fundamentales (crecimiento, desarrollo, metabolismo e integridad celular). Se encuentran en pequeñas cantidades en los alimentos. Esta definición distingue las vitaminas de los macronutrientes, ya que no son catabolizadas para obtener energía y no se utilizan para propósitos estructurales.

Es conocido desde la Antigüedad los efectos curativos de algunos alimentos sobre algunas enfermedades. Los egipcios recomendaban ingerir el hígado de animales para la curación de la ceguera nocturna, el aceite de hígado de bacalao para combatir el raquitismo, los frutos cítricos para el escorbuto y la carne, la leche y las verduras en la erradicación del beriberi de los marineros japoneses, alimentados básicamente con arroz descascarillado.

Las vitaminas se agrupan en forma conjunta, no debido a que se relacionen químicamente o porque tengan funciones fisiológicas semejantes, sino debido, como lo implica su nombre, a que son factores vitales en la dieta y porque todas se descubrieron en relación con las enfermedades que causan su carencia. Aún más, no encajan en otras categorías de nutrientes (carbohidratos, grasas, proteínas y minerales o metales traza).

Cuando se clasificaron las vitaminas por primera vez, a cada una se la denominó con una letra del alfabeto. Después ha habido la tendencia a cambiar las letras por nombres químicos. El uso del nombre químico se justifica cuando la vitamina tiene una fórmula química conocida, como son las principales vitaminas del grupo B. Sin embargo, es conveniente incluir ciertas vitaminas en un mismo grupo, inclusive, aunque no se relacionen químicamente, pues tienden a aparecer en los mismos alimentos. En el siglo xx se aislaron, identificaron y sintetizaron 13 vitaminas, y se estudiaron sus mecanismos de acción. Aún se descubren mecanismos nuevos en los que participan las vitaminas.

Las vitaminas constituyen un grupo de sustancias químicamente heterogéneas y sus funciones son también muy diversas. En este grupo se incluyen ocho sustancias del denominado complejo B (véase más adelante), la vitamina C o ácido ascórbico, y las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Algunas de ellas no son estrictamente esenciales; así, la vitamina D es sintetizada por la piel expuesta a la luz solar y la niacina se sintetiza a partir de triptófano.

Todas las vitaminas B, la vitamina C y la vitamina K reducida se requieren como coenzimas o como componentes de enzimas

y participan en numerosas reacciones metabólicas. La tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina y biotina ejercen sus funciones fisiológicas como coenzimas que actúan de manera muy general en el metabolismo; la vitamina B₁₂ y el ácido fólico se caracterizan porque sus funciones coenzimáticas están implicadas especialmente y de manera directa en los fenómenos proliferativos.

Estas vitaminas son hidrosolubles, están ampliamente distribuidas en los alimentos, no se almacenan en el organismo y no suelen producir toxicidad por sobredosificación por medio de la suplementación, ya que por ingestión dietética no se han reportado intoxicaciones con vitaminas. No obstante, las ingestiones de suplementos con altas dosis de vitaminas pueden producir afectaciones metabólicas a largo plazo (véase el capítulo 23).

Aunque la vitamina C interviene de forma que se puede considerar coenzimática en algunas reacciones, su función principal es la de ser un agente antioxidante en sistemas hidrofílicos. Otra vitamina que tiene funciones coenzimáticas es la vitamina K. En este caso, se trata de reacciones de carboxilación sobre restos de glutamato en proteínas implicadas en procesos como la coagulación o el metabolismo óseo.

Las otras funciones de las vitaminas son más variadas. La vitamina D es el precursor del 1,25 dihidroxicolecalciferol, un compuesto esencial en el desarrollo y modelado del tejido óseo y en numerosas funciones celulares de otros tejidos.

La vitamina A se requiere para la formación del ácido todo-*trans*-retinoico que regula la proliferación y diferenciación de varios tejidos, y en la forma de 11-*cis*-retinal actúa como pigmento visual. La vitamina E actúa como un antioxidante lipídico.

De manera tal se pueden clasificar las vitaminas en hidrosolubles y liposolubles. Estas últimas se almacenan en el organismo, lo que puede llevar a toxicidades graves cuando se ingieren en grandes dosis por tiempos prolongados.

Las vitaminas hidrosolubles son:

- Tiamina o vitamina B₁.
- Riboflavina o vitamina B₂.
- Niacina (ácido nicotínico o nicotinamida) o vitamina B₃.
- Piridoxina o vitamina B₆.
- Biotina o vitamina B₈.
- Ácido fólico o vitamina B₉.
- Cobalamina o vitamina B₁₂.

- Ácido pantoténico o vitamina B₅.
- Ácido lipoico (su necesidad en la dieta humana no se ha demostrado).
- Ácido ascórbico o vitamina C.

Las vitaminas liposolubles son:

- Vitamina A o retinol.
- Vitamina D (ergocalciferol y colecalciferol).
- Vitamina E o tocoferoles.
- Vitamina K o naftoquinonas.

En este capítulo no se abordarán las recomendaciones, las deficiencias y las toxicidades, pues serán tratadas en detalle en capítulos posteriores (capítulos 22 y 23).

Las dos vitaminas liposolubles (A y D) y las seis vitaminas solubles en agua (tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B₁₂, folatos y vitamina C) son las vitaminas que quizá presentan más carencia y son de importancia en la salud pública de los países en vías de desarrollo. Pero, existen cinco vitaminas, que aunque son vitales para la salud, no son muy deficientes en las dietas de los seres humanos y, por lo tanto, son de menos importancia para la salud pública: vitamina B₆, biotina, ácido pantoténico, vitamina E y vitamina K.

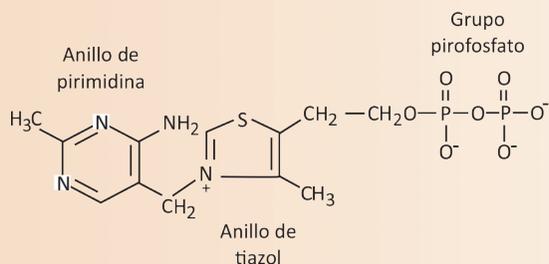
Tiamina (vitamina B₁)

Christian Eijkman, de Holanda, observó en la década de 1890, que cuando sus pollos recibían la misma dieta que consumían los enfermos de beriberi de modo habitual, desarrollaban debilidad en las patas y otros signos algo parecidos a los de las personas con esta dolencia. La dieta de estos pacientes consistía sobre todo en arroz muy molido y refinado (que se conoce como arroz pulido). Al cambiar la dieta de los pollos por arroz de grano entero, se vio una notoria recuperación. Eijkman demostró que en las capas externas y en el germen del grano de arroz existía una sustancia que protegía a los pollos de la enfermedad.

Los investigadores continuaban en su labor a fin de aislar la causa de los diversos efectos en las dietas de arroz pulido y granos enteros de arroz, pero a pesar de muchos intentos solo hasta 1926 se aisló la vitamina B₁ en forma cristalina. Se sintetizó 10 años más tarde, y ahora se utiliza el término tiamina en vez de vitamina B₁.

Propiedades

La tiamina es la 2,5 dimetil 6 aminopiridina, unida por enlace metilénico con el 4 metil 5 hidroxietiltiazol:



Actúa en forma de pirofosfato de tiamina (PPT) como coenzima en las reacciones de descarboxilación del metabolismo. Tiene una función muy importante en el metabolismo de los carbohidratos en los seres humanos.

La energía que emplea el sistema nervioso deriva por completo de los carbohidratos, y una carencia de tiamina bloquea la utilización final de estos y lleva a un déficit de energía y a lesiones en los tejidos nerviosos y el cerebro. Debido a que la tiamina participa en el metabolismo de los carbohidratos, en una persona cuyo suministro principal de energía viene de los carbohidratos, hay más probabilidades de desarrollar signos de carencia de tiamina si se le disminuye su consumo alimentario. Por este motivo, las necesidades de tiamina algunas veces se expresan en relación con el consumo de carbohidratos.

La tiamina es una de las vitaminas más inestables. Tiene una estructura de uniones débiles y se descompone con facilidad en un medio alcalino, en la exposición al aire y la luz. La tiamina es muy soluble en agua. Resiste temperaturas de hasta 100 °C, pero tiende a destruirse si se calienta en exceso (por ejemplo, sí se fríe en sartén caliente, si se cuece a presión o al calentar en agua). En cambio, no se afecta casi por la congelación. Por otra parte, algunos pescados contienen tiaminasas, enzimas que destruyen la molécula vitamínica. Además, en ciertos vegetales (coles, hojas de té, etc.) se encuentran compuestos polihidroxifenólicos que inactivan la tiamina por oxidación.

Absorción, metabolismo y almacenamiento corporal

Las formas coenzimáticas de la tiamina se hidrolizan por fosfatasas intestinales. La vitamina se absorbe fundamentalmente en el yeyuno por un proceso de transporte activo. Cuando las cantidades de vitamina son muy grandes, se satura el sistema activo y funciona entonces un proceso de difusión pasiva.

La tiamina se absorbe fácilmente del tracto intestinal, pero las cantidades de tiamina que se encuentran en los tejidos son muy pequeñas, por lo que no puede hablarse propiamente de tiamina almacenada. Por eso, los niveles hísticos adecuados de tiamina dependen de su aporte alimentario continuo.

La evidencia experimental indica que los seres humanos solo pueden almacenar lo suficiente como para unas seis semanas. El hígado, el corazón y el cerebro tienen una mayor concentración que los músculos y otros órganos. Una persona con un alto consumo de tiamina pronto empieza a excretar cantidades mayores en la orina.

La tiamina es transportada al hígado por vía portal. En este órgano se realiza su fosforilación, pero la mayor parte de la vitamina circulante no está fosforilada. La transformación en pirofosfato de tiamina (PPT) se produce en cada tejido.

Una vez utilizada la vitamina en su forma coenzimática, es degradada rápidamente por el hígado y se producen numerosos metabolitos inactivos que se eliminan por la orina.

Fuentes alimentarias

La tiamina se distribuye con amplitud en los alimentos de origen vegetal y animal. Las fuentes más ricas son los granos de cereales integral, levaduras, productos cárnicos (cerdo, hígado, corazón y riñones), legumbres, verduras, viandas y semillas o nueces, leche, frutas y huevos. Tanto en semillas como en cereales, la tiamina se encuentra sobre todo en el germen y en las capas externas; por lo tanto, gran parte se puede perder durante el pulido. Los salvados de arroz, trigo y otros cereales tienden a ser ricos de modo natural en tiamina. La yuca, por ejemplo, contiene más o menos la misma cantidad que el arroz pulido y muy trillado (bajas). Sorprende que el beriberi no sea común entre las muchas personas de África, Asia y América Latina cuyo alimento básico es la yuca.

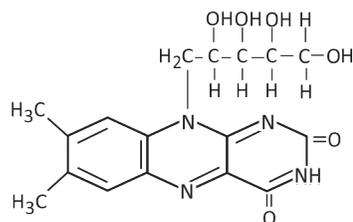
Debido a que es muy soluble en agua, la tiamina está expuesta a perderse de los alimentos que se lavan en exceso o que se cuecen en gran cantidad de agua que se desecha después. Para las personas con una dieta rica en arroz, es muy importante prepararlo apenas con la cantidad indispensable de agua que se ha de absorber en la cocción, y luego utilizar el agua en que se lavó, para sopas o estofados, pues esa agua contiene tiamina y otros nutrientes. Por otra parte, las necesidades dependen en gran parte de la ingesta de hidratos de carbono.

Riboflavina (vitamina B₂)

Los primeros trabajos sobre propiedades de las vitaminas en la levadura y otros alimentos demostraron que los factores antineuríticos se destruían por el excesivo calor, pero que un factor promotor del crecimiento no se perdía de esta manera. Este factor, la riboflavina, se aisló después de la porción resistente al calor. Se sintetizó en 1935.

Propiedades

La riboflavina es la 7,8 dimetil 10 (1'D ribitil) isoaloxazina:



Las formas coenzimáticas de la riboflavina son el flavín mononucleótido (FMN) y el flavín adenín dinucleótido (FAD), los cuales constituyen grupos prostéticos de las flavoproteínas en reacciones de óxido-reducción del metabolismo.

Es mucho menos soluble en agua y más resistente al calor y a la oxidación que la tiamina. La vitamina es estable en solución ácida pero inestable en solución alcalina y especialmente sensible a la luz ultravioleta, que la destruye de manera irreversible;

por ejemplo, si la leche se deja expuesta puede perder cantidades considerables de riboflavina.

Absorción y metabolismo

La mayor parte de la riboflavina de la leche se encuentra libre. En los demás alimentos (tejidos vegetales y animales) esta vitamina se encuentra sobre todo en forma coenzimática, unida estrechamente a las apoenzimas correspondientes.

La separación de las formas coenzimáticas se realiza en el estómago, mientras que la vitamina se libera por la acción de pirofosfatasa y fosfatasa inespecíficas intestinales.

La riboflavina se absorbe en la parte proximal del intestino delgado por un proceso de transporte activo saturable que parece incluir procesos de fosforilación-desfosforilación. La secreción biliar favorece la absorción de la riboflavina y provoca una cierta circulación enterohepática de ella. En la mucosa intestinal se pueden formar de nuevo los derivados coenzimáticos, aunque la vitamina solo pasa a la circulación portal en forma libre.

En la sangre, la riboflavina circula unida en cierta proporción a la albúmina, aunque presenta más afinidad por las inmunoglobulinas. Durante el embarazo se forman unas proteínas que ligan específicamente a la riboflavina y pueden ayudar a transportarla al feto.

La capacidad de formar derivados coenzimáticos es grande en casi todos los tejidos, en especial en el hígado, el riñón y el miocardio, donde hay un cierto almacenamiento de estas coenzimas ligadas a las apoproteínas correspondientes. En el hígado se produce su degradación, que es escasa, y se elimina fundamentalmente la riboflavina, sin modificar, tanto por la orina y el sudor como por vía biliar. La riboflavina se excreta también por la glándula mamaria.

Fuentes alimentarias

Las fuentes más ricas de riboflavina son los productos cárnicos, lo que incluye aves y pescados; huevos y leche. Los productos de origen vegetal que mayormente contienen la riboflavina son las leguminosas, vegetales de hoja como la col, el brócoli y las espinacas; las levaduras y los cereales no refinados. Sin embargo, las principales fuentes en la mayoría de las dietas asiáticas, africanas y latinoamericanas, que no contienen muchos de los productos de origen animal, son por lo general las leguminosas, cereales y semillas.

Como sucede con la tiamina, la cantidad de riboflavina se reduce mucho con el refinado. Los alimentos ricos en almidón, como yuca, plátanos, ñame y batatas o boniato son fuentes pobres en esta vitamina.

Niacina (ácido nicotínico, nicotinamida, vitamina PP)

La historia de la niacina se relaciona con la pelagra con una dieta a base de maíz. La enfermedad carencial fue descrita ya en

el siglo XVIII por el médico español Gaspar Casal, que la observó en los campesinos asturianos y a la denominó "mal de la rosa".

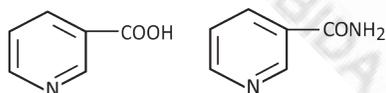
En 1926, J. Goldberger, en los Estados Unidos, comprobó que el extracto de levadura contenía una sustancia no proteica que prevenía la pelagra (PP). En 1937, se aisló la niacinamida o nicotinamida (ácido amido nicotínico).

Debido a que la pelagra se encontró sobre todo en personas cuya dieta básica era el maíz, se supuso que este cereal era muy pobre en niacina. Desde entonces se demostró que el pan blanco contiene mucho menos niacina que el maíz. Sin embargo, la niacina en el maíz no está disponible por completo, pues no se encuentra en forma libre. La zeína, la principal proteína en el maíz, es muy escasa en el aminoácido triptófano, explica aún más la relación entre el maíz y la pelagra.

Se descubrió que el aminoácido triptófano se convierte en niacina en el organismo. También se comprobó que un consumo alto de leucina, como en las dietas cuya base es el sorgo, interfiere con el metabolismo del triptófano y de niacina y puede también producir pelagra.

Propiedades

Esta vitamina tiene dos estructuras, ácido nicotínico y nicotinamida (niacinamida) que se presentan a continuación:



La nicotinamida es la vitamina constituyente de las coenzimas nicotín adenín dinucleótico (NAD) y fosfato de nicotín adenín dinucleótico (NADP). Estas coenzimas participan en reacciones de óxido-reducción del metabolismo.

La niacina es un derivado de la piridina, soluble en agua y alcohol, sumamente estable tanto al calor como a la luz, a la oxidación y a los cambios de pH. Se pierde en el refinado de los cereales.

Absorción y metabolismo

Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida se absorben a lo largo del intestino delgado por un proceso de difusión facilitada, que es suplementado por un mecanismo de difusión pasiva cuando aumentan las cantidades ingeridas.

La niacina se transporta en el plasma como ácido nicotínico y nicotinamida, no ligados a proteínas. Ambas moléculas entran en los tejidos por difusión pasiva, aunque en algunos casos se ha demostrado la existencia de sistemas específicos que facilitan la captura hística. Los tejidos transforman estos compuestos en las coenzimas NAD⁺ y NADP⁺. Generalmente, la cantidad de NAD⁺ es superior a la de NADP⁺, esta última coenzima, sobre todo, en forma reducida (NADPH). El principal producto de la degradación de la niacina es la N-metil nicotinamida, que se excreta por vía urinaria.

Biosíntesis de niacina

Aunque la mayoría de la niacina proviene de los alimentos, existe una cierta síntesis endógena de ácido nicotínico a partir de triptófano, que lo complementa. La cantidad de ácido nicotínico que se forma por esta vía es difícil de precisar, porque depende de muchos factores, entre ellos la ingesta de proteínas y piridoxina, así como los niveles de cortisol, hormona que induce la triptófano oxigenasa. En cualquier caso, se puede estimar que se forma, al menos, 1 mg de vitamina por cada 60 mg de triptófano. Esta relación puede no ser tan válida en situaciones tales como el ayuno o el embarazo, porque el triptófano puede utilizarse en estos casos para otros destinos metabólicos.

Fuentes alimentarias

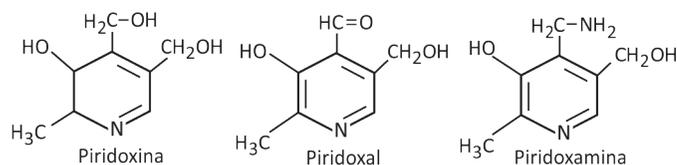
La niacina se distribuye ampliamente en alimentos de origen animal y vegetal. En particular son buenas las fuentes de origen animal la carne de (res, cerdo y pollo), las vísceras como el hígado, la leche y sus derivados, los huevos, los embutidos y el pescado. De origen vegetal se encuentran las leguminosas, los cereales no refinados, las semillas como el maní, los vegetales de hojas verdes, el café, el té y las levaduras.

Como otras vitaminas B, las fuentes principales de suministro tienden a ser los alimentos básicos. Los granos enteros o cereales ligeramente trillados, aunque no son demasiado ricos en niacina, contienen mucho más que los granos de cereal muy refinados. Las raíces con almidón, como la yuca, y los plátanos son fuentes pobres en esta vitamina. Los frijoles, las arvejas o chícharos y otras semillas contienen cantidades semejantes a las que hay en la mayoría de los cereales.

Aunque no parece que la niacina del maíz se utilice por completo, el tratamiento del maíz con álcalis como el agua con cal, que es el método tradicional de procesarlo en México y en otras partes, hace que la niacina sea mucho más accesible. La cocción, la preservación y la forma de almacenar el alimento hacen que se pierda poca niacina.

Vitamina B₆ (piridoxina)

La piridoxina es la 2 metil, 3 hidroxí, 4-5 metoxipiridina, que se convierte en piridoxal y piridoxamina. En la naturaleza probablemente es una mezcla de los tres compuestos, cuyas fórmulas químicas son las siguientes:



Las formas coenzimáticas de estas vitaminas son fosfatadas: fosfato de piridoxal (PLP) y fosfato de piridoxamina. Participan en reacciones de transaminación, desaminación y descarboxilación

de los aminoácidos. Intervienen también en el transporte de azufre de la metionina a la serina y en la formación de cisteína.

La piridoxina es un compuesto muy soluble en agua, estable al calor (excepto si se encuentra en medio alcalino); es inestable frente a la luz y cuando se encuentra en soluciones ácidas o neutras se pierden por calentamiento o almacenamiento prolongado.

Absorción y metabolismo

Los derivados fosforilados de la vitamina B₆ son hidrolizados por fosfatasas inespecíficas en el intestino y son absorbidos, lo mismo que la piridoxina, en el yeyuno por un proceso de transporte activo.

Las coenzimas activas se originan fundamentalmente en el hígado, con el concurso del FMN. Luego, se almacenan junto a las proteínas enzimáticas correspondientes, a las que el fosfato de piridoxal se une de forma covalente mediante la formación de una base de Schiff (aldimina) con el grupo α-amino de una lisina. El PLP es la forma mayoritaria de la vitamina B₆ en el plasma, donde circula unido covalentemente a la albúmina (formando también una aldimina).

De la misma manera, los eritrocitos transportan fosfato de piridoxal unido a la hemoglobina. Las formas fosforiladas son captadas por los tejidos, pero son hidrolizadas en la membrana por la actividad de la fosfatasa alcalina. Una vez en el interior de las células se realiza de nuevo la fosforilación. El ácido piridóxico constituye el principal metabolito de la degradación de la vitamina B6. Se origina sobre todo en el hígado y se elimina junto al piridoxal por vía urinaria.

Fuentes alimentarias

La piridoxina es muy común en alimentos de origen animal y vegetal. Las fuentes animales son las carnes frescas, cerdo, pollo, embutidos y pescado; en vísceras como riñones e hígado y en huevos. En las fuentes vegetales se puede encontrar en el arroz integral, soya, cebada, productos de trigo entero, maní, nueces y vegetales de color verde.

Folatos y ácido fólico

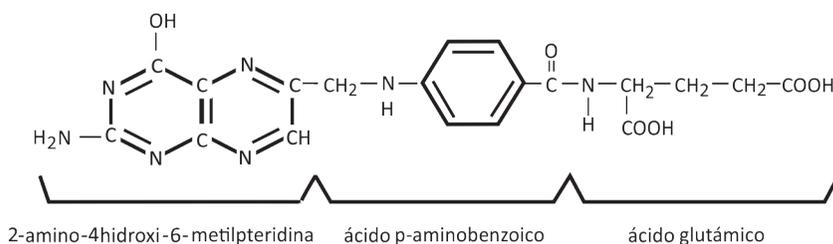
Lucy Wills, en 1929, describió por primera vez una anemia macrocítica y que era común entre las mujeres embarazadas en la India. Esta enfermedad mejoraba con ciertas preparaciones de levadura, pero no respondía al hierro o a ninguna vitamina conocida. La sustancia en el extracto de levadura que curaba la anemia macrocítica se denominó al principio factor de Wills. En 1946 se descubrió que el ácido fólico, sustancia aislada de las hojas de la espinaca, tenía el mismo efecto.

Propiedades

El término folato y ácido fólico se utilizan indistintamente, pero no son lo mismo. El folato es la forma natural que se encuentra en los alimentos, y el ácido fólico es una vitamina sintética y oxidada que se encuentra en suplementos y alimentos fortificados. Por ser parte de los alimentos, la biodisponibilidad del folato es inferior a la del ácido fólico obtenido en forma industrial.

Para las mujeres que han pasado por su edad fértil, y para los hombres en general, las dosis excesivas de la forma sintética del nutriente folato no son necesarias, e incluso pueden ser perjudiciales.

El ácido pteroilglutámico está compuesto por un anillo de pteridina, ácido paraminobenzoico y ácido glutámico, como se muestra en la siguiente estructura:



Los distintos folatos se diferencian en el anillo de pteridina, que puede presentar varias formas reducidas y varios tipos de sustituciones, y en el residuo de p-aminobenzoglutamato, que puede presentar unidos por enlaces peptídicos un número variable de residuos de glutamato. Existen, al menos, tres compuestos químicamente relacionados, los cuales difieren en el número de residuos de ácidos glutámicos: monoglutamato, triglutamato o hepaglutamato.

El anillo de pteridina puede encontrarse parcialmente reducido en la posición 7,8 (H2PteGlu o dihidrofolato, FH2) o reducido por completo en las posiciones 5, 6, 7 y 8 (H4PteGlu o tetrahydrofolato, FH4). El tetrahydrofolato, a su vez, es capaz de aceptar unidades de un solo átomo de carbono que se fijan en las posiciones 5, 10 o ambas y puede encontrarse en diferentes estados de oxidación.

La forma coenzimática es el ácido tetrahydrofólico (FH4), que actúa como transportador intermediario de fragmentos de un átomo de carbono como grupos hidroxilo, formilo, metilo y formio. Los folatos metabólicamente activos son poliglutamatos. La glutamilación permite la acumulación intracelular porque no son capaces de atravesar las membranas celulares una vez acopleados y facilitar las reacciones intermedias entre los sitios catalíticos en complejos multienzimáticos y en enzimas multifuncionales.

Las coenzimas del ácido fólico intervienen en las reacciones de transporte y transferencia de unidades de un carbono. Dichos residuos monocarbonados se unen a la forma coenzimática del ácido fólico por los átomos de carbono número 5, 10 o ambos. El ácido fólico interviene en el metabolismo en la síntesis de purinas, la conversión de uracilo en timina, la síntesis de N formilmetionina, ARNt, en el metabolismo de los aminoácidos con la formación de serina en glicina, en la metilación de la homocisteína para formar metionina y en la síntesis de colina, entre otras.

El folato en los alimentos se destruye con facilidad por la cocción. Es inestable en soluciones ácidas y cuando se expone al sol, al aire y a la luz.

Digestión, absorción, transporte, metabolismo y eliminación

Digestión. Los folatos que se ingieren a través de la dieta son mayoritariamente poliglutamatos y reducidos. Ambas formas se modifican, ya que la absorción requiere la pérdida de residuos de glutamato, y, por otra parte, la inestabilidad a la oxidación del folato conduce a la conversión en formas oxidadas. Debe recordarse también que la transformación en las formas activas obligará a una nueva poliglutamación y reducción.

Los folatos en la alimentación se encuentran en su mayor parte (90 %) en forma de poliglutamatos ligados a proteínas. En el intestino, son liberados de las proteínas alimentarias por acción de las proteasas digestivas. Posteriormente, los poliglutamatos deben perder sus residuos glutámicos para poder ser absorbidos a nivel intestinal. La pteroilpoliglutamato hidrolasa, presente en la membrana de las células de las microvellosidades intestinales, es la enzima que cataliza la reacción.

Absorción y distribución. La mayoría de los folatos poliglutamatos son menos absorbidos que los monoglutamatos. El monoglutamato se obtiene mediante la hidrólisis del poliglutamato de la dieta por la folato hidrolasa (Zn dependiente), en la superficie de las células de las microvellosidades de la mucosa yeyunal.

Una proteína de membrana interactúa con el folato en la internalización del complejo receptor-monoglutamato; dentro del enterocito es poliglutamado, con lo cual se retiene dentro de la célula, se mantiene un gradiente de concentración para la toma de más folato y está disponible en las reacciones dependientes del folato. Luego, para ser liberado en la circulación portal es convertido de nuevo a monoglutamato, se metila y se reduce para dar metiltetrahydrofolato (metil-FH4).

En el plasma la mitad del folato está libre y el resto está unido inespecíficamente a la albúmina o a una proteína de alta afinidad por los folatos, la llamada "proteína ligante de folatos". Su toma intracelular puede estar mediada por receptores específicos histicos. Este mecanismo explica la absorción del folato libre de la dieta. Sin embargo, en la leche está sobre todo unido a una proteína y este complejo proteína-folato es absorbido intacto en gran parte en el íleon por un mecanismo diferente al sistema de transporte activo de absorción del folato libre. La disponibilidad biológica del folato en la leche o del folato de las dietas a las cuales se les ha añadido leche es mayor que el folato libre.

Los folatos se distribuyen en el organismo a través de la circulación principalmente hacia tejidos de rápida división celular, como la médula ósea o la mucosa gastrointestinal, ya que estos tejidos necesitan el folato para la síntesis de ADN. En los tejidos de los mamíferos se encuentran sobre todo como derivados poliglutamatos, mientras que los pteroilmonoglutamatos se encuentran solo en el plasma y la orina. La poliglutamación y la proteína ligante de folatos son las responsables de la retención de los folatos en los tejidos.

El hígado almacena el folato en forma reducida y conjugada o lo convierte en metil-FH4, que es secretado en la bilis y reabsorbido en la mucosa intestinal, y así está disponible para los tejidos extrahepáticos. Las formas activas van a ser siempre las formas reducidas. Por ello, en el hígado y en otros tejidos existe una enzima, la dihydrofolato reductasa, que cataliza la reducción a dihydrofolato (DHF) y tetrahydrofolato (THF). Además, el hígado también almacena folatos en forma de poliglutamatos, principalmente como pentaglutamatos. Estas reservas son suficientes para cubrir las necesidades durante cuatro meses.

Los tejidos extrahepáticos acumulan folato a concentraciones por encima del plasma por desmetilación y formación de poliglutamatos. La circulación enterohepática del folato es equivalente a aproximadamente un tercio de la ingestión dietética; sin embargo, hay poca pérdida fecal de folato. La absorción yeyunal es un proceso muy eficiente y la excreción fecal se produce, en lo fundamental, por la síntesis de la flora intestinal, no reflejando la ingestión.

Se estima que solo la mitad del folato total de la dieta está disponible para ser absorbido. La cocción de los alimentos en grandes volúmenes de líquido destruye el folato de los vegetales verdes y de la carne. Hasta el 90 % del folato se puede destruir por esta vía, y también se pueden perder así cantidades significativas de cobalamina (Fig. 19.1).

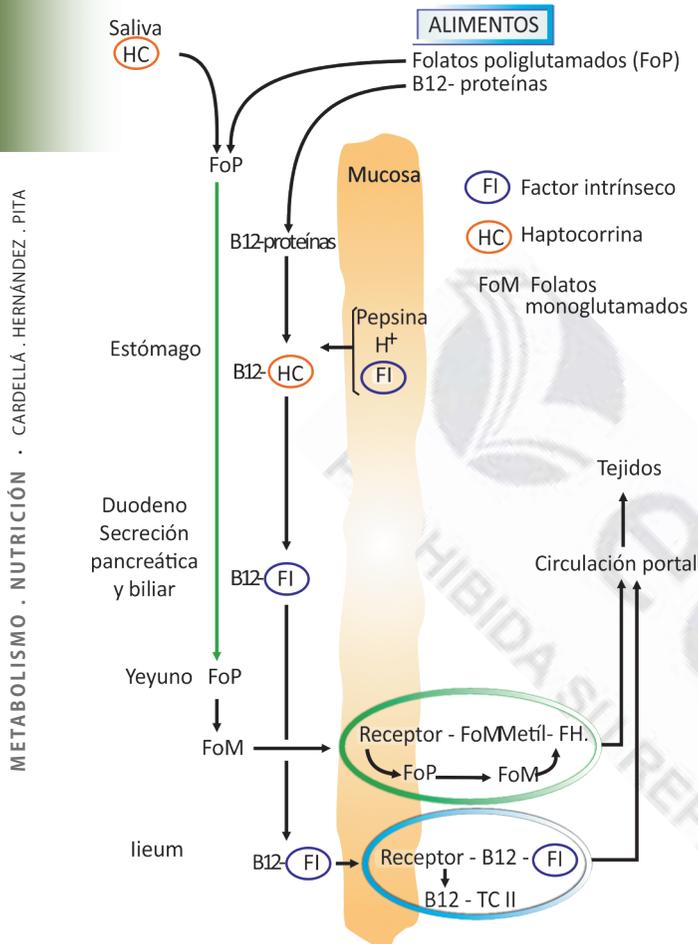


Fig. 19.1. Absorción y transporte del folato y cobalamina

Metabolismo

En los tejidos periféricos, el 5-metil-THF penetra en el interior de la célula gracias a un sistema de transporte específico. Allí, pierde su grupo metilo al cederlo a la homocisteína en la síntesis de metionina, reacción que es catalizada por la metionina sintasa, enzima que también requiere de la vitamina B₁₂ para su actividad. El THF formado es el sustrato preferente en las reacciones de poliglutamilación, en las que la folilpoliglutamato sintasa vuelve a añadir los residuos glutámicos, y los folatos quedan retenidos en el interior de la célula, ya que solo pueden abandonarla si se transforman de nuevo en derivados monoglutámicos. El mecanismo de poliglutamilación implica que la mayoría de los folatos celulares contienen cinco o seis residuos glutamato. Los poliglutamatos son coenzimas de las pteroproteínas, enzimas implicadas en el metabolismo de las unidades monocarbonadas.

Eliminación

Los folatos se eliminan del organismo a través de las vías fecal y urinaria. En las heces aparecen folatos procedentes de la fracción alimentaria no absorbida (alrededor de un 20 %), de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales. Parte de los folatos secretados en la bilis son reabsorbidos de nuevo, y se establece un ciclo enterohepático. Asimismo, los folatos sintetizados por las bacterias intestinales pueden ser absorbidos, lo que contribuye en pequeña proporción al estado y equilibrio corporal de folatos.

A través de la orina se eliminan los folatos metabolizados como pteridinas y ácido benzoilglutámico, compuestos que se forman tras la ruptura del enlace C9-N10 del ácido fólico. En el riñón se produce también una importante reabsorción tubular de los folatos filtrados.

Fuentes alimentarias

Las fuentes de origen animal son el hígado, carnes, huevo entero, ostras. Entre las fuentes de origen vegetal están las leguminosas, cereales integrales, levaduras, vegetales de hoja, las viandas como papa, calabaza y boniato; vegetales como el quimbombó, berro, nabos, pimientos y tomates. En las frutas se encuentra en los plátanos, cítricos, melón de agua, nueces y frutos secos.

Defecto de cierre del tubo neural

Por su implicación en la síntesis de ADN, ARN y el metabolismo de algunos aminoácidos, la deficiencia de ácido fólico en el embarazo, principalmente antes del cierre del tubo neural, puede ocasionar daños en la formación de la médula espinal y el cerebro, conlleva a la aparición de anencefalia, espina bífida y encefalocele.

Diferentes estudios han llevado a evidencias epidemiológicas sobre la asociación de los bajos niveles de ingestión y bajos niveles séricos de ácido fólico con estos defectos congénitos, además de que se han relacionado con la aparición de paladar hendido y labio leporino.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América ha recomendado al Servicio de Salud Pública de ese país la implementación de programas educativos. También ha sido recomendada la fortificación de alimentos para el uso de embarazadas (100 µg/día como máximo), consejos de suplementación mantenida a las mujeres en edad fértil (0,4 mg/día) con vistas a que en el embarazo tengan niveles adecuados de ácido fólico y que se mantengan hasta la semana 12 de embarazo, etapa fundamental de la formación del sistema nervioso central. El incremento de la ingestión de alimentos en forma natural, ricos en folatos, no ha dado resultados en el incremento de las concentraciones séricas ni en eritrocitos de ácido fólico en estos grupos de riesgo.

Las dosis recomendadas de ingestión de suplementos de ácido fólico no deben ser superadas ya que un incremento en las cantidades que no se acompaña de vitamina B12 pudiera llevar a un desbalance entre las concentraciones de ambas vitaminas y desarrollarse una deficiencia de cobalamina con anemia megaloblástica y afectación del sistema nervioso, con lo que se produci-

ría un daño neurológico irreversible. Incluso el daño neurológico puede ocurrir en ausencia de signos hematológicos de deficiencia (véase vitamina B₁₂ cobalamina). Esta precaución es especialmente importante en el caso de los ancianos.

Vitamina B₁₂ (cobalamina)

La anemia perniciosa se llamaba así porque siempre era fatal; se conoció durante muchos años antes de determinar su causa. En 1926, se descubrió que los pacientes mejoraban si comían hígado. Este hallazgo llevó a la preparación de extractos de hígado, que controlaban la enfermedad al administrarlos en forma inyectable. En 1948, los científicos aislaron del hígado una sustancia que denominaron vitamina B₁₂. Cuando esta sustancia se suministró en cantidades muy pequeñas en inyecciones, fue efectiva para tratar la anemia perniciosa.

Propiedades

La cobalamina es una molécula compleja formada por un anillo de corrina, similar al de la porfirina; su centro contiene un ion cobalto unido coordinadamente con tres de los cuatro átomos de nitrógeno pirrólico (anillos I, II y III). El cuarto enlace coordinado se une al nitrógeno del anillo imidazólico del 5,6-dimetilbencimidazol.

Los otros enlaces covalentes se establecen de la manera siguiente: uno al NH pirrólico del anillo IV de la corrina y el otro a uno de los dos grupos funcionales que permiten la función en el organismo de la cobalamina (grupo adenosina o grupo hidroxilo o metilo) formando la adenosilcobalamina, la hidroxilcobalamina o la metilcobalamina. Es en esta posición donde se puede unir el cianuro que es una forma farmacológica más estable, que recibe el nombre de cianocobalamina, pero no es la forma natural o funcional en el organismo (Fig. 19.2).

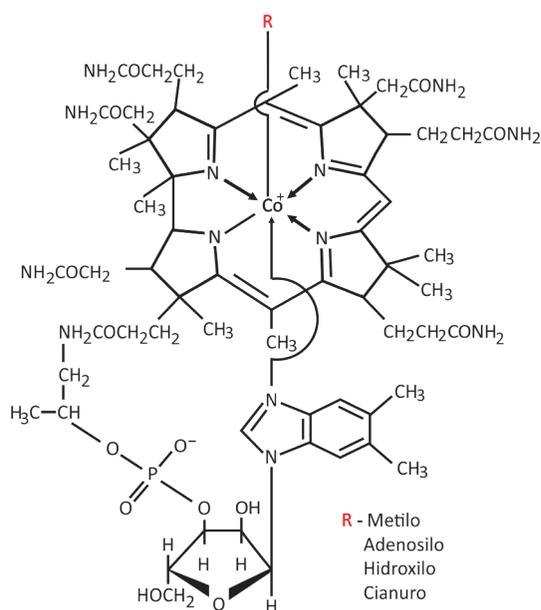


Fig. 19.2. Estructura química de la cobalamina.

El principal vitámero del plasma es la metilcobalamina y en los tejidos se encuentra principalmente la adenosilcobalamina. Una importante función de la vitamina B₁₂ es la transferencia de fragmentos de un átomo de carbono, como los grupos metilo e hidroxilo. Además, participa en el intercambio 1,2 de un átomo de hidrógeno por el grupo funcional X del átomo de carbono adyacente.

Es inestable al aire y a la luz. La leche hervida de 2-5 min pierde el 30 % de la vitamina. La leche procesada es insuficiente en esta vitamina. Esta vitamina es poco estable en medios ácidos, alcalinos, y en presencia de agentes reductores.

Digestión, absorción y metabolismo

Digestión. Las cobalaminas unidas a las proteínas alimentarias necesitan ser liberadas gracias al ácido clorhídrico gástrico y la pepsina, para unirse después a otras proteínas (proteínas R o haptocorrinas) procedentes de la saliva y el jugo gástrico. La vitamina B₁₂ se libera de las proteínas fijadoras por la acción de las proteasas pancreáticas, y se une al llamado factor intrínseco (FI), procedente principalmente de las células parietales gástricas.

Absorción. Para que la vitamina B₁₂ se pueda absorber, es necesario que tres sectores del tracto digestivo estén anatómicamente y funcionalmente íntegros: estómago, páncreas e íleon terminal. El estómago debe aportar la acidez y las enzimas necesarias para liberar la vitamina (factor extrínseco de Castle) de su fuerte unión a las proteínas alimentarias, y luego ligarla a una proteína R de origen salivar y gástrico. Por otra parte, el factor intrínseco de Castle, una glicoproteína segregada por las células parietales gástricas, es esencial para que la vitamina se absorba en el íleon. El páncreas, con la producción de tripsina y bicarbonato, facilita su absorción, que tiene lugar en el íleon terminal (véase la figura 19.6 en la explicación del folato).

La entrada en la célula de la mucosa es un mecanismo saturable que hace que solo una cantidad determinada de la vitamina B₁₂ de la dieta (1-2 mg/ración) se pueda aprovechar. A dosis grandes se produce una absorción pasiva no saturable.

A niveles fisiológicos de ingesta, la absorción puede llegar a suponer un 60 % de la cantidad ingerida, y disminuye a menos del 10 % con ingestas muy superiores.

Metabolismo. Al penetrar el complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco, lo hace a través de un receptor específico situado en íleon. Una vez disgregado este complejo, las cobalaminas pasan a plasma ligadas a proteínas específicas, las transcobalaminas (TCI, TCII, y TCIII).

La cobalamina que pasa a la sangre desde el enterocito aparece ligada a la TCII, y lo hace en menor proporción ligada a la TCI. Esta última transporta la cobalamina metilada, mientras que la TCII es una globulina que transporta la vitamina hacia el hígado a través del sistema porta y también a otros tejidos. Este complejo TCII-B₁₂ interactúa con el receptor celular, y hace que se convierta en dos coenzimas, uno citosólico y otro mitocondrial.

Una vez en el espacio intracelular, la cobalamina es sometida a la acción de las reductasas que originan las formas con cobalto II

y cobalto I. Una vez obtenida la forma reducida, puede seguir dos vías: en la mitocondria se origina la desoxiadensilcobalamina, que se une a la metilmalonil-CoA mutasa, mientras que en el citoplasma se forma la metil-cobalamina que actúa con la metionina sintasa; ambas formas constituyen el 95 % del total corporal.

La cantidad de cobalamina almacenada en los tejidos del individuo adulto oscila entre 2-3 mg, y la mitad se encuentra en el hígado. Hay circulación enterohepática con una ligera excreción por las heces (aproximadamente 2 mg/día), y no se conoce ningún mecanismo metabólico degradativo. La excreción se produce en el tracto gastrointestinal, el riñón y la piel. Si la cantidad de vitamina B₁₂ circulante excede la capacidad de unión a las transcobalaminas, dicho exceso se excreta por vía urinaria.

Acciones

Existen solo dos clases de reacciones enzimáticas conocidas en los seres humanos que requieren la intervención de B₁₂ como cofactor esencial y usan las dos diferentes formas coenzimáticas:

- La metionina sintasa metilcobalamina dependiente cataliza la metilación de la homocisteína a metionina, y la reducción de nucleótido pirimidílico dioxi-uridinmonofosfato (dUMP) a dioxitimidil-monofosfato (dTMP). Interviene en esta etapa el metil-tetrahidrofolato (CH₃-THF₄). Este último compuesto cede el radical metilo a la cobalamina, y esta lo transfiere a la homocisteína para formar metionina.

En ausencia de B₁₂ o ácido fólico se puede producir ARN, pero no ADN. En estas condiciones la cantidad de ARN en la célula aumenta por encima de los valores normales y la célula se alarga, pero no puede dividirse. En la maduración del eritrocito la división del núcleo está detenido, generalmente en fase S, mientras que el citoplasma continúa creciendo.

- La metilmalonil CoA mutasa adenosilcobalamina dependiente participa en la conversión de la L-metil-malonil-CoA en succinil-CoA.

La falta de capacidad para efectuar la reacción de isomerización puede causar la síntesis anormal de ácidos grasos de cadena ramificada y de cadena impar, que puede comprometer las funciones de las membranas celulares de los mamíferos. Esto puede explicar parcialmente la desmielinización específica de la médula espinal que ocurre en la deficiencia de B₁₂. Con la interrupción de esta reacción se produce la aparición de concentraciones elevadas de ácido 2-metil cítrico y ácido metilmalónico en la orina.

Vías metabólicas en las que participan la cobalamina y el ácido fólico

En la síntesis de ADN, la reacción central es la formación de metionina, y la cobalamina y el folato son necesarios para estas reacciones. La S-adenosilmetionina es un donador de grupos metilo a numerosos y diversos aceptores moleculares incluyendo el ADN, proteínas, fosfolípidos, catecolaminas e indolaminas.

La homocisteína es producida enteramente a partir del ciclo de metilación y está por completo ausente en cualquier fuente dietética. La concentración de este metabolito determina:

- La dirección a la formación de nuevo de S-adenosilhomocisteína.
- La continuación de la remetilación a metionina.
- La continuación de la condensación con la serina para formar cistationina.

En condiciones fisiológicas la reacción está a favor de la producción de homocisteína, sin embargo, si esta se acumula, se favorece la producción de S-adenosilhomocisteína. La cistationina es el producto intermedio clave en la producción de cisteína a partir de homocisteína. Su única función conocida en los mamíferos es actuar como intermediario en la transferencia de azufre de la metionina a la cisteína.

La cobalamina y el folato son necesarios para el metabolismo de la homocisteína, mientras que solo se requiere cobalamina para el metabolismo del ácido metilmalónico. Por lo tanto, el ácido metilmalónico y la homocisteína se elevan en la deficiencia de cobalamina, pero solo la homocisteína se eleva en la deficiencia de ácido fólico (Fig. 19.3).

La elevación de los metabolitos séricos por encima de los intervalos de referencia precede a la caída de los niveles de vitamina en el suero. También muestra una relación consistente con deficiencias evidentes de vitamina, pero no con los bajos niveles de vitaminas en la sangre.

Mecanismos de deterioro de la síntesis de ADN en la deficiencia de cobalamina

Se han planteado dos teorías para explicar el efecto de la deficiencia de cobalamina sobre la síntesis de ADN. La más conocida es la hipótesis de la trampa de metilfolato donde este cofactor queda "atrapado" lo que imposibilita su intercambio a otras formas de folato, ya que no puede desmetilarse en la reacción de formación de metionina.

Aunque la trampa de metilfolato puede explicar la acumulación hística y plasmática de metil-FH₄ en la deficiencia de cobalamina, existe una explicación alternativa. La acumulación de metil-FH₄ en plasma puede resultar en la disminución de la toma celular más que en la pérdida de metil-FH₄ atrapado.

La retención del folato en los tejidos se deteriora porque este es un pobre sustrato para la poliglutamación en comparación con el FH₄ no sustituido. Como resultado de esto, la deficiencia de cobalamina a menudo se acompaña de evidencias biológicas de déficit de folato funcional. Esta deficiencia funcional está exacerbada por bajas concentraciones de metionina y S-adenosilmetionina, aunque en la mayoría de los tejidos (excepto en el sistema nervioso central) tienen betaína-homocisteína metiltransferasa, la cual puede mantener adecuadamente el *pool* hístico de metionina.

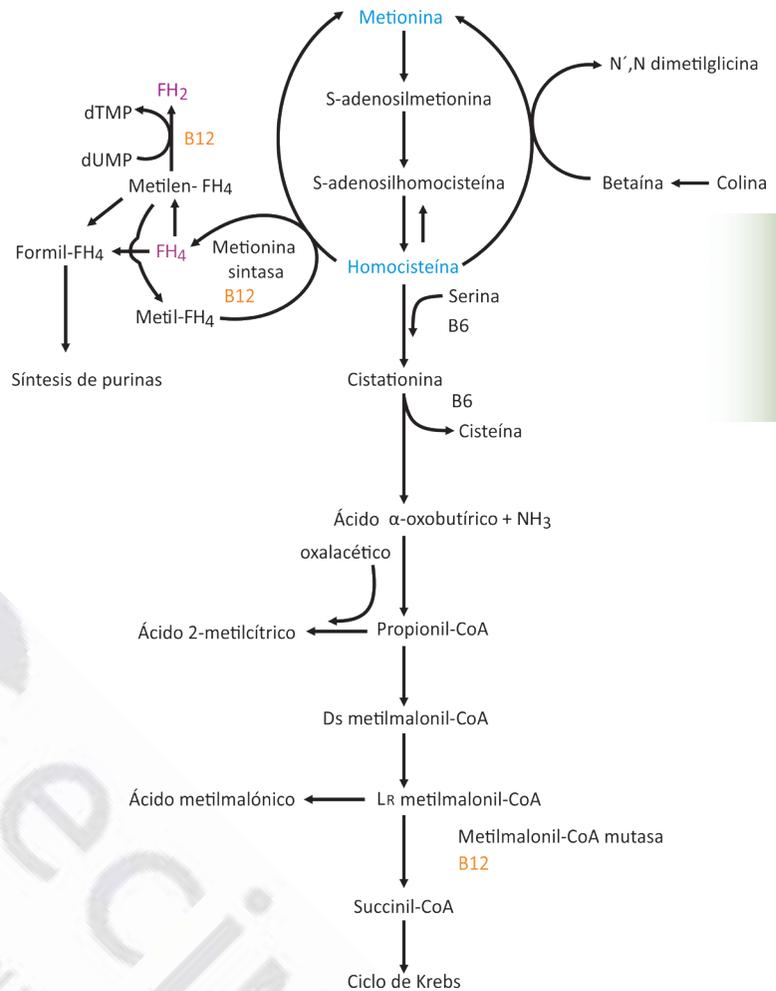


Fig. 19.3. Vías metabólicas en las que participa el ácido fólico y la cobalamina.

La otra hipótesis propuesta es la depleción de formato. En ella se considera la falta de metionina el factor causal más importante en el deterioro de la síntesis de ADN. Esta teoría está basada en la reversión sustancial pero incompleta del estado de deficiencia de cobalamina con metionina y la falta de generación de formil-FH4 con un incremento en la acumulación de formato.

Fuentes alimentarias

La vitamina B12 se encuentra solo en alimentos de origen animal: carnes y productos cárnicos (mariscos, pescados y aves), huevos, vísceras (hígado, corazón y riñón). Además, muchas bacterias la pueden sintetizar. Los herbívoros, como los vacunos, obtienen la vitamina B12 de la acción de las bacterias sobre la materia vegetal en su estómago. Los seres humanos aparentemente no obtienen vitamina B12 por acción bacteriana en su sistema digestivo. Sin embargo, los productos hortícolas fermentados pueden suministrar vitamina B12 en las dietas de los seres humanos.

Vitamina C (ácido ascórbico)

El descubrimiento de la vitamina C se asocia con el escorbuto, enfermedad que se vio primero entre quienes hacían largos viajes por mar. Poco a poco, se hizo evidente que el escorbuto atacaba solo a quienes no consumían alimentos frescos. En 1747,

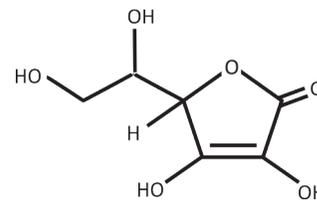
James Lind, de Escocia, demostró que la enfermedad se podía evitar o curar con el consumo de frutas cítricas. Este hallazgo llevó a la introducción de alimentos frescos, sobre todo cítricos, en las raciones de los marinos. A partir de allí el escorbuto fue menos común.

Sin embargo, en el siglo XIX, el escorbuto empezó a encontrarse entre los niños menores de un año que recibían leche enlatada, que se había introducido hacía poco, en vez de la leche materna o leche fresca de vaca. La leche preservada contenía suficientes carbohidratos, grasa, proteína y minerales, pero el calor para procesarla destruía la vitamina C, y, por lo tanto, se verificaron casos de escorbuto en los niños.

Más adelante se descubrió que la vitamina C era el ácido ascórbico, que ya se había identificado.

Propiedades

El ácido ascórbico tiene una estructura química relacionada con los glúcidos, ya que es un derivado del ácido L-gulónico (ácido 2,3-enediol, L-gulónico). Su fórmula química es la siguiente:



El ácido ascórbico es muy soluble en agua, es un potente agente reductor y tiende a oxidarse con facilidad por la exposición al aire y en presencia de iones cobre y hierro. La luz no afecta esta vitamina, pero el calor excesivo la destruye, sobre todo cuando se encuentra en una solución alcalina. Como es un agente antioxidante y reductor poderoso, puede reducir la acción perjudicial de los radicales libres y es también importante para mejorar la absorción del hierro no-hemínico en alimentos de origen vegetal.

La función bioquímica más relevante está dada por la hidroxilación de los residuos de prolina en el proceso de síntesis del colágeno, por lo que es necesario para la formación y mantenimiento adecuados del material intercelular. Participa también en la síntesis de carnitina y de algunos neurotransmisores.

Los productos de oxidación de la vitamina son regenerados *in vivo* de una forma muy rápida por glutatión, nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH) y nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) reducidos.

El ácido ascórbico también está implicado en la síntesis y modulación de algunos componentes hormonales del sistema nervioso, por ejemplo, en la hidroxilación de dopamina a noreadrenalina.

No es aconsejable tomar dosis terapéuticas muy elevadas de vitamina C durante largos periodos (véase el capítulo 23).

Absorción y metabolismo

La vitamina C se absorbe rápidamente en el tracto intestinal mediante transporte activo dependiente de iones sodio, proceso saturable y dependiente de la dosis.

Parece ser que el ácido deshidroascórbico es absorbido mediante mecanismos de difusión facilitada, aunque hay autores que piensan que pueden existir otras vías alternativas de absorción como la conversión a ascorbato en la luz intestinal. En el plasma, el ácido ascórbico es transportado en forma de ascorbato, aunque no se han identificado proteínas específicas para su transporte. Al interior de las células sanguíneas es transportado en forma de dehidroascorbato, ya que la membrana es más permeable a esta forma.

Una vez en el interior de la célula se transforma inmediatamente en ascorbato. El transporte celular de ácido ascórbico y deshidroascórbico es mediado por transportadores que varían según el tipo de células. La acumulación de ascorbato en los neutrófilos y linfocitos es mediada por transportadores de alta y baja afinidad, y la vitamina se localiza principalmente en el citosol.

Debido a que las formas oxidadas de la vitamina C son de manera inmediata reducidas a ácido ascórbico, es muy poca cantidad de vitamina la que se cataboliza y se transforma en los siguientes metabolitos excretables: ácido deshidroascórbico, ácido oxálico y ácido dicetogulónico. A pesar de su absorción dependiente de la dosis, un segundo mecanismo de regulación del contenido de ascorbato en el organismo es el renal, por donde han demostrado que se excretan muy bajas cantidades de ascorbato,

pero esta excreción aumenta de forma proporcional al incremento de su ingesta por la dieta.

La concentración de vitamina C en los tejidos es mayor que en el plasma y en la saliva. Se encuentran niveles elevados en las glándulas hipófisis y suprarrenal, en leucocitos, en el páncreas, los riñones, el bazo y el cerebro.

Fuentes alimentarias

Las principales fuentes de vitamina C en la mayoría de las dietas son las frutas, las hortalizas y diversos tipos de hojas, en los que aparece de manera natural bajo dos formas químicas interconvertibles: ácido ascórbico (forma reducida) y ácido deshidroascórbico (forma oxidada); ambas formas poseen similar acción biológica.

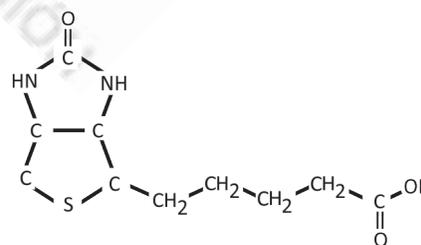
Las frutas como la acerola, guayaba, marañón, cítricas (limón, lima, naranja y toronja), melón de agua, melón de castilla, uva, mango, papaya, fresa, piña son ricos en vitamina C y los vegetales como el pimiento, col, brócoli, col de Bruselas, col blanca, coliflor y tomate.

Las hojas verdes de color oscuro, como el amaranto y la espinaca contienen mucha más vitamina C que las hojas pálidas como el repollo y la lechuga. Las hortalizas de raíz y las patatas contienen cantidades pequeñas pero útiles. El maíz tierno aporta algo de ácido ascórbico, así como los cereales germinados y las legumbres. Los productos animales (carne, pescado, leche y huevos) tienen cantidades muy reducidas.

Esta vitamina es inestable en soluciones neutras y alcalinas; cuando se expone al aire, luz, calor, humedad, cobre o hierro. Como el calor destruye con facilidad la vitamina C, la cocción prolongada de cualquier alimento puede destruir gran cantidad de la vitamina C que contenga.

Biotina

La biotina presenta la siguiente estructura:



La biotina es la única vitamina que se comporta como coenzima sin necesidad de modificaciones estructurales. Funciona como grupo prostético de las enzimas carboxilasas, que catalizan la fijación de CO₂ como en la síntesis de malonil CoA, a partir de la acetil-CoA y en la carboxilación del pirúvico para formar el ácido oxalacético. También participa como cofactor en otros tipos de reacciones de carboxilación y en la gluconeogénesis.

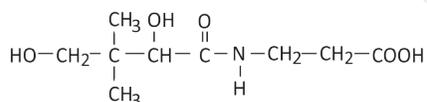
Absorción y metabolismo

La biotina se encuentra generalmente unida a proteínas en los alimentos. Una vez hidrolizadas estas proteínas, los restos oligopeptídicos que contienen biotina son hidrolizados por medio de una enzima pancreática específica, la biotidinas, que ataca el enlace amídico de la biotina. La biotina libre es absorbida por un proceso de transporte activo a nivel del yeyuno y el íleon proximal. Los tejidos más ricos en biotina son el hígado, el riñón y el sistema nervioso central. Esta vitamina circula en el plasma de forma libre y ligada a las proteínas. Se excreta fundamentalmente inalterada por vía urinaria.

La biotina, también soluble en agua, es otra vitamina del complejo B. Se encuentra en muchos alimentos. En las fuentes animales está en la yema del huevo, hígado de res, pollo y pescado. Como fuente vegetal, en los guisantes, maní, chocolate, cereales integrales, vegetales como la col y coliflor, en frutas cítricas y vegetales verde intensos. La avidina, proteína en la clara de los huevos crudos, impide la absorción de la biotina tanto en los animales como en el hombre. Es bastante estable en el medio externo y su carencia en los seres humanos es muy rara.

Ácido pantoténico

El ácido pantoténico resulta de la unión del enlace amida sustituido, del ácido pantoico (3 dimetil, 2,4 dihidroxibutírico) y la β alanina:



Forma parte de la coenzima A, que participa en numerosas reacciones importantes como cofactor de transferencia de grupos acilos. Está relacionado con la utilización de los glúcidos, grasas y proteínas en el metabolismo.

El ácido pantoténico es una vitamina soluble en agua, termolábil e inestable en medio ácido o alcalino. Se encuentra en cantidades adecuadas en la mayoría de las dietas humanas.

Absorción y metabolismo

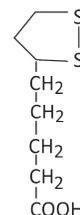
El ácido pantoténico se encuentra en los alimentos que son hidrolizados en el intestino. La vitamina se absorbe sobre todo en el yeyuno por un proceso de transporte activo. La circulación plasmática se hace en forma de vitamina libre, que es captada y transformada en sus formas activas por los tejidos. No existe casi metabolismo degradativo hepático, por lo que el ácido pantoténico se excreta como tal, especialmente por vía urinaria, aunque en parte también por las heces.

Fuentes alimentarias

Se encuentra en las carnes, vísceras, leche, embutidos, yema de huevo, levaduras, col, brócoli y jalea real. Su carencia en los seres humanos es muy rara.

Ácido lipoico

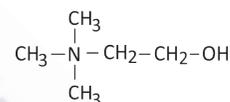
El ácido lipoico (ácido 6,8 ditiono octanoico) presenta la siguiente estructura:



Tiene función coenzimática e interviene conjuntamente con el pirofosfato de tiamina en las reacciones de descarboxilación, pero no se ha podido demostrar su necesidad en las dietas de animales y tampoco ha sido posible comprobar el estado carencial en el ser humano.

Colina

La fórmula química de la colina (trimetil etanolamina) es la siguiente:



Tiene diversas funciones biológicas formando parte de los lípidos complejos, en la formación de la acetilcolina, fosfolípidos y betaina; y suministra grupos metilos a algunas reacciones del metabolismo. Participa en el ciclo vital celular y tiene acción lipotrópica. Es sensible a la luz solar.

Su fuente animal es el huevo y el hígado y de los vegetales la soya, coliflor, lechuga, chocolate y las margarinas contienen colina añadida.

Vitamina A (retinol)

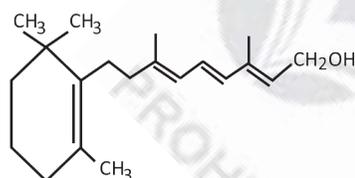
La vitamina A se descubrió en 1913 en la grasa de la leche. Los estudios demostraron que la yema de huevo y el aceite de hígado de bacalao contenían el mismo factor alimenticio vital, que se denominó vitamina A. Más adelante se estableció que muchos productos vegetales contenían pigmentos amarillos denominados carotenoides. El cuerpo humano puede convertir algunos de ellos en vitamina A.

Propiedades

Vitamina A es el término genérico que se utiliza para describir los compuestos con la actividad biológica del retinol, como

son los retinoides y los carotenoides con actividad provitáminica A.

Los retinoides con actividad vitamínica son estructuras químicas y bioquímicamente relacionadas entre sí: el alcohol (retinol), el aldehído (retinal o retinaldehído) y el ácido (ácido retinoico). El retinol es la forma principal de vitamina A en las dietas humanas. Es soluble en grasa, pero insoluble en agua, y se encuentra únicamente en productos animales. El retinol es la forma química que se encuentra circulante en la sangre unida a proteínas y es la forma en la que se almacena en el hígado como ésteres de retinol (el palmitato de retinol la forma de depósito más importante). El retinal o retinaldehído se encuentra en la retina unido a la rodopsina e interviene en el mecanismo de la visión. En los tejidos, la forma de ácido retinoico es la que tiene las funciones de la vitamina A. El retinol es un lípido isoprenoide que contiene un anillo de ionona formado por cuatro unidades de isopreno que contienen cinco dobles enlaces conjugados y su estructura es la siguiente:



Los carotenoides, que actúan como provitaminas o precursores de la vitamina A, son sustancias amarillas que existen en muchas sustancias vegetales. En algunos alimentos su color puede estar enmascarado por el pigmento vegetal verde clorofila, que con frecuencia se encuentra en íntima asociación con los carotenoides. El β caroteno es la fuente más importante de vitamina A en las dietas de la mayoría de las personas que viven en países no industrializados, el α y γ caroteno y la β criptoxantina son los otros carotenoides provitamina A. Todos ellos son convertidos en retinol en el intestino delgado de manera regulada, de forma tal que el exceso de su ingestión no produce cantidades excesivas de retinol.

Se encuentran otros tres carotenoides que tienen importancia solo como antioxidantes (luteína, zeaxantina y licopeno) y son todos ellos los que se han demostrado en concentraciones importantes en suero humano. Los otros carotenoides existentes en los vegetales tienen poca o ninguna importancia para los seres humanos.

Las principales funciones de la vitamina A están relacionadas con la visión, la diferenciación de las células epiteliales, la reproducción, el crecimiento y el buen funcionamiento del sistema inmunitario (Fig. 19.4). Dado que se han identificado receptores nucleares de ácido retinoico en casi todas las células del organismo, se piensa de alguna forma que la vitamina participa en el metabolismo celular. Los receptores nucleares funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión genética

y ejercen su función tanto en la organogénesis como en la teratogénesis.

En el ojo, la vitamina A es un importante componente de la púrpura visual de la retina, y si hay carencia de vitamina A, la capacidad de ver con luz tenue se reduce. Esta condición se denomina ceguera nocturna. El cambio principal, en términos patológicos, es una metaplasia queratinizante que se observa en varias superficies epiteliales.

Su papel en la diferenciación celular está dado porque en su deficiencia se pierde la integridad del tejido celular. Las células secretoras de mucus son reemplazadas por células secretoras de queratina.

En el crecimiento óseo la vitamina A es esencial para la correcta actividad de las células del cartílago epifisiario, mediante su efecto sobre la síntesis de proteínas y la diferenciación celular ósea. Además, esta vitamina durante el remodelado óseo modula la actividad de los osteoclastos y osteoblastos. En este papel, así como en la diferenciación celular y el crecimiento, la función de la vitamina A se asemeja a la de una hormona mediante la regulación de genes específicos.

Los retinoides están implicados en la diferenciación de las células mieloides a neutrófilos. Además, esta vitamina es necesaria para la reutilización de los depósitos de hierro en el bazo y el hueso en la eritropoyesis. Asimismo, la vitamina A interviene en la síntesis de transferrina que permite el transporte del hierro.

La vitamina A, tanto en forma de retinoides como de carotenoides, tiene un papel protector frente a diversos tipos de cáncer, principalmente de pulmón, próstata, mama, vejiga y piel. Este papel de la vitamina A puede ser debido a sus efectos en el mantenimiento de la integridad de los epitelios, su papel en la inmunidad, su acción en la diferenciación celular, su actuación en la comunicación intercelular, regulación de la apoptosis y a sus propiedades antioxidantes, ya que secuestra radicales libres y especies reactivas de oxígeno que podrían dañar las membranas celulares y provocar mutaciones génicas.

Según varios estudios, una cantidad adecuada de vitamina A reduce la mortalidad en lactantes y en niños de ciertas poblaciones. El suplemento de vitamina A reduce las muertes en los casos de sarampión y en otras enfermedades como diarrea e infecciones respiratorias.

Es muy sensible a la oxidación por la luz, calor, aire, acidez y humedad. La freidura es el proceso que más la destruye.

Absorción, distribución, metabolismo, almacenamiento y eliminación

Absorción. La absorción de vitámeros y provitaminas A requiere de su digestión inicial. Así, estas moléculas en el estómago e intestino son liberadas de las proteínas a las que estaban unidas, por la acción de enzimas proteolíticas gastrointestinales.

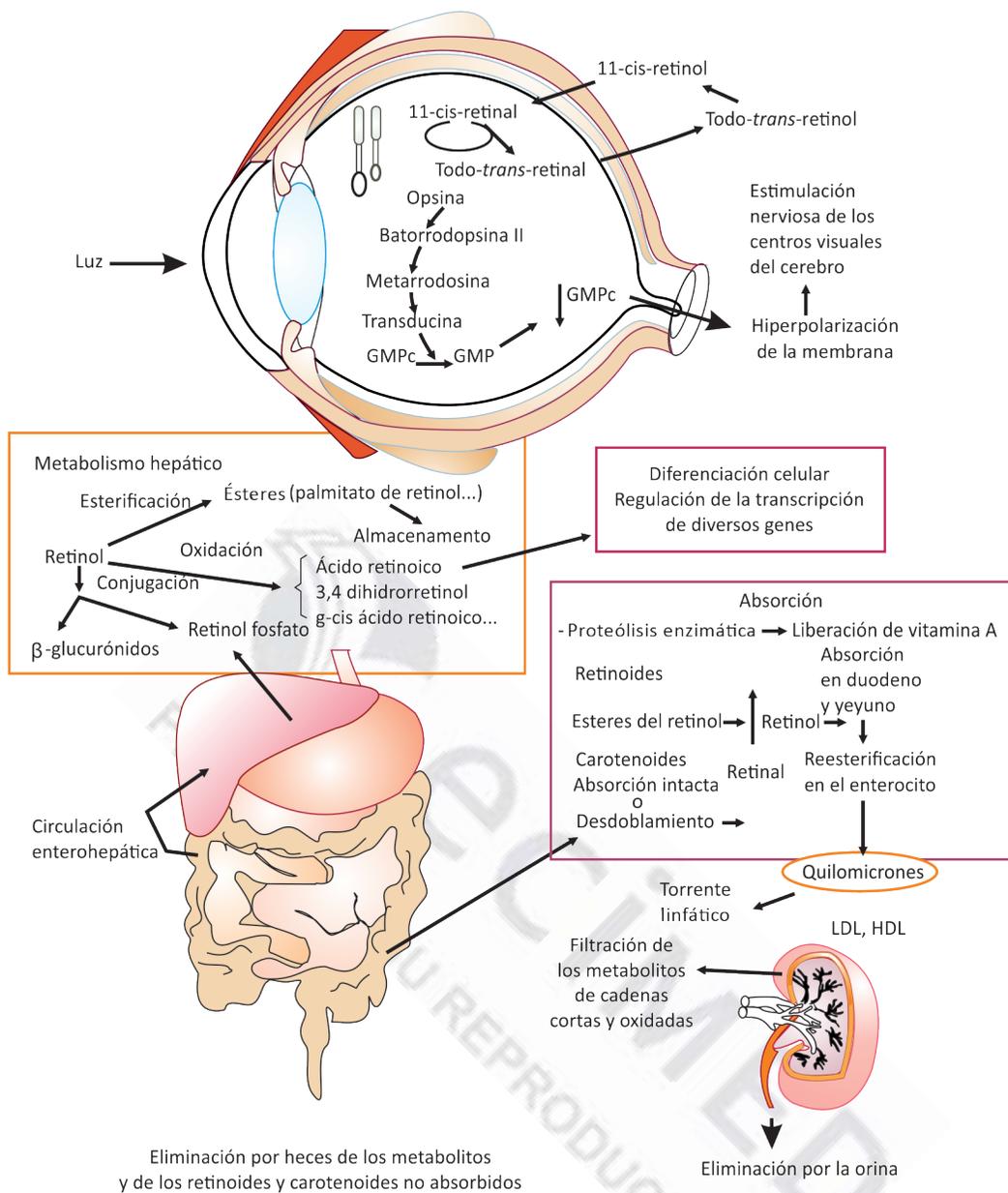


Fig. 19.4. Metabolismo de la vitamina A. (Tomado de Gil Hernández, Ángel, 2010).

En el intestino delgado, los ésteres de retinol son hidrolizados a retinol por las esterasas pancreáticas y las lipasas, que necesitan las sales biliares que intervienen en la emulsificación de los lípidos y la formación de las micelas implicadas en el proceso de absorción de la vitamina. De este modo, el retinol en forma libre se absorbe de forma más eficiente que los ésteres, siendo absorbido en duodeno y yeyuno, principalmente por difusión facilitada a partir la micela. También se puede absorber por transporte activo mediante la proteína celular fijadora del retinol tipo II (CRBP-II) presente en los enterocitos del intestino, y transporta el retinol a través de la superficie del aparato de Golgi.

En el intestino delgado, los carotenoides pueden además absorberse intactos o bien son escindidos enzimáticamente en

moléculas de retinol por la acción de las dioxigenasas dentro de la célula de la mucosa intestinal. Después, estos compuestos son reducidos a retinol mediante una retinaldehído reductasa.

Ya en el interior del enterocito, las moléculas de retinol son re-esterificadas a ésteres de retinilo con ácidos grasos de cadena larga que pueden ser ácido palmítico, esteárico y oleico. Esta reacción se lleva a cabo por la enzima lecitín-retinol acetil transferasa (LRAT) en los microsomas. Estos ésteres de palmitato, estearato y oleato de retinilo, junto con otros lípidos de la dieta, son incorporados a los quilomicrones, que serán secretados posteriormente en la circulación general vía linfática, o bien se almacenarán en los hepatocitos.

La eficacia de esta absorción no es muy alta, se estima que se absorben del 80-95 % de los ésteres de retinil ingeridos y solo de

un 40-60 % del β -caroteno ingerido. La fracción de vitamina A no absorbida, que oscila entre un 10-20 %, se elimina por las heces.

La absorción puede verse afectada por otros factores alimentarios, como la cantidad y tipo de grasa, la cantidad y calidad de la proteína, debido a que una suficiente cantidad de proteína de alta calidad favorece la conversión de carotenoides a retinol. Asimismo, la presencia de antioxidantes como el α -tocoferol y la lecitina, al disminuir la oxidación de los carotenoides, contribuyen a mejorar la absorción. Los parásitos intestinales pueden interferir en la absorción de la vitamina A.

Los carotenoides se absorben poco cuando la dieta tiene un contenido bajo en grasa, y las dietas deficientes en vitamina A frecuentemente lo son también en grasa. Ciertas enfermedades intestinales como disentería, enfermedad celíaca y esprue limitan la absorción de vitamina A y la conversión de carotenoides. Los síndromes de malabsorción y las infecciones con parásitos intestinales comunes, por ejemplo, áscaris, que predominan en los trópicos, pueden además reducir la capacidad del cuerpo para convertir el carotenoides en vitamina A. Las sales biliares son indispensables para absorber la vitamina A y los carotenoides, por lo tanto, las personas con obstrucción del conducto biliar quizá sufren carencia de vitamina A. Inclusive en condiciones ideales, los lactantes y los niños pequeños no convierten los carotenoides en vitamina A con tanta facilidad como los adultos.

Distribución. Dentro de la célula intestinal, los quilomicrones recién formados contienen ésteres de retinol, retinol en forma libre, y algunos carotenoides que no han sido hidrolizados previamente, además de ésteres de colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y apolipoproteínas. Dichos quilomicrones son liberados al torrente linfático y alcanzan así la vía sanguínea. Por otra parte, algún retinol no esterificado y ácidos retinoicos pueden ser transportados al hígado vía circulación portal.

Durante el transporte y la distribución de los quilomicrones desde la linfa hasta los tejidos periféricos, se produce una metabolización inicial que da lugar a la formación de los quilomicrones remanentes. Estos quilomicrones transportan los ésteres de retinol hacia el hígado, donde se produce en mayor medida el almacenamiento de los ésteres de retinol y otros tejidos como médula ósea y bazo, y en menor medida a los testículos, pulmones, riñón, grasas y músculo esquelético.

Los carotenoides no metabolizados en la mucosa intestinal son transportados en los quilomicrones vía linfática al hígado, donde son transferidos a otras lipoproteínas. Los carotenoides más hidrocarbonados son transportados principalmente por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), mientras que los más polares lo hacen tanto en las LDL como en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El β -caroteno permanece en gran medida en los quilomicrones remanentes, y es internalizado en el hígado y secretado posteriormente en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Para que la vitamina A pueda circular por el torrente sanguíneo y pueda acceder a todos los tejidos, es necesario que se transporte unida a una proteína específica. Así, antes de la secre-

ción de la vitamina A a la circulación general por el hígado, en el interior del hepatocito el todotrans-retinol se une a la proteína transportadora de retinol (apo-RBP), formando el complejo holo-RBP (retinol-RBP) en proporción 1:1 equimolar y de esta forma es secretado al plasma.

Este complejo a su vez se une con la transtirretina plasmática (prealbúmina) que minimiza las pérdidas renales de holo-RBP por filtración glomerular y aumenta la estabilidad del retinol. En condiciones normales, el complejo holo-RBP (retinol-RBP) supone aproximadamente el 99 % de todos los retinoides presentes en la sangre. Sin embargo, tras la ingestión de una comida rica en vitamina A, la mayor parte del retinol circulante se encuentra en forma de ésteres en los quilomicrones y quilomicrones remanentes.

Cuando la disponibilidad de la vitamina a partir de la dieta es insuficiente, la RBP es capaz de movilizar retinol a partir de los depósitos de vitamina A en el hígado para cubrir las necesidades de las células y tejidos. Si los depósitos hepáticos también están depletados, el holo-RBP en sangre disminuye, y compromete la funcionalidad de los tejidos. El transporte de retinol puede verse influido de manera negativa por la disminución de la ingesta principalmente proteica, por un desbalance hormonal, así como por enfermedades intestinales, del hígado o del riñón, que disminuyen la absorción, el metabolismo o síntesis de RBP y transtirretina.

El retinol transportado, además de ir a los tejidos diana, también es reciclado de nuevo por el hígado, y de este modo, las pérdidas son escasas. En cuanto al ácido retinoico, este no es transportado por la RBP, sino que lo hace unido a la albúmina y a otras proteínas.

El complejo holo-RBP interacciona con los receptores superficiales de las células de los tejidos diana y es internalizado por endocitosis. Dentro de la célula el retinol es liberado y se une a proteínas específicas transportadoras celulares como la CRBP (proteína celular fijadora de retinol) específica del retinol, la CRABP, específica del ácido retinoico, la CRALBP, específica del retinal, y la proteína fijadora de retinol interfotorreceptor (IRBP), a nivel ocular. Los niveles de estas proteínas en los tejidos están influenciados por la situación nutricional en vitamina A, ya que los genes que codifican dichas proteínas son inducidos por la vitamina A de la dieta.

Metabolismo. La vitamina A es ampliamente metabolizada en diversos lugares del organismo. Las principales reacciones metabólicas comprenden la esterificación, oxidación a C-15, oxidación a C-4, conjugación, fosforilación, isomerización y escisión de las cadenas.

Almacenamiento. El almacenamiento de esta vitamina se produce principalmente a nivel del hígado, aunque también se almacena en pequeñas cantidades en los pulmones, riñones y en la grasa corporal. La mayor parte del β -caroteno que se acumula lo hace en los adipocitos, lo cual hace que en los seres humanos las capas del tejido graso presenten una coloración amarillenta.

En las células parenquimatosas del hígado, los quilomicrones remanentes son degradados por enzimas lisosomales. El retinol

puede ser transferido desde estas células a las células estrelladas, donde es reesterificado, por la enzima microsomal lecitín: retinol acetil transferasa (LRAT), que también está presente en otros tejidos en los que el retinol sufre procesos metabólicos.

La velocidad con la que se produce el almacenamiento de la vitamina A depende del estado nutricional de la persona. Así, por ejemplo, cuando los niveles son adecuados, la vitamina ingerida en unas pocas horas es transferida a las células estrelladas. Sin embargo, en los casos de deficiencia en vitamina A, la vitamina tiende a liberarse al plasma y distribuirse por los tejidos, más que a almacenarse.

De este modo, el hígado es el principal depósito de la vitamina A. En él se encuentra el 50-80 % del total del organismo, aproximadamente un 90 % en las células estrelladas. La mayor parte de esta vitamina se encuentra esterificada en cadenas largas de retinol, y la forma predominante es el palmitato de retinol.

La cantidad de vitamina A tiende a incrementarse con la edad y dependiendo de la cantidad ingerida y absorbida a partir de la dieta. Este aumento en los tejidos, principalmente en el vascular, de vitamina A, puede formar parte de un proceso autorregulado por parte del organismo para contrarrestar los efectos oxidativos debidos al envejecimiento.

Se estima que los adultos sanos pueden almacenar suficiente vitamina A para cubrir las necesidades de 4 a 12 meses. No obstante, en los niños estas reservas son mucho menores, por lo que son más susceptibles de sufrir deficiencias. En cuanto a la vitamina A presente en la leche materna y en los fluidos, las concentraciones son mayores en el calostro que en la leche madura.

El almacenamiento de vitamina A en el hígado es importante debido a que muchos alimentos en la dieta tropical que contienen vitamina A y carotenoides están disponibles según la estación. Si estos alimentos se consumen en cantidades bastante grandes cuando hay disponibilidad (por lo general, en la estación húmeda), su depósito se puede acumular, lo que ayudará a la persona durante la estación seca, o por lo menos en parte de ella. La breve época en que hay cosechas de mango es una buena oportunidad para consumir esta fruta, con lo que se repone la vitamina A almacenada en el hígado.

Eliminación

En términos cuantitativos, de la vitamina A ingerida a partir de la dieta, un 10 % no es absorbida, un 20 % aparece en las heces vía biliar, un 17 % se excreta por la orina, el 36 % aparece como dióxido de carbono y el 50 % es almacenada principalmente en el hígado.

Fuentes alimentarias

La vitamina A se encuentra tan solo en productos animales; las principales fuentes son el hígado, que varía de acuerdo con el animal (res > cerdo > pollo), y las mayores concentraciones están en los hígados del pescado (que contienen también

vitamina D y ácidos grasos ω -3). Otras fuentes animales son los productos lácteos como mantequilla, leche o queso, los huevos y la carne. La leche materna contiene adecuadas concentraciones de retinol y β -caroteno, que le permite al lactante adecuadas ingestiones de vitamina A durante los primeros seis meses de vida, e incluso tener reservas hepáticas.

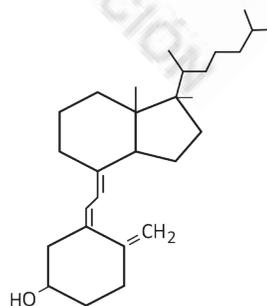
Sin embargo, la mayoría de las personas en los países en vías de desarrollo dependen principalmente de los vegetales para el suministro de vitamina A. Esta vitamina se encuentra en muchos productos vegetales y de colores rojo, naranja y amarillo. Las hojas de color verde oscuro, como las de amaranto, espinacas, las variedades amarillas de boniato o batata y yuca son fuentes mucho más ricas que las hojas de color más pálido, como las de lechuga y repollo. Tienen mayor contenido la zanahoria, el mango, la frutabomba o papaya, la calabaza y la acelga. El maíz amarillo es el único cereal que contiene carotenoides.

En África occidental, se obtiene gran cantidad de carotenoides del aceite de palma roja, que se utiliza en la cocina.

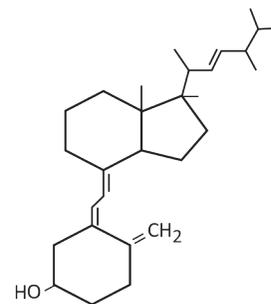
Los carotenoides y la vitamina A resisten temperaturas de cocción bastante bien. Sin embargo, una considerable cantidad de carotenoides se pierde cuando las hojas verdes y otros alimentos se secan al sol.

Vitamina D

La vitamina D se asocia con la prevención del raquitismo y su homólogo en el adulto, la osteomalacia. Durante muchos años se sospechó que el raquitismo se debía a carencias nutricionales, y en ciertas partes del mundo se utilizó aceite de hígado de bacalao para su tratamiento. En 1919, Sir Edward Mellanby señaló que la enfermedad era de origen nutricional y que respondía a la vitamina D presente en el aceite de hígado de bacalao. Más adelante se demostró que la acción de la luz solar en la piel producía la vitamina D utilizada por los seres humanos (colecalfiferol). Su estructura es la siguiente:



Vitamina D₃ o colecalfiferol



Vitamina D₂ o Ergocalciferol

Propiedades

Actualmente se considera que la vitamina D es una vitamina y una hormona. Es un compuesto orgánico que actúa como micronutriente, y su ingestión es necesaria para la mayoría de las

poblaciones urbanas; de aquí que se considere una vitamina. De hecho, como la vitamina D no es muy abundante en la dieta, es adicionada a distintos alimentos en varios países, y su deficiencia es frecuente en invierno en países en los que los periodos de tiempo sin sol son largos.

A pesar de esto, la suplementación con vitamina D es innecesaria en individuos que son capaces de completar sus requerimientos mediante la activación por irradiación de la luz solar del 7-deshidrocolesterol, metabolito del colesterol que se produce en el hígado y se deposita en la piel. La vitamina D producida en la piel por irradiación es a continuación metabolizada sucesivamente en el hígado y el riñón, y produce las formas activas que actúan sobre distintos órganos diana.

Las vitaminas D pertenecen al grupo de los lípidos esteroideos. Las formas activas son dos: colecalfiferol o vitamina D_3 y el ergocalciferol o vitamina D_2 .

El colecalfiferol se produce por la acción de la luz solar sobre el 7-deshidrocolesterol presente en la piel, y es la forma natural, que tiene exactamente la misma función que la vitamina D consumida en los alimentos. En los alimentos la vitamina D solo se absorbe en el intestino en presencia de la bilis.

La sustancia activa del colecalfiferol es el 1,25 dihidrocolecalciferol, la cual presenta acción hormonal. El ergocalciferol se produce al irradiar artificialmente el ergosterol presente en las levaduras y los hongos.

La acción bioquímica de la vitamina D está relacionada con la absorción adecuada del calcio y el fósforo. Esta hormona promueve la absorción del calcio en el intestino delgado mediante la inducción de la síntesis de una proteína transportadora, promueve también la absorción de fosfato e interviene en su movilización del hueso hacia la circulación. Participa también en la contracción muscular y la conducción nerviosa.

Además de las acciones clásicas de la vitamina D sobre la absorción y el uso del calcio y el fosfato, se ha descrito que esta vitamina es capaz de participar en la proliferación y a la diferenciación celular y que tiene efectos sobre la respuesta inmunitaria y del sistema nervioso. Es inestable al aire y la luz solar y relativamente estable al calor (hasta 150 °C).

Absorción

La vitamina D ingerida en la dieta es generalmente absorbida con las grasas en el duodeno y el íleon. La presencia de ácidos biliares es necesaria para que se produzcan las correspondientes micelas. Como consecuencia, la inhibición de la absorción de grasas da lugar a una disminución en la absorción de vitamina D. Además, en pacientes con pancreatitis crónica, enfermedad celíaca u obstrucción biliar también se produce malabsorción de la vitamina D.

Una vez absorbida por la mucosa intestinal, la vitamina D se incorpora a los quilomicrones y es exportada por vía linfática al hígado. La captación de la vitamina D en el hígado se realiza por una proteína específica denominada DBP (*D-binding protein*: proteína de unión o fijadora de vitamina D), que es sintetizada en el propio

hígado. Esta proteína es una α -globulina que actúa también como transportadora en la sangre de la vitamina D y de todos sus metabolitos; aunque solo la 25-hidroxivitamina D_3 [25(OH) vitamina D_3], el calcitriol y el 24-R-calcitriol son activos- a los que la DBP se une con distinta afinidad. Se puede considerar que, además de proporcionar un sistema de transporte para la vitamina D, la DBP constituye su lugar principal de almacenamiento (principalmente en forma 25(OH) vitamina D_3).

La vitamina D puede ser también transportada en lipoproteínas plasmáticas. De hecho, el transporte en lipoproteínas o unido a la DBP depende de su origen: la vitamina D de origen endógeno se transporta unida a DBP, mientras que la de origen exógeno se transporta en quilomicrones y lipoproteínas.

El medio de transporte determina entre otras cosas la velocidad con que la vitamina D es suministrada al hígado y más rápida es su captación cuando está unida a lipoproteínas.

Metabolismo hepático y renal de la vitamina D

La vitamina D_3 que se concentra en el hígado es rápidamente hidroxilada en el carbono 25 por la enzima vitamina D_3 25-hidroxilasa para obtener la 25(OH) vitamina D_3 . Esta reacción de hidroxilación se produce sobre el calciferol (vitamina D_3) y sobre el ergocalciferol (vitamina D_2). Una vez sintetizada, la 25(OH) vitamina D_3 es enviada a la circulación sistémica, donde es la forma predominante de vitamina D_3 .

La 25(OH) vitamina D_3 carece de actividad biológica, y ha de ser transportada al riñón, donde es nuevamente hidroxilada, para obtener los metabolitos activos: el calcitriol [$1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D_3] y el 24-R-calcitriol [$24\text{R},25(\text{OH})_2$ vitamina D_3].

Además de este destino metabólico, la 25(OH) vitamina D_3 puede dar lugar a derivados más oxidados que son inactivos, o bien puede ser excretada por vía biliar, sufriendo un ciclo enterohepático. La hidroxilación en riñón de la 25(OH) vitamina D_3 es llevada a cabo por dos enzimas, la 25(OH) vitamina D_3 1α -hidroxilasa y la vitamina D_3 24-hidroxilasa, que se encuentran localizadas principalmente en las células del túbulo contorneado proximal.

El calcitriol es producido principalmente por el riñón y, durante el embarazo, la placenta también secreta cantidades significativas de este metabolito. El exceso de vitamina D_3 se almacena en el tejido adiposo, al que llega transportada por la DBP, aunque, el mayor depósito corporal de la vitamina D es el plasma.

Inactivación y excreción de la vitamina D

La bilis es la principal vía de excreción de metabolitos de la vitamina D, aunque una cantidad muy pequeña puede ser excretada por la orina (menos del 5 %). En la bilis solo un 2-3 % de la vitamina D está en forma de colecalfiferol, 25(OH) vitamina D_3 o calcitriol, son predominantes una serie de metabolitos hidroxilados y polares, y sus conjugados con ácido glucurónico.

En la mayoría de los tejidos, la principal vía de inactivación del calcitriol se inicia con su 24-hidroxilación para después ser transformado mediante diversas oxidaciones, y en algunos casos en conjugación con glucurónico, en compuestos más polares.

Control de la síntesis y degradación de vitamina D

Aunque el riñón produce las dos formas activas dihidroxiladas de la vitamina D₃ (calcitriol y 24-R-calcitriol), el calcitriol es el metabolito más activo; por tanto, su concentración circulante está muy controlada. La enzima clave en la regulación es la 25(OH) vitamina D₃ 1 α -hidroxilasa.

La predominancia en la síntesis de una forma u otra de vitamina D₃ viene determinada por los niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH) y por el estado corporal de vitamina D. Así, cuando existe deficiencia de vitamina D o los niveles de calcio son bajos, se produce un incremento de la PTH.

Por el contrario, cuando el estado de vitamina D es adecuado, los niveles de PTH son bajos y los de calcitriol altos, por lo que se produce una retroalimentación negativa de este metabolito sobre la 25(OH) vitamina D₃ 1 α -hidroxilasa, el cual reduce los niveles de calcitriol. Además, el calcitriol es capaz de inducir la vitamina D₃ 24-hidroxilasa, lo que produce un incremento del 24-R-calcitriol, así como una inactivación del calcitriol mediante su transformación metabólica en 1 α ,24R,25(OH)₃ vitamina D₃ (Fig. 19.5).

Fuentes alimentarias

La vitamina D se encuentra de modo natural solo en la grasa de ciertos productos animales como los aceites de hígado de peces, pescados grasos, pescados en conserva. La yema de huevos, carnes rojas, hígados, el queso, la leche y la mantequilla, son buenas fuentes en dietas normales. Los cereales, hortalizas y frutas no tienen vitamina D.

Almacenamiento

El organismo tiene una capacidad considerable para almacenar vitamina D en el tejido graso y en el hígado. En las mujeres embarazadas la reserva adecuada de vitamina D es importante, a fin de evitar la predisposición al raquitismo en los lactantes. La leche materna tiene bajo contenido.

Vitamina E (tocoferol)

Los tocoferoles son lípidos isoprenoides, derivados del 2 metil, 2-4',8', 12' trimetiltridecil-cromano, 6-ol. Todos los tocoferoles derivan del tocol, que consiste en un anillo central de cromanol al que se une una cadena lateral saturada de fitol. Constituyen un grupo de sustancias similares que difieren entre sí por la posición de los sustituyentes metílicos en la molécula, incluye cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles que difieren en el número y posición de los grupos metilo unidos al anillo central de cromanol (α , β , γ y δ tocoferol y tocotrienoles). De ellos el que mayor actividad y concentración tiene en el ser humano es el α tocoferol (Fig. 19.6).

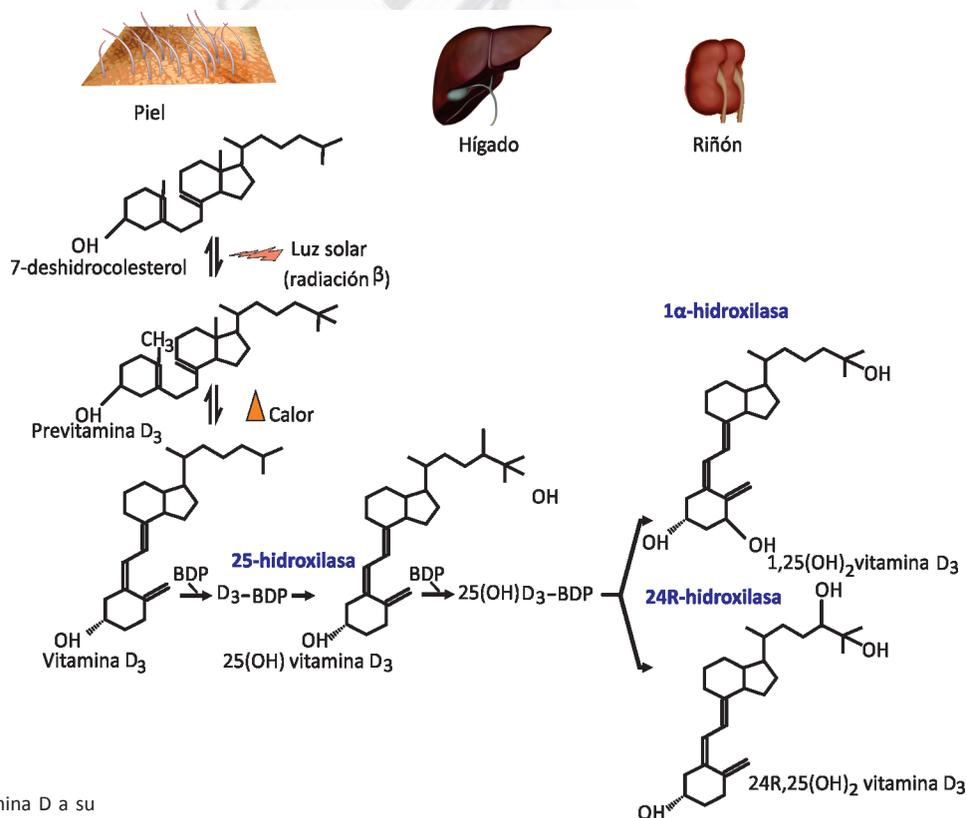


Fig. 19.5. Transformación de la vitamina D a su forma activa.

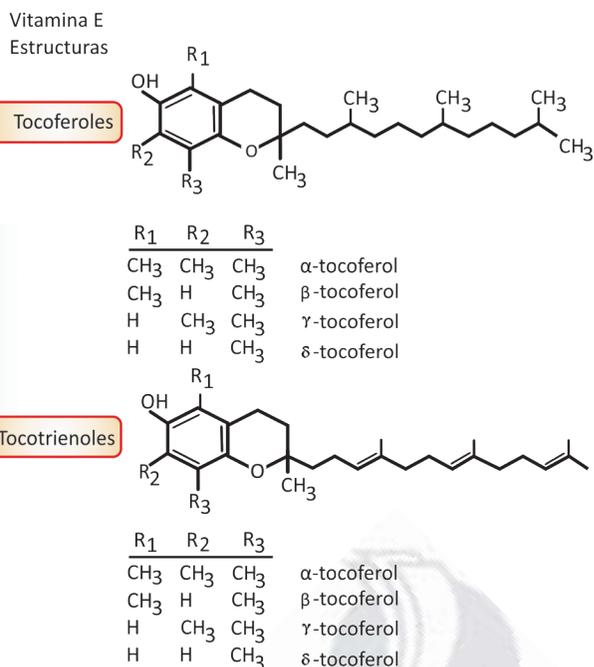


Fig. 19.6. Estructura química de los tocoferoles y tocotrienoles.

Esta vitamina tiene una marcada acción antioxidante de los ácidos grasos poliinsaturados y de otros compuestos como la vitamina A y D. La vitamina E interfiere con el metabolismo del ácido araquidónico e inhibe con ello la síntesis de prostaglandinas y, por consiguiente, la agregación plaquetaria. Estabiliza las membranas celulares, por lo que previene la hemólisis al proteger a los hemáties de la acción nociva de algunos agentes oxidantes. Participa en la transmisión de la información genética, en la fertilidad humana y en la diferenciación hística. Es neuroprotectora, anticancerígena y reduce los niveles de colesterol. Se ha asociado como factor protector de la aterosclerosis.

La vitamina E puede inhibir la actividad de la creatinina quinasa y xantina oxidasa, y puede contribuir a proteger varias enzimas de la membrana celular contra la oxidación.

De estas propiedades de la vitamina E se deriva su implicación en distintos procesos patológicos, tales como cataratas, cáncer, diabetes, alteraciones en la respuesta inmunológica, enfermedad de Alzheimer, fibroplasia retrolenticular en lactantes y anomalías funcionales y morfológicas del sistema neuromuscular.

Es sensible al calor, inestable cuando se expone al aire y a la luz, pero estable al tratamiento térmico en ausencia de oxígeno. Se destruye cuando ejerce su acción antioxidante.

Absorción y metabolismo

La vitamina E es absorbida en la porción media del intestino delgado en presencia de sales biliares y lipasa pancreática; la absorción depende de la capacidad del individuo para absorber la grasa. Se absorbe aproximadamente el 50 % de una ingesta diaria normal (5-15 mg/día). Por ser un compuesto con estructura lipídica, es transportada en las lipoproteínas plasmáticas y su distribución está en relación con la de los lípidos totales ingeridos

y circulantes. Después de su absorción intestinal es incorporada a los quilomicrones, los cuales son transportados por vía linfática a la circulación sistémica.

Mediante la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), parte de los tocoferoles transportados en los quilomicrones son captados por los tejidos extrahepáticos, y los remanentes de quilomicrones transportan el resto de los tocoferoles al hígado.

Mediante la acción de una proteína que transfiere el α-tocoferol, la mayor parte es incorporada a las lipoproteínas de muy baja densidad nacientes (VLDL). Por la acción de la LPL, la llegada de α-tocoferol a los tejidos tiene lugar mediante la captación de lipoproteínas por parte de estos, a través de los correspondientes receptores.

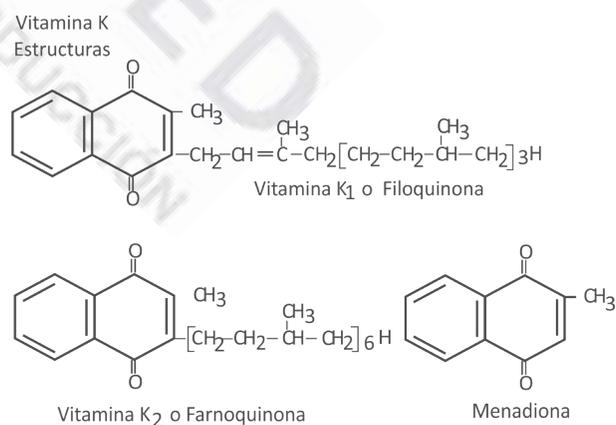
La vitamina E se almacena mayoritariamente en el tejido adiposo y en el hígado. El exceso de α-tocoferol más las otras formas de vitamina E son secretadas en la bilis y el resto por la orina.

Fuentes alimentarias

La vitamina E es liposoluble; los seres humanos la obtienen principalmente de aceites vegetales (girasol, soya, maíz, maní), germen de trigo, mantequilla, huevo entero, cereales integrales y frutos secos como nueces, almendras, maní, ajonjolí. La verdadera carencia es rara; aparece sobre todo asociada a condiciones graves de malabsorción de las grasas, en anemias genéticas (incluso en carencia de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa) y a veces, en lactantes de muy poco peso.

Vitamina K

Existen tres tipos de vitamina K: la filoquinona o vitamina K₁ (2 metil-3 fitil-1,4 naftoquinona), la farnoquinona o vitamina K₂ y la menadiona o vitamina K₃ que es sintética:



A la vitamina K se le llama "vitamina de la coagulación" porque se relaciona con la protrombina y la coagulación de la sangre. Debido a esto se suministra en muchos hospitales para prevenir y tratar la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Se conoce que la vitamina K es necesaria para que se realice la carboxilación de determinados residuos de glutámico en la molécula de protrombina, proceso que se requiere para su activación.

Los seres humanos obtienen algo de vitamina K de los alimentos y, además, una parte la sintetizan ciertas bacterias en el intestino. Los recién nacidos tienen un intestino libre de microorganismos, y, por lo tanto, no obtienen la vitamina K a partir de la síntesis bacteriana. Es inestable en medio ácido y en el refinado de los aceites. Estas vitaminas K son estables al calor, pero se degradan por efecto de la luz.

Absorción y metabolismo

Las vitaminas K liposolubles se absorben con la ayuda de las sales biliares. Las que proceden de la dieta lo hacen preferentemente en la parte alta del intestino por un proceso de transporte activo, mientras que la menaquinona sintetizada por la microbiota intestinal se absorbe a nivel del íleon y del colon por difusión simple. Una vez en los enterocitos, se incorporan a los quilomicrones y alcanzan el hígado con las partículas remanentes.

Los derivados hidrosolubles llegan al hígado por la circulación portal. Las vitaminas K son transportadas a los tejidos por las lipoproteínas (VLDL y LDL). A pesar de tratarse de una vitamina liposoluble, su almacenamiento corporal es escaso, algo mayor en el hígado.

Existen formas de degradación de las vitaminas K, que incluyen el acortamiento de la cadena lateral isoprenoide y la glucuronación. La eliminación se realiza fundamentalmente por vía biliar, pero también aparecen metabolitos en la orina.

Fuentes alimentarias

Sus fuentes animales son la leche, el hígado (especialmente el de cerdo) y la filoquinona se obtiene de los vegetales verde oscuro, chícharos, judías verdes, aceites de soya, colza y oliva.

Orientaciones para disminuir la pérdida de vitaminas en los alimentos

A continuación se ofrecen algunas orientaciones para disminuir la pérdida de vitaminas en los alimentos:

1. No exponerlos al sol.
2. Almacenarlos solo por breve tiempo.
3. Si se almacenan, la temperatura debe mantenerse entre 4-6 °C.
4. No mantener los vegetales limpios en agua, sino en paños húmedos o papel dentro del refrigerador.
5. Guardar en congelación los vegetales que no van a ser consumidos en corto plazo.
6. No descongelarlos, sino ponerlos directamente en el agua de cocción.
7. No picar excesivamente los vegetales antes de ser cocinados para evitar la oxidación.
8. De los métodos de cocción, preferir el cocinado a vapor o con muy poca agua. La freidura es el método que más destruye las vitaminas.

9. Mantener los recipientes tapados durante la cocción.
10. Evitar remover los alimentos mientras se están cocinando, hacerlo solo en caso necesario y con utensilios de madera.
11. Utilizar en las sopas y los caldos las aguas de cocción de los vegetales.
12. Evitar el mantenimiento por largo tiempo de los vegetales ya cocinados en las aguas de cocción, baños de María o en termos.
13. Reducir al mínimo necesario los tiempos de cocción.
14. Elaborar los jugos de frutas y vegetales inmediatamente antes de consumirlos.
15. Si los jugos deben almacenarse, hacerlo solo durante un corto tiempo en recipientes no metálicos con tapa.
16. Colocar los vegetales y las viandas en el agua ya hirviendo, para inactivar las enzimas que destruyen la vitamina C. Entre 70-100 °C se presenta poca pérdida de esta vitamina.
17. Finalizar la cocción de los alimentos poco antes de su ingestión para disminuir las pérdidas.
18. Cortar el tomate para ensaladas en secciones longitudinales para evitar pérdidas del jugo, en el que se encuentran cantidades importantes de vitaminas y minerales.
19. Preparar las ensaladas crudas inmediatamente antes de consumir. Adicionar rápidamente jugo de limón, naranja agria o dulce. El medio ácido protege la vitamina C.
20. Adicionar perejil picado, cebollinos, pimientos, col, entre otros, a las sopas o caldos después de terminados, con vistas a elevar su valor nutritivo.

Resumen

Las vitaminas constituyen un grupo de sustancias químicamente heterogéneas cuyas funciones son también muy diversas. En este grupo se incluyen ocho sustancias del denominado complejo B, la vitamina C o ácido ascórbico, y las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Las vitaminas tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina y biotina constituyen un grupo de vitaminas que se caracterizan fundamentalmente porque actúan como coenzimas en el metabolismo intermediario. Todas ellas son hidrosolubles, están ampliamente distribuidas en los alimentos y no se almacenan de forma especial en el organismo.

Tanto para el ácido fólico como la vitamina B₁₂ tienen funciones coenzimáticas que están implicadas especialmente y de manera directa en los fenómenos proliferativos.

La vitamina A pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles y se encuentra fundamentalmente en los tejidos grasos de los animales en forma de retinoides, y en las plantas muy pigmentadas en forma de carotenoides. La vitamina A tiene un importante papel en el crecimiento, metabolismo óseo, desarrollo dentario, reproducción, embriogénesis, hematopoyesis, comunicación intercelular, protección frente al cáncer y enfermedades cardiovasculares, en parte, debido a las propiedades antioxidantes de los carotenoides no provitamina A (luteína, zeaxantina y licopeno), inmunidad y regulación de los depósitos de grasa corporal. A nivel

de las células epiteliales, el ácido retinoico es el compuesto más activo implicado en la diferenciación de las mismas.

Por su actividad antioxidante funcionan en conjunto la vitamina E y la vitamina C. El principal mecanismo de acción es retirando oxígeno reactivo, especialmente en forma de anión superóxido, radicales hidroxilo, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. Debe tenerse presente el efecto sinérgico entre estos compuestos y su posible acción prooxidantes que se produce a dosis altas y bajo condiciones determinadas.

Cada vez es mayor la incidencia de ciertas enfermedades como consecuencia de una ingesta inadecuada de nutrientes, y entre ellas se destacan las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la obesidad, el síndrome metabólico, etc. Estas cursan con generación de radicales libres que atacan tanto a proteínas y lípidos como al material genético de las células. Gracias a la presencia de antioxidantes se puede eliminar gran parte de estos radicales y reducir, por tanto, el estrés oxidativo celular.

Por sus características, actualmente se considera que la vitamina D es una vitamina y una hormona. Los metabolitos activos de la vitamina D son el calcitriol y el 24-R-calcitriol. Los órganos diana de la vitamina D están definidos por la presencia de tres receptores distintos a través de los cuales la vitamina D ejerce su acción. En general, la función del receptor nuclear está relacionada con la respuesta genómica a nivel transcripcional, mientras que los receptores de membrana median las llamadas respuestas biológicas rápidas (no transcripcionales) de la vitamina D, que implican la estimulación de cascadas de transducción de señal. La vitamina D₃ participa de manera activa en la regulación de la homeostasis mineral, concretamente en el mantenimiento de la concentración circulante de calcio. Así, los metabolitos activos de la vitamina D incrementan la absorción intestinal de calcio a la vez que disminuyen su excreción renal. Además, actúan sobre el hueso estimulando la movilización del calcio óseo (resorción ósea). Se ha descrito que esta vitamina induce la diferenciación celular y la apoptosis, mientras que es capaz de inhibir la proliferación

celular. Por otra parte, la vitamina D es capaz de actuar sobre el sistema inmunitario, el sistema nervioso o el sistema renina-angiotensina. Se ha relacionado la presencia de niveles bajos de vitamina D con la mayor incidencia de enfermedades como el cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, la hipertensión o la artritis reumatoide.

Las dos vitaminas liposolubles (A y D) y las seis vitaminas solubles en agua (tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B₁₂, folatos y vitamina C) son las vitaminas que quizá presentan más carencia y son de importancia en la salud pública de los países en vías de desarrollo.

Existen tres tipos de vitamina K: la filoquinona o vitamina K₁ (2 metil-3 fitil-1,4 naftoquinona), la farnoquinona o vitamina K₂ y la menadiona o vitamina K₃ que es sintética. A la vitamina K se la llama vitamina de la coagulación porque se relaciona con la protrombina y la coagulación de la sangre. Es también otra vitamina liposoluble, pero a pesar de esto su almacenamiento es escaso, a diferencia de las vitaminas A, E y D.

Ejercicios

1. Diga cuál es la definición de vitamina.
2. ¿Cómo se clasifican las vitaminas? ¿Cuáles están incluidas en cada grupo?
3. Mencione las fuentes alimentarias principales de:
 - a) Vitamina C.
 - b) Tiamina.
 - c) Riboflavina.
 - d) Retinol y carotenoides.
 - e) Vitamina D.
4. Mencione las alteraciones bioquímicas provocadas por la deficiencia de ácido fólico y cobalamina.
5. Exponga las bases moleculares de la función de la vitamina A.
6. Exponga las bases moleculares de la función de la vitamina D.
7. ¿Qué aconsejaría usted a un paciente para evitar la pérdida de vitaminas en los alimentos?



Capítulo 20

Los minerales en la dieta humana

Los minerales se requieren en cantidades menores que los nutrientes utilizados con fines energéticos (carbohidratos, proteínas y grasas), pero a diferencia de las vitaminas su naturaleza es inorgánica.

Aproximadamente, de 90 elementos minerales que se encuentran de forma natural en la naturaleza, 22 parecen ser esenciales para el ser humano. Los minerales se requieren en cantidades relativamente pequeñas y para funciones muy especializadas.

El sodio, el potasio y el cloro están presentes como sales en los líquidos corporales, donde tienen la función fisiológica de mantener la presión osmótica. Los minerales forman parte de la estructura de muchos tejidos. Por ejemplo, el calcio y el fósforo en los huesos se combinan para conformar el esqueleto y mantener firme a la totalidad del cuerpo. Los minerales se encuentran en los ácidos y álcalis corporales; por ejemplo, el cloro está en el ácido clorhídrico del estómago. Son también constituyentes esenciales de ciertas hormonas, por ejemplo, el yodo en la tiroxina que produce la glándula tiroides.

Los principales minerales en el organismo son: calcio (Ca), fósforo (P), potasio (K), sodio (Na), cloro (Cl), azufre (S), magnesio (Mg), manganeso (Mn), hierro (Fe), yodo (I), flúor (F), cinc (Zn), cobalto (Co) y selenio (Se). El fósforo se encuentra tan ampliamente en las plantas, que una carencia de este elemento quizá no se presente en ninguna dieta. El potasio, el sodio y el cloro se absorben con facilidad y fisiológicamente son más importantes que el fósforo. Los seres humanos consumen azufre sobre todo en forma de aminoácidos que lo contienen; por lo tanto, una carencia de azufre se relaciona con carencia de proteína. No se considera común la carencia de cobre (Cu), manganeso y magnesio. Los minerales de mayor importancia en la nutrición humana son: calcio, hierro, yodo, flúor y cinc.

Los considerados como macroelementos (Ca, P, Mg, Na, K, Cl y S) se necesitan en cantidades diarias de más de 100 mg en el adulto. El depósito de Ca, P, Mg y F en la hidroxiapatita es esencial para la formación de hueso. Asimismo, el calcio es considerado un importante segundo mensajero en la comunicación celular. El Na, el K y el Cl, así como el Ca, el Mg, el sulfato y el fosfato, son electrolitos importantes implicados en el equilibrio iónico y osmótico y en los gradientes eléctricos.

Los microelementos u oligoelementos pueden clasificarse en dos grupos: los elementos traza, que se necesitan en cantidades que oscilan entre 1-100 mg/día y los elementos ultratrazas, cuya ingesta diaria es inferior a 1 mg. Los elementos traza incluyen hierro, cinc, manganeso, cobre y flúor, y los elementos ultratrazas selenio, molibdeno (Mo), yodo, cromo (Cr), boro (B) y cobalto (Co).

Actualmente, se consideran oligoelementos o elementos traza aquellos que desempeñan un papel fisiológico fundamental o presentan toxicidad potencial cuando se encuentran en cantidades inferiores a 250 µg/g en los tejidos corporales, en los alimentos o en el agua para beber. No todos los elementos traza tienen la misma importancia en términos de salud pública. Para ciertos elementos como el cinc y el cobre, el selenio, el cromo, el molibdeno y el yodo, se conocen tanto los efectos de la deficiencia como de la sobreexposición. Para otros, como el manganeso, se sabe que desempeña varias funciones biológicas como cofactor enzimático; sin embargo, tanto las ingestas bajas como las elevadas no causan problemas sustanciales ni en la población infantil ni en la adulta.

Muchos de los oligoelementos se encuentran asociados a enzimas y a otras proteínas en las cuales estos metales actúan como elementos estructurales o catalíticos. Ejemplos de estas asociaciones se dan con el cinc, que contribuye al mantenimiento de la estructura terciaria de varias enzimas y factores de transcripción génica, con el hierro en el mantenimiento de la estructura de la mioglobina, de la hemoglobina y de varios citocromos, con el cobre en el mantenimiento de la estructura de citocromos y de la superóxido dismutasa y con el selenio como elemento catalítico del glutatión peroxidasa.

Algunos minerales se necesitan para la síntesis de compuestos especializados, como el yodo para las hormonas tiroideas, el selenio para la selenocisteína en la síntesis de las selenoproteínas y el molibdeno para la síntesis de un cofactor orgánico necesario en varias enzimas de los mamíferos.

Existen ciertas evidencias, obtenidas en estudios experimentales en animales, de que los metales arsénicos (As), níquel (Ni), vanadio (V) y silicio (Si) pueden ser necesarios para algunas funciones fisiológicas, aunque no se ha demostrado que sean esenciales para la especie humana.

Calcio

El cuerpo de un adulto medio contiene alrededor de 1250 g de calcio. Más del 99 % del calcio se encuentra en los huesos y en los dientes, donde se combina con fósforo como fosfato de calcio, que le brinda rigidez al organismo; el restante 1 % se encuentra disuelto en el líquido extracelular y en los tejidos blandos, donde regula importantes funciones metabólicas, como la función muscular, el estímulo nervioso, actividades enzimática y hormonal y el transporte del oxígeno. En los huesos forma parte de la matriz celular; el calcio se absorbe continuamente por los huesos y es devuelto al organismo. Los huesos, por lo tanto, sirven como reserva para suministrar este mineral.

Propiedades y funciones

Los huesos son tejidos vivos, que consisten sobre todo de una sustancia de colágeno y proteína mineralizada. En el ser vivo existe un recambio continuo de calcio. El hueso puede actuar como reservorio de calcio y cederlo si la concentración de este catión en la sangre disminuye por debajo del rango de normalidad (hipocalcemia). El hueso se elimina y se reabsorbe permanentemente en las personas de todas las edades.

Un sistema fisiológico complejo mantiene un adecuado nivel de calcio y fósforo. El control incluye hormonas de la glándula paratiroides, calcitonina y la forma activa de vitamina D (1,25 dihidroxi-colecalciferol) (Fig. 20.1).

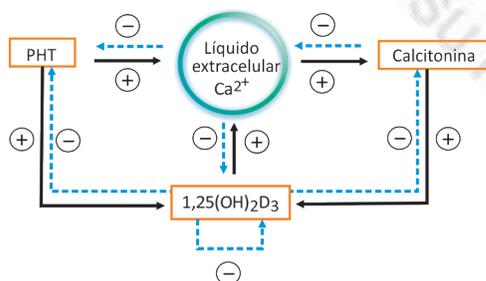


Fig. 20.1. Relación entre la concentración plasmática de calcio y las principales hormonas implicadas en el metabolismo óseo. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2da Edición.

En el hueso, el calcio está formando parte de dos tipos de depósitos. Un pequeño depósito de calcio intercambiable, de unos 10 g, de fácil y rápida movilización, y otro depósito de calcio más estable, muy poco intercambiable, que representa el 99 % del calcio óseo total. Por el contrario, el calcio total que forma parte de la estructura del diente no es intercambiable.

Pequeñas cantidades de calcio, pero de gran importancia, se encuentran presentes en los líquidos extracelulares, sobre todo en el plasma sanguíneo, así como en las diversas células corporales. En el líquido extracelular y el suero, el 50 % del calcio está ionizado y, por tanto, en la forma fisiológicamente activa, el 40 % se encuentra unido a proteínas plasmáticas (calcio no difusible),

en su mayoría a albúmina y globulinas, y el restante 10 % del calcio plasmático se encuentra formando complejos con aniones orgánicos e inorgánicos, sobre todo con citrato y fosfato (Fig. 20.2).

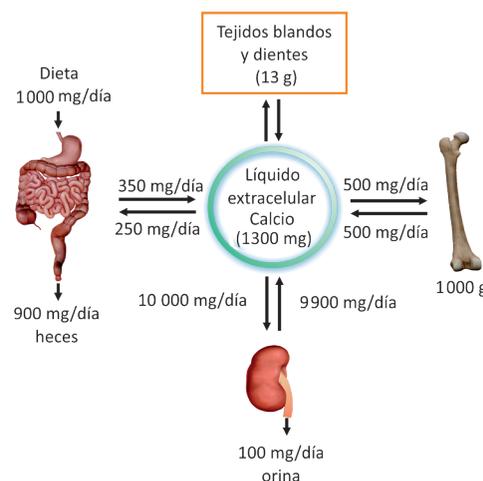


Fig. 20.2. Balance diario y localización del calcio en el adulto sano. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2da Edición.

La tetania, que se caracteriza por espasmos y algunas veces convulsiones, es el resultado de los bajos niveles de calcio ionizado en la sangre.

Este elemento mineral es esencial para la transmisión del impulso nervioso, la excitabilidad neuronal y la formación de neurotransmisores, para el adecuado funcionamiento del músculo cardíaco, el mantenimiento del tono del músculo esquelético y la contracción del músculo liso. También es necesario para los procesos de coagulación sanguínea, donde los iones de calcio inician la formación de un coágulo sanguíneo al estimular la liberación de tromboplastina por las plaquetas, y actúa como cofactor en la reacción de transformación de protrombina en trombina, lo que ayuda a la polimerización del fibrinógeno y a la formación de fibrina.

Asimismo, el calcio actúa como segundo mensajero y participa en la regulación de los mecanismos de transporte en las membranas celulares e intracelulares, en la secreción de jugos y hormonas, y en la liberación y activación de numerosas actividades enzimáticas intracelulares y extracelulares, en la mitosis y en la fecundación.

Absorción y utilización

La absorción de calcio es variable y, por lo general, bastante baja. Puede oscilar entre el 25-75 %, dependiendo de la edad del individuo, de la cantidad ingerida, de la presencia de diversos factores dietéticos que facilitan (lactosa, ciertos aminoácidos) o dificultan su absorción (oxalatos, fosfatos y fitatos), y de las concentraciones plasmáticas de distintas hormonas, como la vitamina D, que interviene facilitando su absorción por el intestino. Se relaciona con la absorción del fósforo y los otros minerales im-

portantes constituyentes de los huesos. La vitamina D es esencial para la absorción adecuada del calcio. Una persona con carencia de vitamina D absorbe muy poco calcio, aunque el consumo de calcio sea más que adecuado, y podría tener un equilibrio de calcio negativo.

Las personas que por costumbre consumen dietas de bajo contenido en calcio parecen absorberlo mejor que las que consumen dietas de contenido alto. El calcio que no se absorbe se excreta en la materia fecal y el exceso de calcio se excreta en la orina y el sudor. Además, la realización de ejercicio físico de forma regular estimula la absorción intestinal y el depósito de calcio en el hueso, mientras que el sedentarismo acelera la desmineralización de la masa ósea. Durante la infancia y la adolescencia, el balance de calcio es positivo, lo que permite el incremento del tejido óseo.

La excreción del calcio se lleva a cabo por la vía renal y el tracto gastrointestinal. El calcio fecal procede de la fracción no absorbida de la dieta (origen alimentario) y restos celulares de la mucosa, jugos digestivos y bilis (origen endógeno). Es recomendable que las concentraciones de fosfato y calcio en la dieta sean similares, pues el exceso de cualquiera de dichos elementos aumenta su excreción en las heces. La excreción urinaria de calcio se encuentra bajo control endocrino, está estimulada por los glucocorticoides, hormonas tiroideas y hormona del crecimiento, e inhibida por la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y los estrógenos.

Fuentes alimentarias

Todo el calcio en el organismo viene de los alimentos y del agua que se consume. Es especialmente necesario tener adecuadas cantidades de calcio durante el crecimiento, pues en esta etapa se desarrollan los huesos.

El feto en el útero de la madre tiene la mayoría de sus necesidades nutricionales satisfechas, pues en términos de nutrición, el niño que no ha nacido toma de la madre las cantidades que necesita. Si la dieta de la madre es pobre en calcio, ella saca un suministro extra de ese material de sus propios huesos.

Un niño alimentado completamente por lactancia materna obtendrá buena cantidad de calcio, en tanto que el volumen de leche sea suficiente. En contra de la creencia popular, el contenido de calcio de la leche humana varía más poco; 100 mL de leche materna, inclusive de una madre desnutrida con una alimentación muy baja en calcio, suministra, aproximadamente 30 mg de calcio.

La leche de vaca es una fuente muy rica de calcio, más rica que la leche humana. Mientras que 1 L de leche humana contiene 300 mg de calcio, 1 L de leche de vaca contiene 1200 mg. La diferencia se debe a que la vaca tiene que suministrar leche a su ternero que crece con más rapidez que un niño y necesita calcio extra para endurecer su esqueleto de rápido crecimiento. De modo semejante, la leche de casi todos los otros animales domésticos tiene un contenido de calcio mayor que la leche humana. Esto no significa, sin embargo, que un niño estaría mejor alimentado con leche de vaca que con leche materna. La leche de vaca proporciona más calcio (y proteína) que el calcio que necesita un ni-

ño. Un niño (o incluso un lactante) que toma grandes cantidades de leche de vaca, excreta cualquier exceso de calcio, por lo cual no aporta ningún beneficio ni aumenta el crecimiento del niño más allá de lo óptimo.

Los productos lácteos, como el queso y el yogurt son también fuentes ricas de calcio. Los pequeños peces de mar y de río, como las sardinas y arenques, suministran buenas cantidades de calcio, pues por lo general se comen enteros, con espinas. Aunque los cereales y las raíces son relativamente pobres de calcio, con frecuencia suministran la principal porción del mineral en las dietas tropicales gracias a las cantidades consumidas.

El contenido de calcio del agua potable varía de un lugar a otro. Las aguas duras casi siempre contienen niveles altos de calcio.

Fósforo

El fósforo (P) es el sexto mineral más abundante en el organismo (600-900 g), y representa el 0,8-1,1 % del peso total del cuerpo. De su contenido corporal total, el 80 % forma parte, junto con el calcio, de la estructura mineral del hueso y el diente; del resto, la mayoría se encuentra en los tejidos blandos y en baja proporción (1 %), disuelto en el líquido extracelular. Al igual que ocurre con el calcio, en una situación de hipofosfatemia, el fosfato es cedido por el hueso, que actúa como reservorio de este mineral, aunque la regulación de su concentración en el plasma es menos precisa que la del calcio.

En el organismo, la mayor parte del fósforo que no forma parte de huesos y dientes aparece en forma de sales inorgánicas ($\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$ y HPO_4^{-2}) y orgánicas. El fosfato inorgánico es más ionizable y difusible a través de las membranas que el orgánico. En el plasma se puede encontrar unido al calcio, el magnesio, el sodio y las proteínas. En los tejidos blandos, el fósforo forma parte de los fosfolípidos, los nucleótidos, los ácidos nucleicos, las enzimas, etc.

La bilis y el jugo pancreático, lo mismo que el jugo intestinal, contienen una considerable proporción de fósforo, y contribuyen a mantener el equilibrio entre la ingestión de fósforo y su excreción fecal.

Además de su función plástica el fosfato desempeña un papel importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo cual contribuye a la absorción intestinal de la glucosa mediante el proceso de fosforilación, donde el fosfato se combina con la glucosa. Estimula la reabsorción tubular renal de glucosa mediante el mismo proceso. Se une a los lípidos constituyendo los fosfolípidos, que forman parte estructural de todas las membranas celulares.

El fósforo es necesario para multitud de reacciones en las que se requiere energía. Es básico en la producción de moléculas energéticas como el ATP, fosfato de creatina y fosfoenolpirúvico. Forma parte del músculo e interviene en su metabolismo. Colabora en el transporte de los ácidos grasos, formando parte de los fosfolípidos plasmáticos.

Constituye parte de los ácidos nucleicos, ADN y ARN, y de varios fosfátidos que intervienen en numerosos procesos biológicos. Asimismo, se encuentra en el AMP cíclico, que actúa como un segundo mensajero intracelular, y en otros nucleótidos libres.

Este mineral contribuye al control del equilibrio ácido-base en la sangre, y forma parte del tampón fosfato, e igualmente es importante su papel amortiguador en el líquido intracelular, pero en especial en el líquido extracelular, en la luz de los túbulos renales, donde neutraliza los hidrogeniones excretados por la bomba renal de protones. Por otro lado, el fósforo forma parte del tejido nervioso, es indispensable para su adecuado funcionamiento, así como para el mantenimiento de la actividad intelectual y sexual.

Absorción, metabolismo y excreción

La absorción del fosfato está estrechamente ligada a la del calcio, aunque al parecer, este es absorbido de manera más eficiente que el calcio. Por término medio, se absorbe el 70 % del fosfato total presente en una dieta mixta. La vitamina D aumenta su absorción por el intestino delgado. Los fosfatos de sodio o de calcio, dicálcico o tricálcico, son poco asimilables o nada asimilables, circunstancia que puede agravarse al tomar una dieta rica en calcio o en cloruro de magnesio (Fig. 20.3).

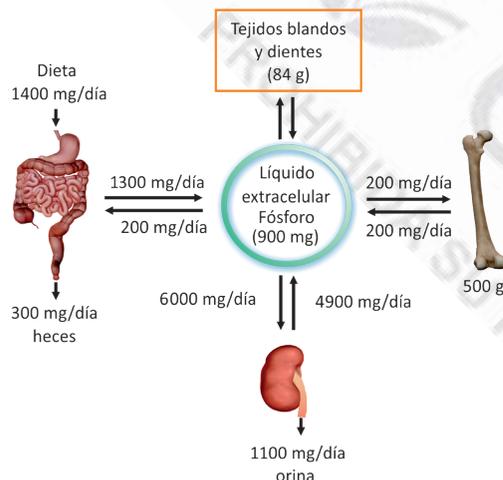


Fig. 20.3. Balance diario y localización del fósforo en el individuo adulto. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2da Edición.

Durante la infancia y la adolescencia, el balance de fósforo es positivo, al igual que para el calcio, lo que permite el incremento del tejido óseo. Como ya se ha indicado, ambos iones son indispensables para la formación, mantenimiento y mineralización del hueso.

Las dosis elevadas de vitamina D, el hipertiroidismo, la ACTH, los glucocorticoides y los preparados sintéticos de cortisona pueden ocasionar osteoporosis, porque destruyen la matriz orgánica y liberan fosfato desde el hueso. La vitamina D acelera la transferencia del fosfato orgánico de los tejidos blandos al fosfato inorgánico del tejido óseo.

La excreción del fosfato se produce por vía renal y por el tracto gastrointestinal. El riñón mantiene una relación entre el fósforo excretado y el fósforo presente en el plasma. La hormona parati-

roidea (PTH) moviliza el fosfato del hueso y aumenta su excreción por los túbulos renales. La vitamina D actúa en sentido contrario. Sin embargo, a dosis elevadas aumenta la pérdida de fosfato. La PTH bloquea la reabsorción del fosfato cuando este aumenta en relación con la concentración de calcio en la sangre.

La acidosis aumenta la excreción del fosfato diácido por los túbulos renales, mientras que la alcalosis induce la excreción tubular de fosfato monoácido. La excreción fecal de fosfato endógeno es estimulada por el aumento de la fosfatemia, que a su vez es ocasionado por la elevación de la concentración de la PTH.

Fuentes alimentarias

El fósforo se encuentra en casi todos los alimentos. Los cereales y los alimentos proteicos son ricos en este mineral.

Magnesio

El magnesio es el segundo catión del medio intracelular en abundancia y está considerado, al igual que el calcio y el fosfato, como un mineral mayoritario, y su contenido es de unos 25 g en el cuerpo del adulto. De este total, un 65-70 % está en los huesos, que también constituyen una reserva de magnesio, al igual que el músculo en forma tanto de fosfato como de carbonato. El resto se localiza en el interior de las células de los tejidos blandos, en una concentración de 15 mEq/L, donde participa en la utilización de la energía metabólica, y en menor proporción en el plasma (1,4-2,5 mg/mL), de este último, alrededor del 80 % está ionizado y es difusible, mientras que el resto está ligado a proteínas séricas.

Los músculos contienen más magnesio que calcio, al contrario que la sangre. Para que el magnesio penetre en las células es indispensable la presencia de la piridoxina (vitamina B₆). Con la edad, el contenido en magnesio del organismo tiende a disminuir.

Entre el magnesio y el calcio existen estrechas relaciones, pueden producirse tanto fenómenos de sinergismo como de antagonismo. En el hueso, el magnesio forma parte de la estructura mineral, junto con el calcio y el fosfato y, además, participa en los procesos de intercambio de estos minerales entre el hueso y otros tejidos. Regula la osificación y el equilibrio fosfocálcico. Es esencial para que el calcio se fije adecuadamente y no se deposite en forma de cálculos. Regula el nivel de calcio por acción indirecta sobre las glándulas paratiroides. Disminuye la solubilidad del fosfato cálcico y aumenta la solubilidad del carbonato cálcico.

En los tejidos blandos, el magnesio tiene múltiples funciones, muchas de ellas similares a las del calcio. Por ejemplo, participa en la contracción de los músculos, secreciones de glándulas y transmisión de los impulsos nerviosos. Además, las enzimas que liberan la energía metabólica almacenada como ATP precisan magnesio, al igual que las implicadas en el metabolismo de otras moléculas fosforiladas ricas en energía.

Es importante para una normal excitabilidad muscular, al igual que el calcio. Estimula la contracción de la fibra muscular lisa. Tiene acción sobre el sistema circulatorio y protectora contra

los infartos. Estimula la contractilidad cardiaca. Es un factor de crecimiento y un regenerador hístico que influye sobre el anabolismo. Además, el magnesio tiene acción estimuladora sobre el peristaltismo intestinal, aumenta la secreción biliar, tiene acción colagoga y forma parte de los jugos pancreáticos e intestinales.

El magnesio disminuye la excitabilidad del sistema nervioso central, fenómeno que se puede producir, por ejemplo, en la insuficiencia renal. Las acciones específicas del magnesio consisten en inhibir la liberación de la acetilcolina y contrarrestar el efecto oxidante de los iones de potasio en la placa motriz.

Este mineral participa en el metabolismo de los hidratos de carbono y activa las enzimas del proceso glucolítico y la oxidación de la glucosa en la fosforilación oxidativa, y también otras muchas enzimas como la fosfatasa alcalina, hexoquinasa, fructoquinasa, fosforilasas y fosfoglucomutasa. Interviene en el metabolismo de las proteínas donde actúa como cofactor de su síntesis en los ribosomas. La traducción de la secuencia de bases para la obtención de la secuencia de aminoácidos se encuentra bajo la dependencia de las concentraciones de magnesio y de calcio. También interviene en la transferencia de grupos metilo (transmetilación), y es cofactor en las reacciones de descarboxilación.

Por otro lado, disminuye la alcalinidad de la sangre y acidifica la orina. Tiene una participación fundamental en la actividad electrolítica de las células, en el equilibrio ácido-base y en los fenómenos de óxido-reducción. Desempeña un importante papel en la respiración celular y en los intercambios celulares.

El magnesio es un antiséptico interno y externo. Posee acción antiinflamatoria y antiinfecciosa. Estimula la fagocitosis y es indispensable para la acción de los anticuerpos. Mejora la resistencia al estrés por traumatismos e intervenciones quirúrgicas. Mejora el funcionamiento psíquico y la resistencia a la fatiga. La ansiedad, la hiperemotividad y el insomnio producen una descarga del magnesio intracelular. Tiene acción vagolítica.

Es importante tener en cuenta que el magnesio contribuye a la estabilización de la doble hélice de ADN neutralizando las cargas de los grupos fosfato de los nucleótidos que tienen tendencia a separarse. La selectividad de la replicación del ADN está ligada a la presencia de iones magnesio, que permiten incorporar en la secuencia únicamente desoxirribonucleótidos.

Este mineral también interviene en la transcripción del ADN y en la actividad del ARN polimerasa. La PTH actúa sobre el magnesio de forma semejante a como lo hace sobre el calcio.

Absorción, metabolismo y excreción

El magnesio de la dieta se absorbe por término medio en un 45 %, concretamente en el intestino delgado y, en cierta proporción, en el estómago. El restante 55 % es excretado en heces. El calcio y los factores que inhiben la absorción del calcio (fosfato, álcalis, exceso de grasa) también dificultan la del magnesio, mientras que la PTH incrementa su absorción.

La excreción de magnesio se lleva a cabo por vía fecal, urinaria y biliar. La excreción fecal es la más importante en el orden cuantitativo. A través de ella se elimina del 50-80 % del total excretado.

El riñón conserva eficientemente el magnesio, del que se eliminan tan solo unos 60-120 mg/día en la orina (Fig. 20.4).

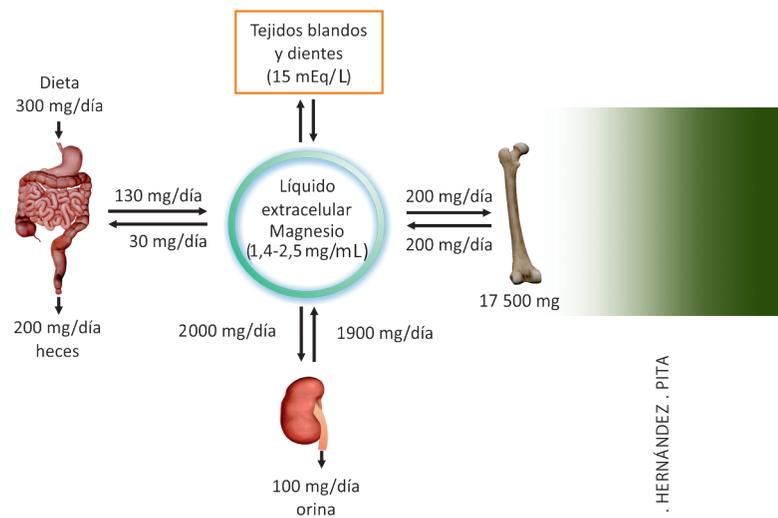


Fig. 20.4. Balance diario y localización del magnesio en el individuo adulto. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2da Edición.

Varios son los factores que regulan la excreción renal de magnesio: los adrenales, paratiroides, hipófisis y el equilibrio ácido-base (acidosis) facilitan la excreción tubular distal de iones de magnesio. La aldosterona aumenta la permeabilidad renal para este catión, al igual que lo hace con el potasio, para conservar el sodio.

Fuentes alimentarias

Los vegetales de hojas verdes, las nueces, las legumbres, y los granos no molinados son ricos en este mineral. Son fuente intermedia las carnes, la leche y la fécula.

Hierro

La carencia de hierro es una causa muy común de enfermedad en todas partes del mundo, desarrollado y en vías desarrollo. El hierro es el cuarto elemento, el segundo metal más abundante en la corteza terrestre y es un elemento traza esencial para el ser humano. El contenido promedio de hierro en un adulto sano es solo de 3-4 g, aunque esta cantidad relativamente pequeña es vital. La prevalencia de esta carencia es 3-4 veces más frecuente en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados. Los grupos más afectados son los lactantes, los niños, los adolescentes, las mujeres en edad reproductiva y las embarazadas. En las regiones en desarrollo, la deficiencia de hierro habitualmente coexiste con otras afecciones, como desnutrición energético-proteica, deficiencias de otros micronutrientes, en especial vitamina A, e infecciones. En áreas tropicales a menudo se asocia a infestaciones parasitarias y a hemoglobinopatías. Por el contrario, en los países desarrollados, la deficiencia de hierro es usualmente un problema nutricional único.

Las causas del déficit de hierro son:

- a) Absorción inadecuada:
- Escasa biodisponibilidad.
 - Tratamiento antiácido o pH gástrico elevado.
 - Exceso de salvado, taninos, fitatos o almidones en la dieta.
 - Absorción competitiva con otros metales (p.ej.: cobre o plomo).
 - Pérdida o disfunción de enterocitos absortivos.
 - Resección intestinal.
 - Celiacía.
 - Enfermedad intestinal inflamatoria.
 - Defecto intrínseco de los enterocitos.
- b) Incremento de las pérdidas:
- Sangrado genitourinario:
 - Menorragia.
 - Cáncer.
 - Infección crónica.
 - Sangrado pulmonar:
 - Hemosiderosis pulmonar.
 - Infecciones.
 - Sangrado gastrointestinal:
 - Epistaxis.
 - Várices esofágicas.
 - Gastritis.
 - Úlcera.
 - Tumores.
 - Divertículos de Meckel.
 - Parasitosis.
 - Enteropatía por leche de vaca en el lactante.
 - Enfermedad intestinal inflamatoria.
 - Diverticulosis.
 - Hemorroides.
 - Otros tipos de sangrado:
 - Traumatismos.
 - Flebotomía excesiva.
 - Malformaciones vasculares mayores.

Propiedades y funciones

El hierro, a pesar de encontrarse en cantidades mínimas en el organismo, participa en numerosos procesos biológicos indispensables para la vida, como el transporte y almacenamiento del oxígeno, la fosforilación oxidativa, el metabolismo de neurotransmisores y la síntesis de ADN y ARN. Este elemento presenta tres estados de oxidación: Fe^0 (hierro metálico), Fe^{+2} (ferroso) y Fe^{+3} (férrico). Tiene la capacidad de aceptar y donar electrones fácilmente, transformándose entre las formas férricas y ferrosas. Estos estados redox le permiten ser cofactor de enzimas, pero también le proporcionan características tóxicas cuando se encuentra en exceso. El hierro libre puede generar radicales libres a través de la reacción de Fenton, los que dañan componentes biológicos esenciales, como lípidos, proteínas y ADN.

En esta reacción de Fenton hay una generación del radical hidroxil catalizada por metales de transición como el Fe^{+2} en presencia de peróxidos y reductores véase la figura 20.5:



Fig. 20.5. Reacción de Fenton.

Compartimentos del hierro corporal

El hierro en el organismo va ligado a proteínas, puesto que en estado libre es tóxico y se distribuye en tres compartimentos:

- Funcional: hierro con función enzimática y metabólica, su mayor representante es la hemoglobina.
- Circulante: asociado al transporte del hierro y representado por la transferrina.
- De depósito: relacionado con el almacenamiento del hierro y representado por la ferritina y la hemosiderina.

Hierro funcional. Es el grupo cuantitativamente más importante, ya que contiene alrededor de 2,5 g de hierro (más del 70 %). En este hay dos tipos de proteínas, las que tienen el grupo hemo y las proteínas no hemo. La síntesis del hemo tiene lugar en la mitocondria y en el citoplasma. El proceso se inicia y finaliza en la mitocondria, localización exclusiva de uno de sus precursores y lugar de inicio de la síntesis regulada por la concentración de hemo. La mayoría de los pasos intermedios tienen lugar en el citoplasma celular. La síntesis tiene lugar a partir de las porfirinas, que son tetrapirroles. El hemo es el producto de la unión del hierro ferroso a la protoporfirina IX. Las proteínas con grupo hemo contienen un núcleo de protoporfirina con hierro y son responsables del metabolismo oxidativo (hemoglobina, mioglobina y citocromos).

Hierro de transporte. La transferrina es la proteína de transporte del hierro, presente en el plasma y en el líquido extravascular, que alcanza una concentración global de 3-4 mg, lo que supone el 0,1-0,2 % del hierro corporal total. La apotransferrina (transferrina libre de hierro) es una α_1 globulina que puede ligar hasta dos átomos de hierro.

En el suero es posible demostrar la presencia tanto de apotransferrina y transferrina monoférrica como de transferrina diférrica. Capta hierro desde el intestino, sistema retículo endotelial o compartimento de reserva y lo lleva hasta el compartimento funcional (eritrocitos y el resto de las células) o el de reserva.

La introducción del hierro al interior de la célula ocurre gracias a la unión de la transferrina a un receptor específico situado en la superficie de la membrana celular.

Hierro de reserva o depósito. Supone cerca de un 20-25 % del hierro corporal y su magnitud puede variar ampliamente sin daño aparente del compartimento funcional, está constituido por la ferritina y hemosiderina, moléculas localizadas sobre todo en el hígado, el sistema retículo-endotelial y la médula ósea. El hierro se encuentra en forma de complejos férricos sal-proteína.

- Ferritina. Tiene un núcleo con hasta 4500 átomos de hierro y una cubierta proteica que lo rodea, formada por 24 subunidades polipeptídicas. Dado que su función es el depósito intracelular de hierro en forma no tóxica, el principal estímulo para su síntesis es la presencia de hierro en exceso en la célula. Una pequeña cantidad de ferritina circula en el plasma, y a partir

de su concentración se pueden evaluar los depósitos de hierro corporal.

En la ferritina el hierro es almacenado, de modo especial en el hígado (95 %), el bazo y la médula ósea. Cuando existe abundancia de hierro en el organismo la transferrina transporta el hierro hacia el hígado (60 %) y hacia el músculo y el sistema retículo-endotelial (40 % restante), donde se almacena en la ferritina. La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro en forma de Fe^{+3} no reactivo, lo que previene la formación de radicales libres.

- Hemosiderina. Es el *pool* de hierro estable, no movilizable y la forma de depósito cualitativamente más importante en individuos con exceso de hierro. El hierro es menos movilizable que la ferritina. Cuando se produce escasez de hierro se provoca una movilización desde los depósitos y la síntesis de los eritrocitos, con lo que se evita así la disminución anormal de la hemoglobina.

Un 20 % del hierro almacenado en el sistema retículo-endotelial está disponible para su utilización de 2-3 h, un 80 % es rápidamente reincorporado a la hemoglobina.

La mayor parte del hierro corporal está presente en los glóbulos rojos, sobre todo como componente de la hemoglobina. Cada una de las cuatro cadenas polipeptídicas de la hemoglobina (la globina) está unida a un grupo prostético llamado hemo, que es el que contiene el hierro. La estructura del hemo les proporciona el color rojo a los eritrocitos. El átomo de hierro se encuentra en estado de oxidación ferroso (Fe^{+2}) y puede formar 5 o 6 enlaces de coordinación en función de la unión del oxígeno a la hemoglobina (oxi-Hb, desoxi-Hb). La función biológica del hierro en la hemoglobina es el transporte de los pulmones a los tejidos (Fig. 20.6).

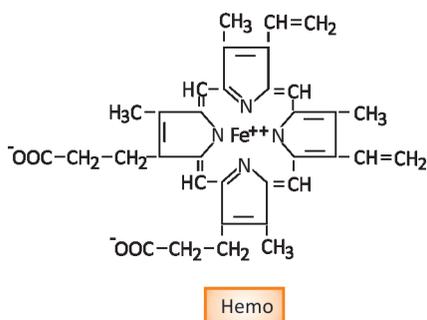


Fig. 20.6. Estructura del grupo hemo.

La mayor parte del resto del hierro que no forma parte de la hemoglobina se encuentra en la mioglobina, formada por una cadena alfa de globina y un grupo hemo. Esta macromolécula se localiza principalmente en los músculos, toma el oxígeno de la hemoglobina y cumple la función de almacenamiento y transporte de O_2 en el músculo esquelético y el cardiaco. Alrededor del 4-5 % del hierro total de un hombre se utiliza en la síntesis de mioglobina. Hay pequeñas cantidades unidas a la proteína transferrina en el plasma sanguíneo que participan en la movilización del hierro en el organismo y en las enzimas respiratorias (Fig. 20.7).

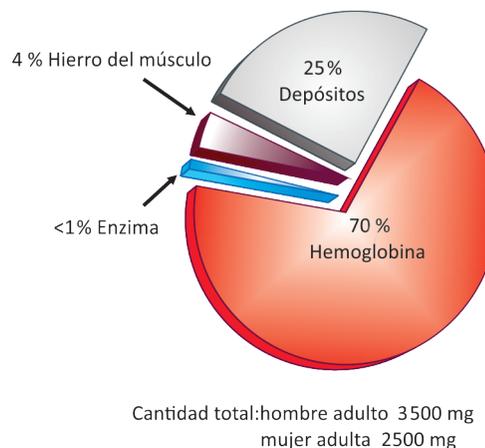


Fig. 20.7. Distribución del hierro en el organismo.

Los citocromos mitocondriales también son hemoproteínas, y que, a diferencia de la hemoglobina y mioglobina, que utiliza al hierro en estado reducido (Fe^{+2}), los citocromos alternan el hierro en estado oxidado (Fe^{+3}) al reducido, lo que les permite participar activamente en el transporte de electrones en la mitocondria.

A diferencia de algunos minerales, el hierro no tiene un sistema de excreción importante, y solo cantidades muy pequeñas aparecen en la orina y el sudor. Las pérdidas de hierro son restringidas, fijas y no reguladas y ocurren principalmente en el intestino delgado y grueso por descamación de la célula intestinal, una vez que esta ha alcanzado su madurez y llegado a la punta de la microvellosidad. En el organismo se conserva la mayoría del hierro, y cuando los eritrocitos envejecen el hierro se utiliza para la producción de nuevos eritrocitos. En circunstancias normales, solo se pierde del cuerpo más o menos 1 mg de hierro al día, por excreción en los intestinos, la orina, el sudor o a través de la pérdida de cabello o células epiteliales superficiales.

Debido a que el hierro se conserva, las necesidades nutricionales de las mujeres posmenopáusicas y los varones sanos son muy pequeñas. Las mujeres en edad fértil, sin embargo, deben reemplazar el hierro perdido durante la menstruación y el parto y deben satisfacer las necesidades adicionales del embarazo y la lactancia. Los niños tienen relativamente necesidades altas debido a su rápido crecimiento, que compromete aumentos no solo en el tamaño corporal sino, además, en el volumen sanguíneo.

Absorción y utilización

La homeostasis del hierro está regulada principalmente por la absorción intestinal, la que se produce preferentemente en las primeras porciones del intestino delgado, con la contribución del pH duodenal. Se considera a la absorción intestinal como el paso clave en la regulación de los niveles corporales de hierro. La evidencia indica que la demanda fisiológica regula, hasta cierto punto, la absorción. Las personas que tienen carencia de hierro, tienden a absorber hierro con más eficiencia y en mayores cantidades que las personas normales. La mayor parte del hierro entra al torrente circulatorio de manera directa y no a través del sistema linfático.

Es importante que la disponibilidad de hierro varía en los alimentos. La forma química de mayor biodisponibilidad es el hierro que se encuentra presente en los alimentos de origen animal (hierro ferroso, Fe^{2+}), fundamental el hierro hemínico proveniente de la carne roja, el pescado y el pollo (mioglobina) o de la sangre (hemoglobina). El hierro de los alimentos vegetales (no hemínico) como cereales, hortalizas, raíces y frutas (hierro férrico, Fe^{3+}) se absorbe pobremente porque se encuentra en forma de complejos férricos poco solubles. La absorción intestinal de hierro hemínico no compite con la del hierro no hemínico, lo cual puede revelar que se producen por vías diferentes.

El hierro no hemínico es la forma predominante de hierro en los alimentos y abarca el 80-90 % del hierro de una dieta estándar. Sin embargo, a pesar de que el hierro hemínico representa solo el 10-20 % del hierro presente en la dieta, es absorbido mucho más eficientemente que el hierro no hemínico y puede constituir más del 50 % del hierro absorbido. Por el contrario, solo el 1-10 % del hierro no hemínico es absorbido, debido a su baja biodisponibilidad, la que es fuertemente influida por otros factores de la dieta.

Durante la digestión, estos complejos de hierro son degradados por la pepsina y el ácido clorhídrico gástricos: el hierro liberado pasa a formar parte del *pool* común de hierro ionizado, queda así, por lo tanto, sometido a la interacción con factores intraluminales provenientes de la dieta o propios del intestino, que inhibirán o facilitarán su absorción. Varios factores pueden afectar la absorción de hierro, por ejemplo, los taninos, los fosfatos y los fitatos en los alimentos reducen la absorción de hierro. Entre los facilitadores de la absorción, el más eficiente es el ácido ascórbico, que es capaz de reducir el hierro férrico a ferroso, que es la forma más absorbible. También presentan efecto favorecedor la carne de res, el pescado, la presencia de proteína y/o aminoácidos como cisteína e histidina, algunos ácidos orgánicos (láctico, cítrico, málico, tartárico) y algunos azúcares. La secreción gástrica tiene un efecto positivo, al mantener el hierro en su forma reducida (ferrosa).

En la absorción de hierro también influyen factores no relacionados con el proceso de digestión, como son el estado de los depósitos de hierro, la velocidad de la eritropoyesis y la hipoxia. Existe una relación inversa entre el porcentaje de hierro absorbido y los depósitos de hierro; la velocidad de eritropoyesis o la cantidad de hierro ingerida y el porcentaje absorbido. El estado de los depósitos de hierro influye más fuerte sobre la absorción del hierro no hemínico que sobre la absorción del hierro hemínico.

Las personas sanas normalmente absorben solo de 5 al 10 % del hierro de sus alimentos, mientras que las personas con carencia de hierro pueden absorber el doble de esa cantidad. Por lo tanto, en una dieta que suministra 15 mg de hierro, una persona normal absorbería de 0,75 a 1,5 mg de hierro, pero la persona con carencia de hierro absorbería hasta 3 mg. La absorción de hierro casi siempre aumenta durante el crecimiento y el embarazo, después de una hemorragia y en otras condiciones en las que la demanda de hierro es mayor.

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales el hemo podría atravesar la membrana apical del enterocito, y el más plausible es la entrada por transporte activo, que es saturable y dependiente de la temperatura, indicativa de un transportador; y parte del hemo dietético podría ingresar a la célula por medio de endocitosis o un proceso pasivo de pinocitosis. Hasta ahora, el único transportador de hemo identificado con estas características es la proteína 1 transportadora de hemo (*heme carrier protein 1*, HCP-1), aislada en el ratón.

El Fe^{2+} liberado del grupo hemo por la hemo oxigenasa en el citoplasma, ingresa al *pool* de hierro intracelular, compite con el hierro no hemo, y comparte los mismos mecanismos de salida hacia la circulación a través del transportador de hierro regulado (*iron regulated transporter 1*, IREG-1) también denominado ferroportina.

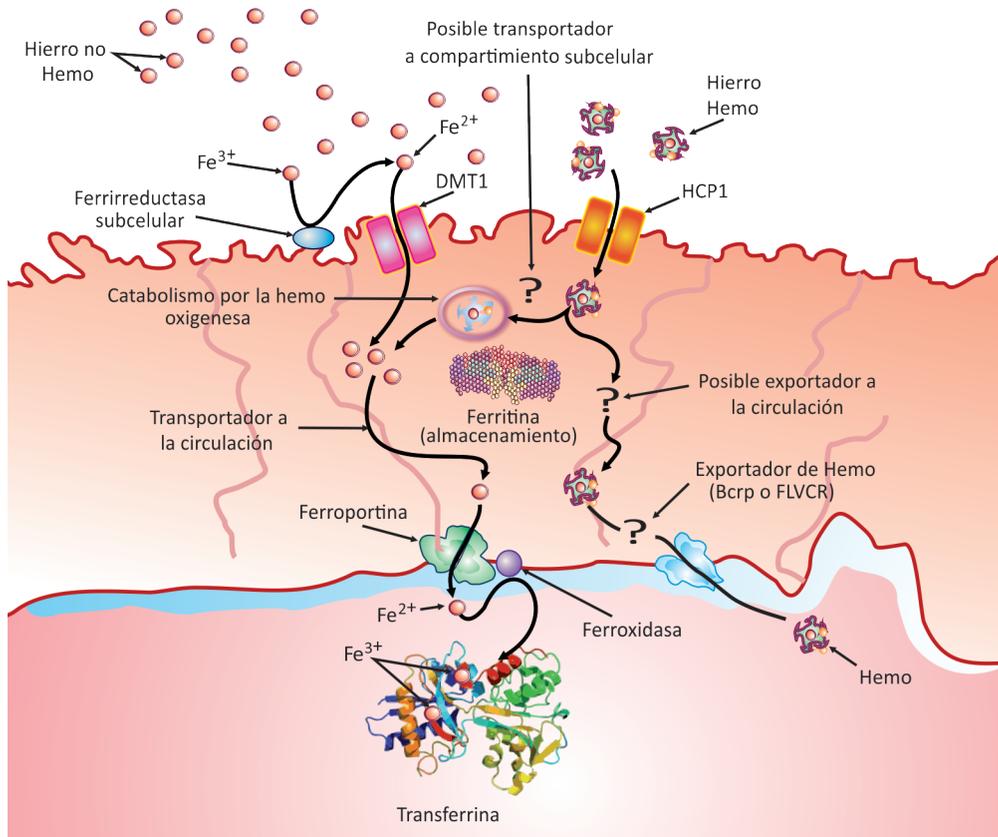
La absorción del hierro no hemo tiene una vía diferente. En la cripta intestinal, las células más jóvenes se ubican en el fondo de la cripta y presentan menor contenido de hierro y ferritina. Las células más envejecidas se localizan hacia la punta de la cripta, desde donde se descaman. De esta forma, al perder las células con mayor contenido de hierro, los enterocitos regulan el contenido de hierro almacenado en el epitelio intestinal.

La absorción intestinal de hierro no hemínico consiste en la entrada a través de la membrana apical de enterocitos, la translocación intracelular y la salida a través de la membrana basolateral. La mayor parte del hierro dietético que ingresa al tracto gastrointestinal se encuentra en la forma oxidada o férrica (Fe^{3+}) y debe ser reducida a la forma ferroso antes de ser absorbida. La reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} también es llevada a cabo por componentes de la dieta ya mencionados previamente (ácido ascórbico y aminoácidos). Los enterocitos duodenales poseen una actividad ferrireductasa, la que es llevada a cabo por la proteína de membrana apical DcytB (*duodenal cytochrome b*), la cual utiliza ascorbato como donante de electrones (Fig. 20.8).

Una vez que el hierro férrico es reducido por agentes reductores de la dieta o por la DcytB en la luz intestinal, puede ser incorporado a la membrana apical del enterocito a través del DMT-1, también conocido como transportador de cationes divalentes 1 (*divalent cation transporter 1*, DCT-1) o Nramp2 (*natural resistance-associated macrophage protein 2*), el cual transporta Fe^{2+} y otros metales divalentes.

La salida de hierro Fe^{2+} a través de la membrana basolateral se produce a través del exportador IREG-1, también llamado ferroportina 1 o proteína transportadora de metal 1 (*metal transporter protein 1*, MTP-1). En el duodeno está presente en los enterocitos maduros y ausente en las criptas. En el hígado se encuentra preferentemente en las células de Küpffer.

El Fe^{2+} debe ser oxidado a Fe^{3+} para poder unirse dos átomos reversiblemente a la transferrina. Esta conversión es catalizada por la ferroxidasa multicobre (hefestina o hefaestina), una proteína de unión a membrana, homóloga a la ferroxidasa plasmática (ceruloplasmina). Esta proteína se localiza en la membrana basolateral del enterocito, asociada al transportador IREG-1.



HCP1: Heme Carrier Protein 1

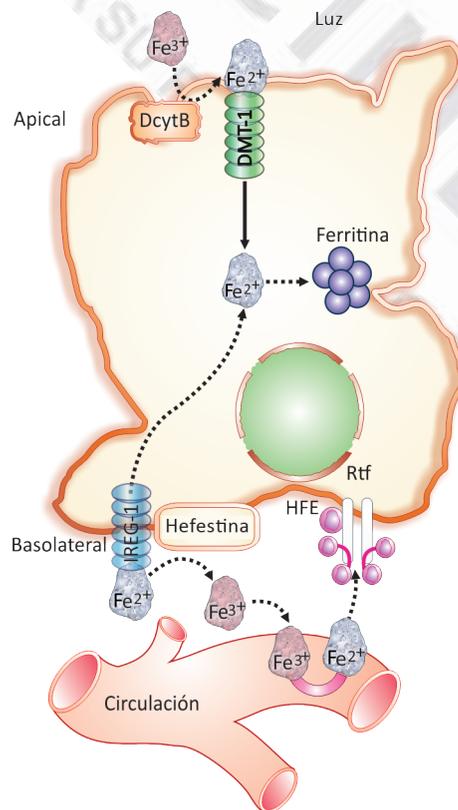


Fig. 20.8. Absorción de hierro hemínico y no hemínico en el enterocito. Enzimas que participan.

En función de las necesidades del organismo y/o de los depósitos, el hierro que ingresó a los enterocitos puede ser incorporado en la proteína de almacenaje ferritina, perderse por exfoliación de las células senescentes de las vellosidades intestinales o ser transportado hacia la circulación sanguínea.

En la mayoría de las células humanas se ha descrito que el mecanismo de incorporación de hierro es realizado a través de la endocitosis de transferrina vía receptores de transferrina (RTf). Sin embargo, las células del epitelio intestinal expresan RTf en su membrana basal y, por lo tanto, la captación apical de hierro es complementada con la captación realizada por el transportador de metales divalentes 1 (*divalent metal transporter 1*, DMT-1) en la membrana apical de las células del epitelio intestinal.

Se han identificado dos receptores para la transferrina: RTf-1 y RTf-2, los cuales presentan patrones de expresión distintos: mientras que RTf-1 es expresado en todas las células animales, a excepción de algunas células como los eritrocitos maduros, la expresión de RTf-2 está restringida principalmente a hepatocitos y células intestinales del duodeno. Una vez que la transferrina férrica se une a su receptor en la superficie celular y el complejo RTf-Tf es endocitado, el Fe^{+3} es liberado debido al pH ácido del endosoma y tras ser reducido a Fe^{+2} puede salir hacia el citosol a través de DMT-1 para formar parte del pool de hierro intracelular. La apo-Tf unida aún a su receptor regresa a la superficie celular y es liberada a la circulación para su reutilización. El receptor para transferrina es una glucoproteína transmembranaria conformando un homodímero.

La estructura del RTf presenta una región extracelular con tres dominios; un dominio de unión a proteasas, un dominio apical y un dominio helical; una región transmembrana y una región citoplasmática (extremo aminoterminal) (Fig. 20.9).

Uno de los mecanismos de regulación de la función del receptor para transferrina es el que confiere la proteína HFE. La proteína HFE es una glucoproteína transmembrana tipo 1, homóloga a la molécula de tipo I del complejo principal de la histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC), sin participar en funciones inmunitarias.

Algunas funciones de la proteína HFE, en condiciones normales, son participar en la captación del hierro celular, participar en la liberación del hierro intracelular disminuyendo la afinidad del receptor por la transferrina y anulando la endocitosis del receptor de transferrina. La proteína HFE interactúa directamente con el complejo RTf-Tf-Fe formando un complejo ternario (Fe-Tf, RTf, HFE). En condiciones normales, este complejo sufre endocitosis y, en el pH endosomal, el hierro se libera desde la transferrina; que se transforma en apo-transferrina unida al RTf, la cual se recicla en la superficie celular, donde el pH básico de la sangre induce a su disociación. Por otro lado, la molécula de HFE se disocia del RTf en el interior del endosoma, donde HFE induce cambios estructurales que facilitan la liberación del hierro del complejo Fe-Tf en pH ácido. Además, se ha demostrado que la proteína HFE disminuye la afinidad de la Fe-Tf por el RTf, como un mecanismo de regulación de la entrada de hierro a la célula (Fig. 20.10).

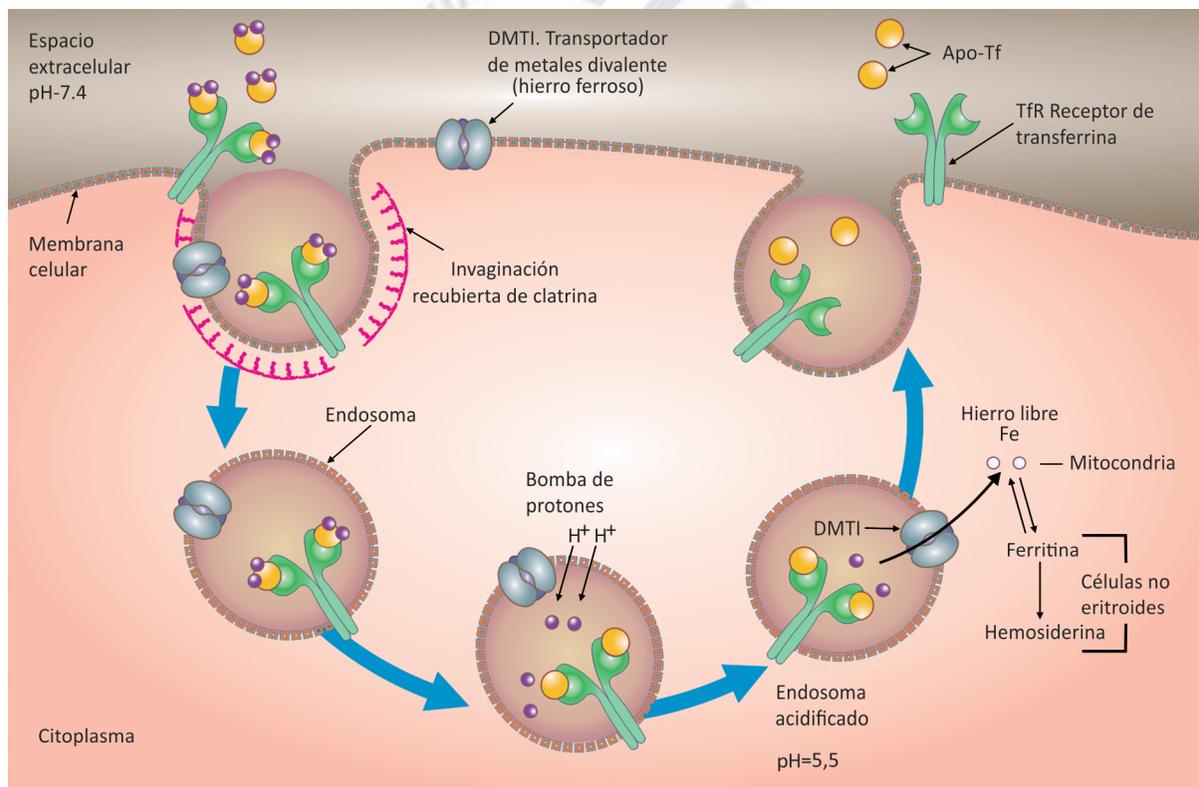
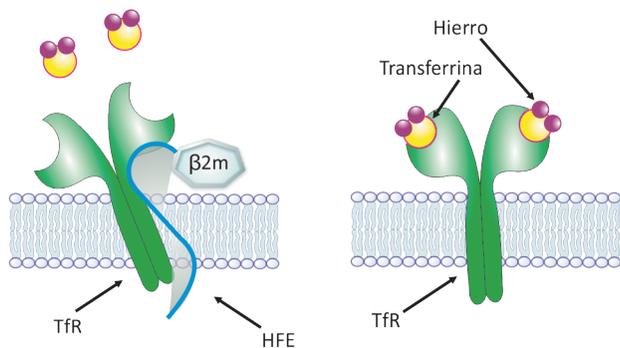


Fig. 20.9. Entrada del hierro en la célula hepática.



- HFE disminuye afinidad por la transferrina o bloquea su unión
- HFE disminuye el número de TfR
- HFE impide la liberación del hierro en el ciclo endosómico

Fig. 20.10. Acción de la proteína HFE en el enterocito.

A partir del contenido de hierro intracelular, la regulación de la síntesis del receptor de la transferrina a nivel postranscripcional está estrechamente ligada a la síntesis de la ferritina, con la participación de las secuencias IRE (*iron response element*) y las proteínas IRP (*iron response proteins*). Los IRE son secuencias de oligonucleótidos con forma en tallo de bucle localizados en los extremos no traducidos de los mRNA que codifican la síntesis de ferritina y del receptor de la transferrina. Las IRP son proteínas citoplasmáticas que reconocen y se unen a las regiones IRE. Las proteínas reguladoras del hierro o IRP (IRP-1 e IRP-2) se unen a estructuras en forma de horquilla de mRNA, IRE, que se ubican en las regiones 5' (ferritina, IREG-1) inhibiendo la traducción, o 3' (RTf, DMT-1) estabilizando la molécula. IRP-1 es una proteína, cuya actividad de unión a los elementos IRE es regulada inversamente por la concentración intracelular de hierro, es decir, a menor concentración intracelular de hierro, mayor actividad de unión a IRE, por lo tanto, mayor estabilidad del RTf, DMT-1 y menor traducción de ferritina, IREG-1. Véanse las figuras 20.11 y 20.12.

Se ha demostrado que la proteína HFE incrementa la actividad de unión IRE-IRP, lo que ejerce un control universal sobre la regulación de hierro celular.

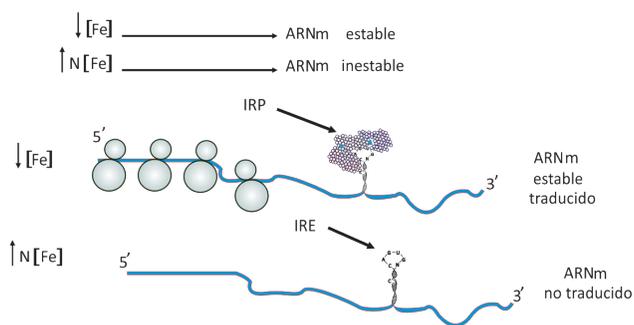


Fig. 20.11. Control postranscripcional del receptor de transferrina por IRE e IRP.

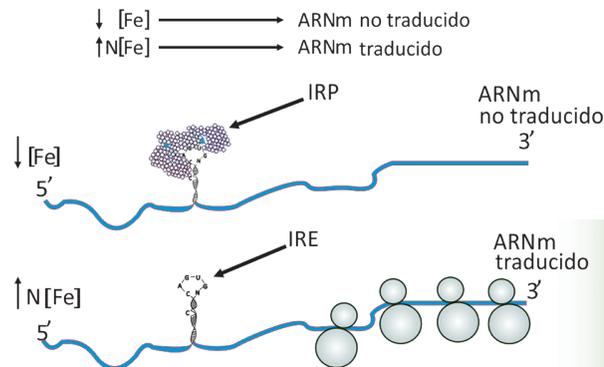


Fig. 20.12. Control postranscripcional de la ferritina por IRE e IRP.

La membrana basolateral del enterocito participa en dos procesos relacionados con el metabolismo del hierro: la transferencia del hierro desde el citoplasma del enterocito al plasma y la captación de hierro sistémico por el RTf (transferrina-Fe). Cuando el hierro corporal se encuentra normal o aumentado, el RTf une transferrina-Fe (Tf-Fe) formando el complejo ternario RTf-Tf-Fe, en la superficie de la membrana basolateral y lo internaliza a través de un proceso endocítico. El complejo en la vesícula endocítica libera el hierro al lumen de la vesícula por efecto del pH (entre 5,5-6,0). El complejo RTf-Tf es estable en este pH y es reciclado a la membrana basolateral, disponible para un nuevo ciclo. El hierro de la vesícula endocítica es transportado al lumen de la célula intestinal por el transportador DMT-1 y pasa a formar parte del pool de hierro común de la célula.

La concentración intracelular de hierro modula la expresión de la mayoría de las proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro, entre ellas, RTf, IREG-1, ferritina y DMT-1, a través del sistema IRE/IRP (Figs. 20.13 y 20.14).

El IRP-2 presenta una actividad de unión constitutiva, es decir, siempre está presente y no depende de la concentración intracelular de hierro. Sin embargo, esta proteína es degradada por ubiquitinación cuando la concentración de hierro aumenta. Los elementos IRE y las proteínas IRP actúan en conjunto para detectar y responder a los cambios de hierro en el citoplasma.

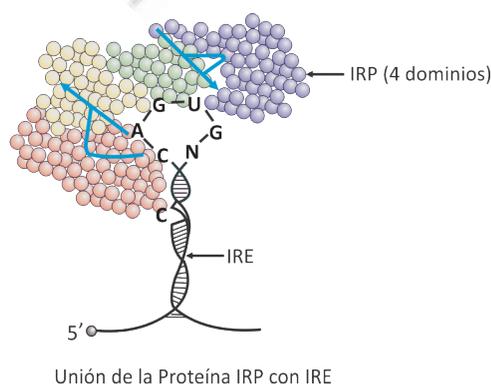


Fig. 20.13. Estructura y relación entre IRE/IRP.

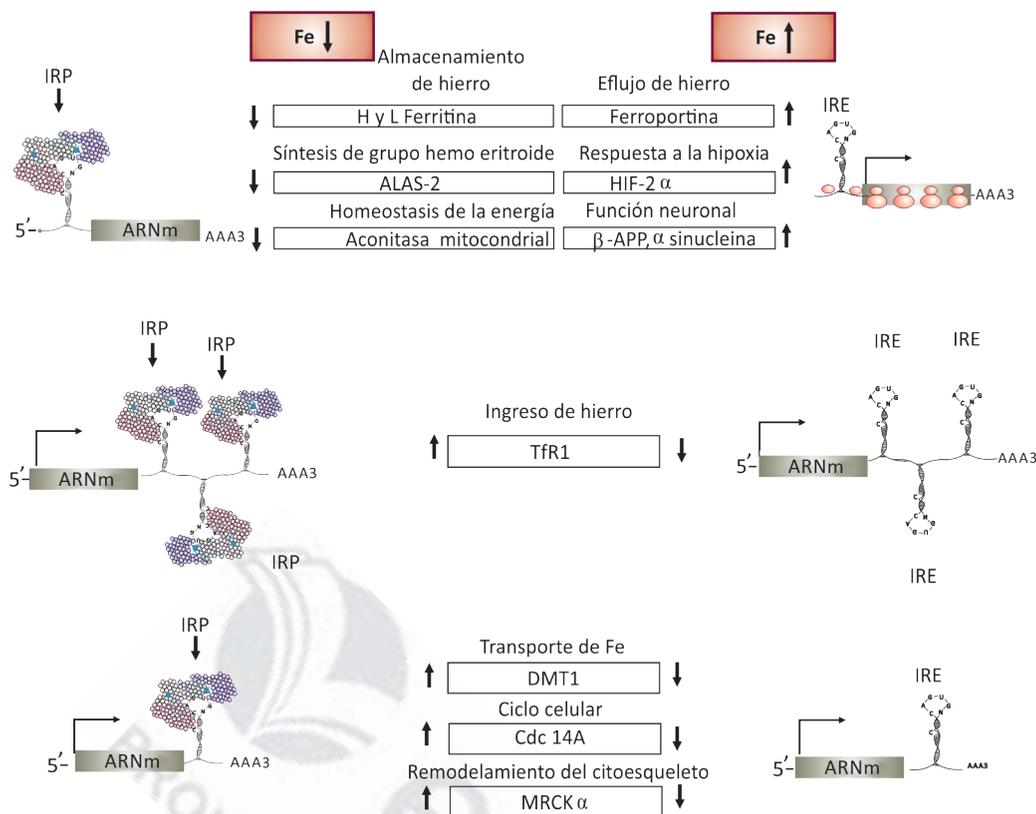


Fig. 20.14. Proteínas que tienen control a través de sistema IRE/IRP de acuerdo con los altos o bajos niveles de hierro. Tomado de Wang, J. Pantopoulos, 2011.

Existen además otros medios de control de la absorción del hierro. Los enterocitos maduros pueden modificar rápidamente los niveles de expresión de los transportadores de hierro en respuesta a señales humorales, como la de hepcidina (Hepc). La hepcidina es un péptido catiónico rico en cisteínas, sintetizado por las células hepáticas, secretado a la circulación y excretado por la orina. El ARNm de la hepcidina es inducido por los depósitos de Fe, O₂ y por la interleuquina 6 (IL-6) durante la inflamación y la infección. La citoquina IL-6 es el inductor clave de la síntesis de hepcidina durante el proceso inflamatorio.

En el momento final de vida útil del eritrocito, es fagocitado por macrófagos del sistema retículo-endotelial, donde el hemo es catabolizado por la hemoxigenasa. El hierro es luego liberado por el macrófago, a través del transportador IREG-1 y con la actividad ferroxidasa de la ceruloplasmina, a igual velocidad por la cual las células eritroides toman el hierro desde la transferrina, con un recambio del hierro plasmático es cada 3-4 h.

Si la hepcidina bloquea completamente el reciclaje de hierro, se produciría una caída de un 25 % en el hierro plasmático en una hora. Esta respuesta aguda a la acción de la hepcidina da como resultado eliminar de la circulación el hierro disponible para el metabolismo de los microorganismos en las infecciones microbianas. La hepcidina funciona, entonces, como un regulador homeostático del metabolismo del hierro y frente a la respuesta del hospedero a un proceso de infección bacteriana y/o antiinflamatorio, actuando en las células de la microvellosidad intestinal y macrófagos, donde inhibe la absorción de hierro al disminuir

la expresión del transportador apical de hierro, DMT-1. La hepcidina se une directamente a IREG-1, induce su internalización y posterior degradación, y lleva a la disminución de la exportación de hierro del enterocito hacia la circulación. Por lo tanto, el transporte de hierro por IREG-1 a través de la membrana basolateral determina si el hierro es entregado a la transferrina del plasma o eliminado del cuerpo por la célula descamada.

Cuando los depósitos de hierro son normales o elevados, el hígado produce hepcidina, que circula hacia el intestino delgado. Una vez en la célula, produce la internalización de IREG-1, y bloquea la única salida de hierro no hemo desde el enterocito al plasma. Cuando los depósitos de hierro son bajos, la producción de hepcidina se inhibe y las moléculas de IREG-1 se expresan en la membrana basolateral del enterocito, transportando hierro desde el citoplasma al plasma. Esta interacción hepcidina/IREG-1 también explica cómo es el reciclaje de hierro en el macrófago y da respuesta al contenido encontrado de hierro de los macrófagos en estados inflamatorios, en los que la producción de hepcidina es alta.

Se ha sugerido que la hepcidina sería uno de los mediadores que participan en el desarrollo de la anemia de la inflamación, la cual es una consecuencia común de las infecciones crónicas y en trastornos inflamatorios generalizados no infecciosos (enfermedades reumatológicas, enfermedad inflamatoria del intestino, mieloma múltiple, entre otras). Estas anemias se caracterizan por una disminución de hierro sérico y de la capacidad de fijación de hierro de la transferrina, aumento de la ferritina y de hierro en los macrófagos de la médula ósea, lo que indica una disminuida

movilización de hierro de depósitos. La inflamación causa hipoferrremia a través de un aumento en la producción de hepcidina mediada por citoquinas.

Otra proteína involucrada en el control de la absorción del hierro es la hemojuvelina (HJV). La HJV es una proteína que se expresa en el hígado, el músculo esquelético y el corazón y participa en la compleja regulación de la síntesis de hepcidina. La HJV actúa como un correceptor de proteínas morfogénicas del hueso (*bone morphogenic proteins*, BMP) que aumenta la señalización en las células hepáticas.

Se ha descrito que el hepatocito no es el único órgano que produce y secreta la hormona reguladora de hierro hepcidina, también el adipocito es capaz de producir esta hormona y se ha reportado que esta puede ser la explicación de la anemia por déficit de hierro encontrada en la obesidad.

El llamado modelo de programación de la cripta, propone que la proteína HFE se une al RTf con lo que favorece la entrada a la célula de hierro unido a transferrina, y que la concentración intracelular de hierro alcanzada por este mecanismo determina el nivel de expresión de las proteínas involucradas en su absorción intestinal. La evidencia existente apunta a que ambos mecanismos, tanto el de programación de la cripta como el de hepcidina, contribuyen a la regulación de la absorción intestinal de hierro, y permiten detectar el contenido corporal de hierro, con el resultado de que la absorción es dependiente de dicho contenido.

Fuentes alimentarias

El hierro se encuentra en una variedad de alimentos de origen vegetal y animal. Las fuentes de alimentos ricos incluyen carne (especialmente hígado), pescado, huevos, legumbres (incluyen una variedad de frijoles, arvejas o chícharos y otras leguminosas) y hortalizas de hoja verde. Los granos de cereales, como el maíz, el arroz y el trigo contienen cantidades moderadas de hierro, pero debido a que estos con frecuencia son alimentos básicos que se consumen en grandes cantidades, suministran la mayor parte del hierro para muchas personas en los países en desarrollo. Se ha sugerido que las ollas de hierro que se utilizan para cocinar pueden ser una fuente de este mineral.

La leche, en contra de la noción que es el alimento perfecto, es una fuente pobre de hierro. La leche humana contiene cerca de 2 mg de hierro por litro y la leche de vaca apenas la mitad de esta cifra.

Las personas consumen comidas constituidas por grupos de alimentos y no un solo alimento exclusivo, y una pequeña cantidad de hierro hemínico que se ingiera con una comida donde la mayor parte del hierro es no hemínico aumentará la absorción de todo el hierro. Por lo tanto, si se agrega una cantidad muy pequeña de hierro hemínico, quizás de pescado o carne, a una medida grande de arroz o maíz que contiene hierro no hemínico, resultará una absorción mucho mayor del hierro del cereal básico. Si esta comida también incluye frutas u hortalizas, la vitamina C en ellas aumentará también la absorción de hierro. Sin embargo, si se consume té con esa comida, el tanino presente en el té reducirá la absorción de hierro.

Yodo

El cuerpo de un adulto contiene un promedio de alrededor de 20-50 mg de yodo, y su mayor parte se encuentra en la glándula tiroides. El yodo es esencial para la formación de la hormona tiroidea que secreta esta glándula. El yodo en forma de anión monovalente o yoduro es un componente de las hormonas tiroideas en todos los mamíferos.

Propiedades y funciones

En los seres humanos el yodo funciona como un componente esencial de la hormona de la glándula tiroides, glándula endocrina situada en la parte inferior del cuello. Las hormonas de la tiroides, de las cuales la más relevante es la tiroxina (T4), son importantes para la regulación del metabolismo.

Tanto la tiroxina [3,5,3',5'-tetrayodotironina (T4)] como la triyodotironina [3,5,3'-triyodotironina (T3)] desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo del ser humano, así como en la regulación del metabolismo energético y el de los macronutrientes, y de la producción de calor a lo largo de toda la vida. Así, las hormonas tiroideas son responsables de un aumento en la proporción del metabolismo basal a través de varias reacciones que cursan con consumo de ATP, asociadas a un incremento en la actividad de la cadena respiratoria y con el mayor consumo de oxígeno por los tejidos. Específicamente, el mayor consumo de ATP se debe a un incremento en la actividad de la bomba Na, K-ATPasa y a la síntesis de ácidos grasos. En realidad, lo que hacen las hormonas tiroideas es aumentar los ciclos fútiles de energía, ya que, asociada a la síntesis de ácidos grasos, también se da una mayor oxidación.

En los niños apoyan el crecimiento y desarrollo normal, incluso el desarrollo mental. El yodo se absorbe del intestino como yoduro, y el exceso se excreta en la orina. La glándula tiroides de una persona adulta, que consume un nivel adecuado de yodo, capta aproximadamente 60 µg de yodo por día para producir cantidades normales de hormona tiroidea. Si hay insuficiencia de yodo, la tiroides trabaja mucho más para captar más yodo, la glándula se agranda (bocio) y su contenido de yodo se podría reducir en forma notoria.

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de la glándula pituitaria influye en la secreción de tiroxina y la captación de yodo. En una carencia grave de yodo, los niveles de TSH se encuentran altos y los niveles de tiroxina son bajos.

Absorción y metabolismo

El yodo es rápidamente absorbido de forma casi completa y si se ingiere en exceso los niveles corporales se regulan mediante excreción renal. La absorción es normalmente completa, aunque puede alterarse en los procesos de desnutrición proteico-energética. Sin embargo, las hormonas tiroideas presentes en los alimentos de origen animal no se absorben completamente y se suelen perder en un 50 %.

El yoduro presente en el torrente sanguíneo entra en el tiroide por medio de un sistema de cotransporte I-Na. El cotransportador facilita la entrada acoplada de sodio y de yodo en la célula. El primer paso en la síntesis de hormonas tiroideas es la incorporación del yoduro en los residuos de tirosina de una proteína de elevado peso molecular que se denomina tiroglobulina. Esta proteína está compuesta de dos subunidades idénticas y contiene 140 restos de tirosina. Normalmente, la tiroglobulina contiene 10-50 átomos de yodo; así, menos de una tercera parte de los restos de tirosina contienen yodo en forma mono o diyodada. El segundo paso en la síntesis de las hormonas tiroideas es la formación de un puente covalente entre dos restos de tirosina yodada para originar un dímero (Fig. 20.15).

La mayor parte de la hormona liberada es T₄ y tan solo un 10 % está en forma de T₃. Después de la liberación de las dos hormonas, la tiroglobulina es lisada en los lisosomas, y libera las tirosinas yodadas que no participan en el proceso y que se reciclan muy eficientemente en la glándula tiroidea.

La mayor parte de la T₃ del suero no procede directamente de la tiroglobulina, sino que se produce por acción de la 5'-deyodasa presente en el retículo endoplásmico del hígado y del riñón. Esto significa que la mayor parte de la T₃ que entra en el músculo esquelético se produce con la participación de la glándula tiroidea y del hígado.

Por otra parte, el cerebro forma su propia T₃ a partir de T₄. Aproximadamente un 40 % de la T₄ es convertido a una forma T₃ inactiva (T₃ inversa). Luego, tanto la T₄ como la T₃ inversa son deyodadas para producir compuestos inactivos como la monoyodotironina y la diyodotironina, que son excretadas en la orina. Las deyodasas contienen selenio.

Las hormonas tiroideas tienen una vida media larga en el torrente sanguíneo (varios días), probablemente porque van unidas a proteínas plasmáticas, de las cuales las más importantes son

la proteína ligadora de hormonas tiroideas, también denominada transtirretina o prealbúmina, y la albúmina. La transtirretina forma un complejo 1:1 con la proteína ligada al retinol (RBP: *retinol binding protein*) en el plasma sanguíneo, y este complejo sirve para prevenir las pérdidas de RBP por la orina. La excreción urinaria es un indicador sensible de la ingesta y del estado nutricional del yodo.

Fuentes alimentarias

El yodo se halla ampliamente en las piedras y los suelos. La cantidad en diferentes plantas varía de acuerdo con el suelo donde se cultivan. No es importante enumerar el contenido de yodo de los alimentos debido a las grandes variaciones en el contenido de yodo de un lugar a otro, pues depende del contenido de yodo del suelo. El yodo tiende a escurrirse de los suelos, y a través del tiempo, una considerable cantidad ha llegado al mar. El pescado de mar, las algas y la mayoría de las hortalizas cultivadas cerca del mar son útiles fuentes de yodo. El agua potable suministra algo de yodo, pero muy rara vez es suficiente para satisfacer las necesidades humanas.

En muchos países donde el bocio tiene predominio, las autoridades agregan yodo a la sal, estrategia que ha controlado exitosamente los trastornos por deficiencia de yodo. El yodo por lo general se agrega a la sal en forma de yoduro de potasio, pero otra forma, el yodato de potasio, es más estable y mejor para climas calientes y húmedos. La sal yodada es una importante fuente de yodo alimentario.

Flúor

El flúor es un elemento mineral que se encuentra sobre todo en los dientes, los huesos, la piel, la tiroides, los huesos, el plasma, la linfa y las vísceras. En el diente y en el hueso, el fluoruro se incorpora a los cristales de hidroxiapatita, por sustitución del ion hidroxilo y constituye así la fluoroapatita.

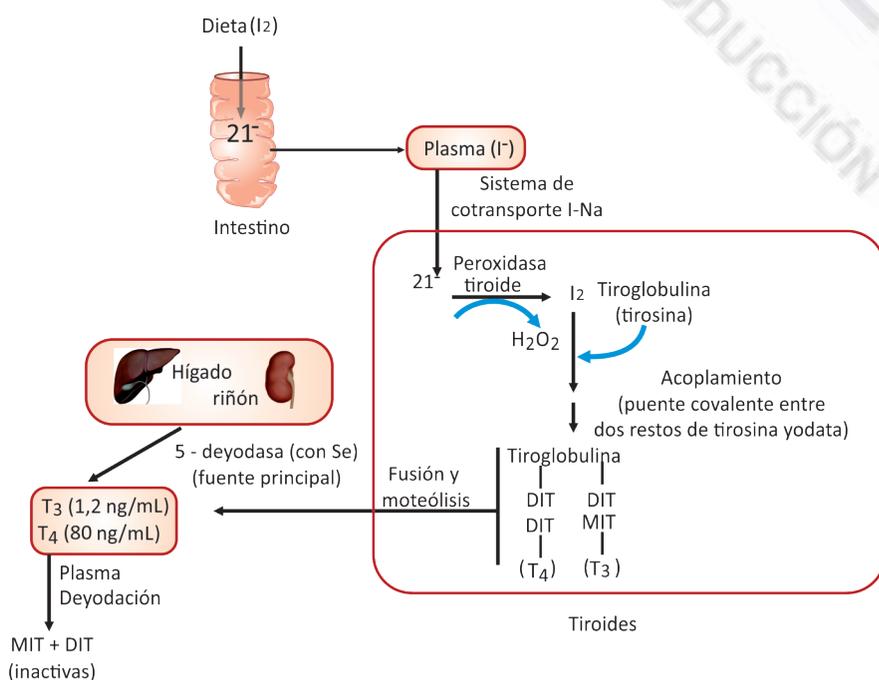


Fig. 20.15. Metabolismo del yodo en el organismo. DIT: diyodotironina; MIT: monoyodotironina. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010).

El flúor se conoce especialmente porque previene la aparición de caries dental, que consiste en una destrucción progresiva de la estructura del diente como resultado del ácido producido por las bacterias que se desarrollan en la superficie, constituye la llamada placa bacteriana. La acción preventiva del fluoruro se debe a que refuerza la estructura mineral de los dientes y mantiene el esmalte, haciéndolos más resistentes a los ácidos y, por tanto, al desarrollo de la caries.

El flúor consumido durante la niñez se convierte en parte del esmalte dental y lo hace más resistente a los ácidos orgánicos débiles formados por los alimentos, que se adhieren o quedan atrapados entre los dientes. Este fortalecimiento reduce en gran parte la oportunidad que se produzcan caries en los dientes. Algunos estudios sugieren que el flúor puede también ayudar a fortalecer el hueso, especialmente en los últimos años de la vida ya parece reducir la osteoporosis por sus efectos beneficiosos sobre el tejido óseo, aumentando la dureza de la estructura ósea y haciendo al hueso menos sensible a la resorción, y que puede, por lo tanto, inhibir el desarrollo de la osteoporosis.

Absorción, metabolismo y excreción

La principal vía de incorporación del fluoruro al organismo es la digestiva. La absorción de este elemento se lleva a cabo por difusión simple y ocurre fundamentalmente en el intestino delgado (75-80 %) y en menor proporción en el estómago (20-25 %). El fluoruro del agua para beber se absorbe casi en su totalidad (95-97 %), y en una menor proporción el procedente de la dieta (60-70 %).

Su metabolismo es modificado de manera negativa por la toma prolongada de corticoides y tranquilizantes. Se excreta fundamentalmente por la orina.

Fuentes alimentarias

La principal fuente de flúor para la mayoría de los seres humanos es el agua que beben. Si el agua contiene aproximadamente una parte por millón de flúor (1 ppm o 1 mg/L), entonces suministrará una adecuada cantidad de flúor para los dientes. Sin embargo, muchos suministros de agua tienen mucho menos de esta cantidad. El flúor se encuentra en el hueso; por consiguiente, los pequeños pescados que se consumen enteros son una buena fuente. El té tiene un alto contenido de flúor. Pocos otros alimentos contienen gran cantidad de flúor.

Cinc

El cinc es un elemento traza esencial en la nutrición humana y se encuentra en muchas enzimas importantes y esenciales para el metabolismo. Asimismo, cumple con su función de regular la expresión de múltiples genes y participa en el mantenimiento de la integridad estructural de las proteínas.

La esencialidad del cinc reside en sus funciones insustituibles relacionadas principalmente con sistemas enzimáticos de los procesos de división y multiplicación celular y con los sistemas metabólico-hormonales de regulación metabólica y de crecimen-

to. Además, está ampliamente demostrado que la deficiencia nutricional de cinc puede llevar a signos clínicos de enfermedad, los cuales mejoran al normalizarse la nutrición de este elemento.

El cinc y el cobre le siguen en importancia al hierro en cuanto al contenido corporal, y se encuentran en todos los tejidos y los fluidos corporales. La mayor proporción del cinc corporal se encuentra en el músculo (60 %) y los huesos (30 %), hay otros órganos con cantidades de cinc como el hígado y el riñón. El cinc pertenece a la serie de los elementos de transición, que incluye también al cobre, cromo, hierro, cobalto, manganeso y níquel. El cuerpo de un adulto humano sano contiene de 2-3 g de cinc, que es eliminado a través de los riñones, la piel y el intestino.

Este mineral presenta dos estados de oxidación: Zn^0 (metálico) y Zn^{+2} . El Zn^{+2} es un fuerte aceptor de electrones y, por lo tanto, es capaz de unirse fuertemente a compuestos donantes de electrones. Por otra parte, este elemento no presenta propiedades redox, por lo que no es capaz de generar radicales libres. Sus particularidades químicas únicas le confieren un importante papel estructural.

Absorción y utilización

El cinc es un ion de alta carga, hidrofílico y que no puede atravesar membranas biológicas por difusión pasiva, por lo que existen mecanismos especializados para su captación, transporte intracelular y liberación. La mayor parte del cinc es absorbida por el intestino delgado por un proceso transcelular, el yeyuno tiene la mayor velocidad de transporte. La absorción parece ser un proceso activo saturable que requiere ATP, existe un aumento de la velocidad de transporte en la depleción de Zn. En momentos donde pueden ocurrir ingestas elevadas, se propone que existe un transporte no saturable, probablemente de tipo paracelular. Desde el intestino, este mineral es transferido vía portal, unido en su mayoría a la albúmina (70 %) y a la α 2-macroglobulina (20-40 %). Existen otras proteínas que son capaces de ligar cinc, como la transferrina y una glucoproteína rica en histidina. La luz intestinal es el principal sitio al cual se excreta el cinc a través de las secreciones pancreáticas, intestinal y biliar.

Su absorción de la dieta depende del estado nutricional del individuo, la composición de la dieta (en cuanto a inhibidores y favorecedores) y la integridad del intestino. Al igual que el hierro, algunos componentes de la dieta, como fitatos y fibra, forman compuestos de baja solubilidad con el cinc y reducen la proporción, que puede ser captada por el enterocito.

La acumulación de cinc en la célula es la suma del proceso de entrada y salida a través de proteínas transportadoras, como ZnT-1, ZIP y DMT-1, y proteínas de almacenamiento, principalmente la metalotioneína (MT). La identificación de transportadores de cinc, localizados en las membranas, difieren en especificidad histórica, localización en la célula, movimiento hacia dentro o hacia fuera, expresión regulada o constitutiva y sensibilidad al cinc.

El transportador ZnT-1 se localiza en la membrana plasmática y participa como un exportador de cinc virtualmente en todos

los órganos. Sin embargo, para el ZnT-1 se ha propuesto, además, un papel en su adquisición a nivel intestinal. Otro componente importante en su movimiento es la familia de los transportadores ZIP, los cuales desempeñan un papel en el influjo de cinc.

Los transportadores de la familia ZIP (ZRT-1 y proteína semejante a IRT-1), aunque inicialmente se determinaron como transportadores de Fe, transportan hacia la célula Mn^{+2} , Cd^{+2} y otros cationes divalentes, lo que para el Zn complementa las funciones de eflujo de la familia ZnT. Es necesario resaltar que este transportador es también responsable de la captación de hierro y cobre (Fig. 20.16).

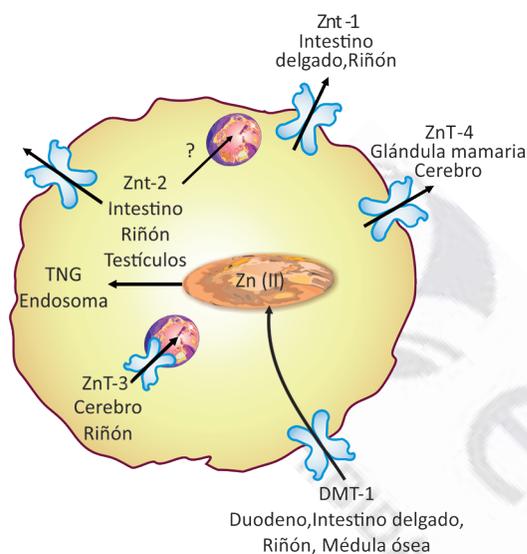


Fig. 20.16. Transportadores de cinc. Familias de proteínas transportadoras de cinc (ZnT y DMT-1); TNG Región trans-Golgi. (Tomado y modificado de Gil Hernández, Ángel, 2010).

Las funciones que están claramente asociadas a la deficiencia de cinc son el crecimiento, la inmunidad y la cicatrización. A estas pueden agregarse las evidencias iniciales para su participación en algunos aspectos del desarrollo psicomotor y el comportamiento, en la regulación de la composición corporal y del apetito.

Son varios los pasos del crecimiento y la multiplicación celular en los que está involucrado este mineral. Es indispensable en sistemas enzimáticos que participan en la división celular y la multiplicación. Las alteraciones de inmunidad también están asociadas al proceso activo de división y multiplicación celular requerido para la defensa del huésped ante un agente microbiológico externo. Pero, también tiene que ver con la autoprotección de las células inmunitarias de la producción de radicales libres (p. ej.: SOD), necesarios para su capacidad bactericida. La deficiencia de cinc contribuye a la apoptosis de precursores y células B inmaduras en la médula ósea, y de precursores de linfocitos T en el timo.

A nivel central, el cinc tiene participación en la liberación de neurotransmisores en los núcleos paraventriculares del hipotálamo, entre ellos el neuropéptido y, la galanina y las beta-endorfinas, todos ellos necesarios para la activación de receptores de señales de apetito. También participan otros neuropéptidos, como la hormona liberadora de corticotropina y la hormona estimulante de melanocitos.

Hay algunas evidencias iniciales que demuestran que la deficiencia nutricional de cinc favorece modificaciones en la composición corporal, con un mayor depósito de tejido adiposo en vez de masa magra.

Fuentes dietéticas

En la mayoría de las especies animales estudiadas, incluidos los seres humanos, la deficiencia de cinc se acompaña de una disminución del consumo de alimentos. El cinc se encuentra en la mayoría de los alimentos de origen vegetal y animal, pero las fuentes más ricas tienden a ser alimentos ricos en proteínas, como la carne, los alimentos marinos y los huevos. En los países en desarrollo, sin embargo, donde casi todas las personas consumen relativamente pequeñas cantidades de estos alimentos, la mayor parte del cinc proviene de los granos de cereal y de las legumbres.

La deficiencia de cinc de origen nutricional se observa en comunidades que ingieren poca cantidad de proteína de origen animal o ingieren dietas con baja biodisponibilidad por el elevado contenido de fitatos (especialmente semillas, raíces, leguminosas y tubérculos).

Otros elementos traza

Numerosos minerales se encuentran presentes en el cuerpo humano. Para la mayoría de los elementos traza, además de los discutidos antes, no hay pruebas de que su carencia sea responsable de problemas importantes de salud pública en ninguna parte. Algunos de estos minerales son muy importantes en el metabolismo o como constituyentes de los tejidos corporales. El cobalto, el cobre, el magnesio, el manganeso y el selenio merecen mención debido a su importante papel nutricional.

Cobre

El cobre (Cu) es indispensable para la actividad de numerosas enzimas y funciones corporales, pues regula la expresión de múltiples genes. El cerebro y el hígado, a pesar de que representan solo un 5 % del peso corporal, contienen un 25 % del contenido total corporal de cobre. Los músculos, a pesar de tener una concentración más baja, representan un 40 % del contenido de cobre corporal.

Estos estudios realizados en seres humanos establecieron que el cobre es necesario para el crecimiento, los mecanismos de defensa, la mineralización ósea, la maduración de glóbulos rojos y blancos, el transporte de hierro, el desarrollo fetal, el metabolismo del colesterol, la contractibilidad del miocardio, el metabolismo de la glucosa y el desarrollo cerebral.

Los requerimientos de cobre para la actividad enzimática, como cofactor o como componente alostérico de algunas cu-proenzimas, indican que este metal es importante para la función y la estructura catalítica de estas, así como para la regulación de la expresión de varios genes diana.

Absorción y metabolismo

El cobre presenta tres estados de oxidación: Cu^0 (Cu metálico), Cu^{+1} y Cu^{+2} . En los sistemas biológicos, el cobre se encuentra predominantemente como Cu^{+2} . El ion cuproso (Cu^{+1}) es inestable (tiene electrones desapareados), es oxidado más fácil a ion cúprico (Cu^{+2}). Los cambios en el estado de oxidación pueden alterar los sistemas biológicos, afectando diversas moléculas a través de la oxidación (p. ej.: peroxidación de lípidos, daño del ADN por oxidación de las bases nitrogenadas). Por otra parte, la transición entre estos estados de oxidación permite que este elemento participe en una diversidad de actividades catalíticas propias de la transferencia de electrones.

Los estudios de las bases bioquímicas de la esencialidad del cobre han mostrado que un importante número de proteínas tienen una actividad óxido-reductasa que depende de la presencia de este mineral. El papel del cobre en estas enzimas deriva de su capacidad para actuar como un intermediario en la transferencia de electrones. Este mineral es un cofactor esencial para la actividad catalítica de la lisiloxidasa, la tirosinasa, el Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD-1), el citocromo C oxidasa (COX) y la ceruloplasmina.

En otros casos el cobre actuaría como un componente alostérico de las enzimas, confiriendo a la proteína una estructura apropiada para su actividad catalítica. En los organismos eucarióticos, los metales representan una clase importante de molécula efectora, la cual regula la expresión génica, ya sea por activación o por represión de la expresión.

El papel del cobre en la función de las proteínas ligadas a él ha sido demostrado para Ace-1, Mac-1 y Amt-1, las cuales son un conjunto de proteínas que actúan a nivel fisiológico como componentes genéticos que responden a los cambios de metal. Estos factores de transcripción actúan como sensores de los niveles intracelulares de cobre, o muestran un papel regulador en estos procesos.

Los elementos que responden a metal (MRE, *metal responsive elements*) han sido encontrados en todos los promotores de la metalotioneína (MT). El mecanismo regulador de la transcripción dependiente de cobre en las MT de las especies mamíferas involucra un conjunto diferente de proteínas que se unen al ADN; probablemente se requiera una interacción proteína-proteína entre ellas, para formar un complejo traduccional funcional y, así, regular la expresión de los genes de MT y los otros genes diana.

El enterocito es la principal barrera de entrada para el cobre, a pesar de que la célula hepática es el principal centro regulador de su metabolismo. En la célula intestinal, el cobre es captado principalmente por el hCTR1, un transportador de alta afinidad presente en las membranas de todas las células del organismo. El transportador de metales divalentes DMT-1 también es capaz de transportarlo, si bien desempeñaría un papel menos importante que el anterior. Más reciente, se ha descrito la existencia de un mecanismo de captación dependiente de ATP. El cobre es absorbido por el enterocito como Cu^{+1} , postulándose que óxido reductasas presentes en la vellosidad intestinal reducirían el Cu^{+2} a Cu^{+1} , como paso previo a su captación por los transportadores presentes en el borde en cepillo del enterocito. Una vez en el citoplasma

es distribuido por metaloproteínas, denominadas “chaperonas”, hacia los distintos orgánulos, cuproenzimas y ATPasa de Menkes (ATP-7A), esta última localizada en la región trans-Golgi (TGN), la cual lo exporta al plasma. La ATP-7A tiene una alta expresión en todas las células, excepto en las hepáticas. El cobre que no es exportado o que no ha sido incorporado a las cuproenzimas se almacena en el citosol unido a la MT, proteína ligadora de metales.

Una parte también se guarda en un compartimento vesicular. Así, en condiciones de deficiencia, la principal función de la célula es captar el metal y entregarlo por la membrana basolateral hacia la circulación, para ser utilizado por los distintos órganos. En cambio, cuando el contenido de cobre interno es elevado, la célula capta una menor concentración del metal; sin embargo, la cantidad neta de entrega a la membrana basolateral es mayor en estas células, debido a su aporte propio de Cu.

El cobre plasmático (unido a histidina o albúmina) entra a la célula principalmente a través del transportador CTR-1, también puede hacerlo mediante el transportador DMT-1. Una vez en el citosol, y dependiendo de las necesidades de la célula, es almacenado unido a la MT o es distribuido por las distintas “chaperonas” hacia los distintos orgánulos celulares o enzimas para su utilización.

La homeostasis de cobre se alcanza mediante modificaciones en la absorción y la excreción biliar. Es un fenómeno muy regulado, que depende de la cantidad de cobre presente en la luz intestinal, de la proporción de inhibidores y facilitadores de la absorción y de su estado nutricional. La absorción de cobre ocurre sobre todo en el duodeno, si bien una pequeña fracción es absorbida en el estómago. La fracción aparente de cobre absorbido varía entre un 40-60 %. La forma química en la que el cobre se encuentra en la luz intestinal afecta marcadamente su absorción. A medida que la solubilidad es mayor, la absorción es más eficiente. El pH gástrico desempeña un papel importante al facilitar su solubilidad y modular la interacción con ligandos y otros componentes del bolo alimenticio.

Los factores que reducen su absorción reducen la solubilidad intraluminal de este mineral y/o compiten con el transporte de cobre a través de la mucosa. La proteína animal, la leche humana y la histidina favorecen la absorción de Cu. Por el contrario, tienen una acción inhibitoria la caseína de la leche de vaca, los fitatos (demostrado en animales), la fructosa, el ácido ascórbico (demostrado en animales) y algunos cationes divalentes, como el cinc, el níquel y el molibdeno.

La absorción de cobre es influida por su ingesta. En ingestas bajas, la absorción ocurre probablemente por un transporte activo saturable, mientras que, en ingestas altas, desempeña un papel la difusión pasiva. Los estudios con isótopos estables sugieren que la regulación de la absorción es el principal mecanismo de control, cuando su ingesta es baja. En esta situación, la fracción absorbida aumenta notablemente y las pérdidas endógenas se reducen. Por el contrario, cuando la ingesta es elevada, la reducción de la fracción absorbida no previene totalmente la absorción de un exceso de cobre, entonces este exceso es eliminado, aumentando las pérdidas endógenas.

Su absorción se adapta más rápido a una ingesta baja que a una ingesta elevada. Una vez absorbido, es transportado desde la mucosa intestinal a la sangre portal, unido principalmente a la albúmina y, en menor proporción, a la transcupreína, los aminoácidos (histidina, treonina, cisteína) o los péptidos que contienen estos aminoácidos (Fig. 20.17).

El hígado desempeña un papel central en la excreción de cobre y el control del metabolismo de este mineral. El tejido hepático lo extrae desde la circulación, atrapándolo en proteínas quelantes de este mineral, que lo transfieren a cuproenzimas y a la ceruloplasmina. El cobre es devuelto a la circulación extrahepática, unido principalmente a la ceruloplasmina; una proporción es almacenada en el hígado, unida a la MT, el SOD y otras proteínas ligantes, mientras que el exceso es excretado hacia la bilis. Su eliminación ocurre principalmente por el tubo gastrointestinal, bien mediante la excreción biliar, o como cobre no absorbido.

El cobre se distribuye en la sangre principalmente entre los eritrocitos y el plasma. Alrededor de un 60 % del cobre eritrocitario se encuentra en la SOD, el 40 % está remanente unido a otras proteínas y aminoácidos. En el plasma, cerca de un 90-95 % del cobre se encuentra unido firmemente a la ceruloplasmina y el 5-10 % restante, unido con menor firmeza a la albúmina, la transcupreína y otros componentes de bajo peso molecular.

Fuentes alimentarias

Son ricos en este mineral el hígado, los mariscos, los frutos secos, las legumbres y los cereales integrales.

Selenio

El selenio (Se) es un oligoelemento cuya esencialidad en los mamíferos no fue descubierta hasta 1957, debido a su función solapada con la vitamina E. En nutrición humana, no se observaron signos asociados al carácter esencial del selenio hasta 1979 que

se descubrió la relación existente entre las bajas concentraciones de este elemento en el área geográfica de Keshan (China) y una patología endémica denominada enfermedad de Keshan (miocardiopatía congénita con insuficiencia miocárdica, que afecta a niños de 2 a 10 años y mujeres premenopáusicas). La carencia de selenio se ha asociado también con ciertos tipos de cáncer.

El selenio aparece asociado a varias metaloproteínas, algunas de las cuales tienen una función biológica esencial. Forma parte del glutatión peroxidasa (GSH-Px), una enzima fundamental en el sistema de defensa antioxidante celular, ya que descompone los hidroperóxidos lipídicos y el peróxido de hidrógeno en presencia del glutatión reducido. Su deficiencia disminuye la actividad de las cuatro glutatión peroxidases, aunque el efecto se modifica según el tipo de enzima y el tejido. De estas, son las actividades de las glutatión peroxidases del plasma e hígado las más dependientes del aporte de selenio, por lo que se emplean como índice de evaluación del estado nutricional en este elemento.

En relación con esta función antioxidante, se ha observado que, al aumentar los sustratos oxidables, como el colesterol total y los triglicéridos sanguíneos, aumentan también significativamente los niveles séricos de este elemento, tanto en individuos con cardiopatías como en ancianos institucionalizados (Fig. 20.18).

Este resultado establece el mecanismo de protección por una elevación del estado nutricional del selenio frente al riesgo incrementado de estrés oxidativo. Por otro lado, el selenio también protege frente a la toxicidad de otros metales pesados como es el caso del mercurio (Hg), del plomo (Pb), del cadmio (Cd) y de la plata (Ag).

El selenio forma parte de la estructura de las tironina-5'-deyodasas implicadas en la síntesis de las hormonas tiroideas sulfatadas. Existen tres tipos de deyodasas denominadas tipo I, II y III; el tipo I cataliza la conversión de T4 a T3 en la glándula tiroidea, el hígado y el riñón, y es responsable de la mayor parte de la T3 en el torrente sanguíneo.

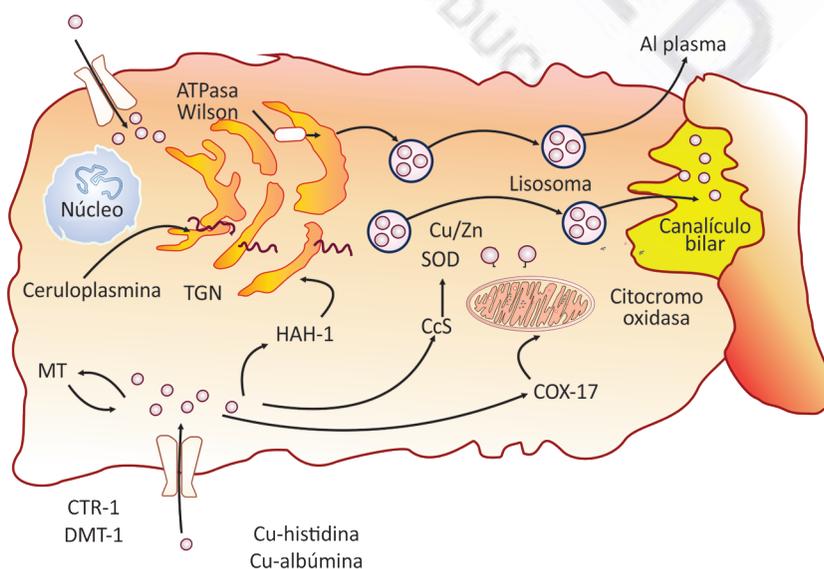
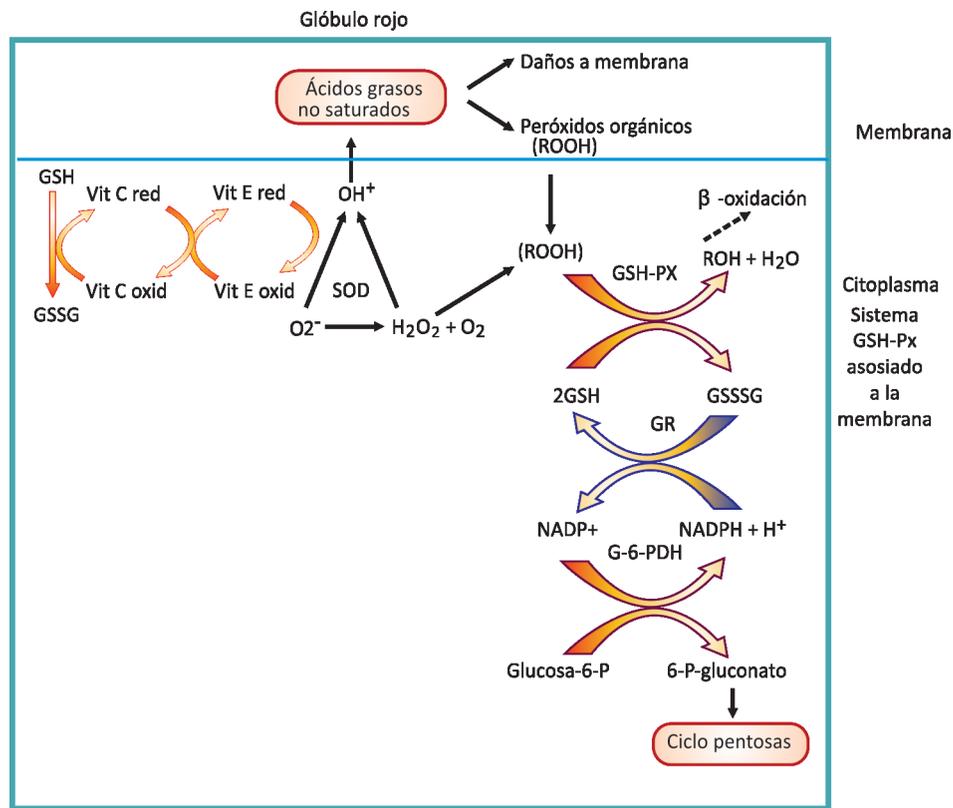


Fig. 20.17. Metabolismo del cobre en la célula hepática.



GSH-Px. Glutatión Peroxidasa
GSSG. Glutatión oxidado

Fig. 20.18. Acción antioxidante del selenio.

GSH-Px, glutatión peroxidasa; GSSG, glutatión oxidado; GSH, glutatión reducido; G-6-P-DH, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; SOD, superóxido dismutasa. Tomado y modificado de Gil Hernández, Ángel, 2010).

Por otra parte, forma parte de las selenoproteínas. Se incorpora a las metaloenzimas celulares durante el proceso de traducción en forma de selenocisteína.

Sus principales vías de excreción son la orina, las heces (a partir de las secreciones biliares e intestinales junto con el selenio dietético no absorbido) y el aire expirado como dimetil selenuro.

Absorción y metabolismo

Los compuestos de selenio son generalmente muy bien absorbidos por el ser humano, y la absorción no parece estar controlada por ningún mecanismo homeostático. Así, la absorción del selenito es del orden del 80 %, mientras que la del selenio, el selenato y la selenometionina es mayor del 90 %. Por lo general, la absorción del selenio oscila entre el 50-100 %, y no se ve afectada por el estado nutricional en este elemento.

Aunque la determinación de la cantidad total de selenio en la dieta tiene su importancia, mayor interés presenta conocer la biodisponibilidad o fracción absorbida de este elemento y empleada por el organismo al ser transformada en una forma biológicamente activa. Su biodisponibilidad puede determinarse mediante la medida de la actividad de la glutatión peroxidasa plaquetaria y/o de los eritrocitos. La biodisponibilidad del selenio en algunos alimentos como la carne, el pescado, los cereales y los frutos secos es en todo caso muy elevada.

Su biodisponibilidad a partir de los alimentos va a estar determinada por las diferentes especies físico-químicas presentes en los alimentos, que a su vez van a depender del pH y del potencial redox, de la existencia de algunos componentes orgánicos e inorgánicos capaces de formar complejos con el selenio, y del estado de oxidación del elemento. La absorción del Se^{6+} es superior a la del Se^{4+} (Fig. 20.19).

Las formas orgánicas del selenio, como la selenometionina o la selenocisteína, aumentan en mayor medida la actividad enzimática que el selenito o el selenato, lo que indica que estas formas siguen rutas diferentes en el organismo. Al ser usado este elemento bajo la forma de selenometionina (forma principal presente en las plantas), puede almacenarse en la reserva de metionina, para su empleo en la síntesis directa de selenoproteínas, o bien catabolizarse liberando el selenio que pasa al *pool* metabólico del selenio. De otra parte, la selenocisteína (forma principal existente en los animales) no se almacena como tal, sino que se cataboliza directamente, y el selenio entra en el *pool* de este elemento, para su posterior utilización directa en la síntesis de la glutatión peroxidasa.

Las formas inorgánicas (selenito y selenato) van directamente al *pool* en selenio, desde el que, independientemente de su origen, es empleado en la síntesis de selenoproteínas específicas, el exceso es excretado.

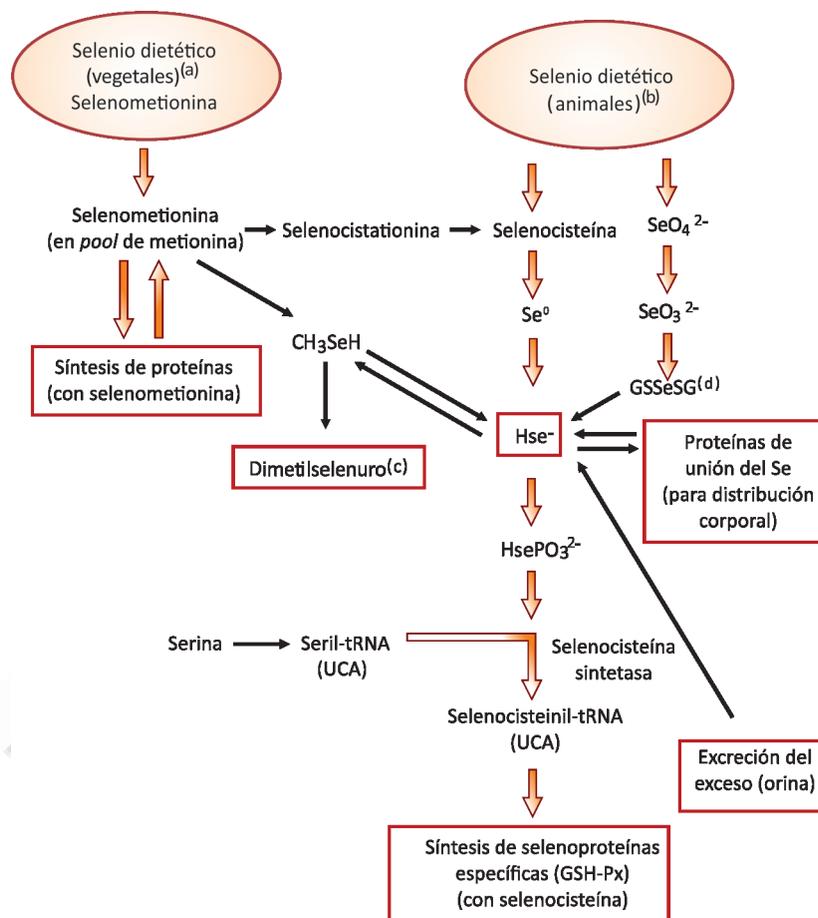


Fig. 20.19. Principales formas de selenio en la dieta y su metabolismo en el organismo humano. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010).

Se conoce muy poco acerca del transporte del selenio. El selenio extracelular asociado a glutatión, cisteína y grupos tioles de algunas proteínas podría servir en la función de distribución corporal.

Los niveles de selenio plasmático responden rápidamente a la ingesta del metal. El hígado y el riñón manifiestan una elevada capacidad de acumulación de selenio. Estas concentraciones tan altas determinadas en el hígado se han relacionado con su capacidad de contrarrestar la toxicidad del metilmercurio, que constituye la forma más tóxica del mercurio en el organismo humano y que debido a su carácter liposoluble se concentra principalmente en el hígado. El selenio concretamente facilita la conversión del metil-Hg hasta seleniuro mercúrico ($HgSe$), sustancia que ya no tiene carácter tóxico y que se acumula en forma de partículas inertes.

En condiciones fisiológicas la excreción urinaria es la principal forma de regulación del selenio corporal, aunque elevadas ingestas pueden conducir a la exhalación de las formas volátiles de este oligoelemento, fundamentalmente la de dimetilselenuro, que presenta un olor característico a ajo. La vía intestinal constituye una vía secundaria de excreción.

Cuando el estado nutricional en selenio es bajo, como sucede en algunas enfermedades, se ha comprobado que el organismo

regula homeostáticamente este elemento limitando su eliminación urinaria.

Fuentes alimentarias

Se encuentra en productos marinos, vísceras, carnes, cereales y semillas. El contenido de selenio en los productos vegetales depende mucho del contenido en el suelo donde estos crecen.

Manganeso

El manganeso (Mn) es un constituyente de varias enzimas y activador de otras muchas. Forma parte de la superóxido dismutasa (SOD) mitocondrial, una enzima fundamental en el sistema de defensa antioxidante celular que cataliza la misma reacción que la enzima citosólica, concretamente la conversión del anión superóxido a peróxido de hidrógeno.

Actualmente, se considera que muchos de los daños ocasionados en la deficiencia de manganeso ocurren por los efectos tóxicos de la acumulación del anión superóxido. El manganeso forma parte de la piruvato carboxilasa, una enzima clave en el proceso gluconeogénico.

La enzima es un tetrámero que contiene un catión de Mn por cada unidad. La arginasa, una enzima importante del ciclo de la

urea es también una metaloenzima de Mn. La fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la acetil-CoA carboxilasa y la tirosina sulfotransferasa entre otras enzimas también lo requieren.

La mayoría de las enzimas activadas por el manganeso también lo son por el magnesio (Mg). El manganeso se relaciona con la formación del tejido conjuntivo esquelético, y, por tanto, con la formación del hueso, el crecimiento y la reproducción, así como el metabolismo.

Absorción y metabolismo

La absorción de manganeso por el ser humano es muy baja, alrededor del 6 %, y oscila entre el 1-16 %. Esta absorción se lleva a cabo en todo el intestino delgado. Prácticamente el 99 % de las pérdidas son fecales y tan solo una pequeña parte se pierde por la piel (0,7 %) y por la orina (0,1 %). La vida media del manganeso corporal es de tan solo de 3-10 semanas, lo que significa que se renueva en un tiempo muy corto, alrededor de tres veces más rápido que el magnesio. La absorción del manganeso es inhibida por el hierro, y parece que la fibra dietética, y sobre todo el ácido fítico, ejercen un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del manganeso.

Para muchas especies, incluido el ser humano, se asume que la absorción de este elemento es independiente del estado nutricional del manganeso y del contenido de la dieta y ocurre en todo el tramo del intestino delgado en un proceso saturable, probablemente ligado a un transportador activo de elevada afinidad y baja capacidad que lo introducen en la célula de la mucosa. Los mecanismos de absorción del manganeso parecen ser similares a los del hierro. En un segundo paso, el manganeso es transportado vía intracelular hasta la sangre portal, donde se une a la α -microglobulina o a la albúmina, o forma complejos de Mn^{+2} con compuestos de bajo peso molecular. En ambos pasos el manganeso compite con el hierro y el cobalto. El manganeso es rápidamente captado por el hígado y en parte oxidado a Mn^{+3} , desde donde es exportado por la transferrina o tal vez también por una proteína denominada transmanganina hasta los tejidos periféricos y captado por un proceso mediado por receptores.

El manganeso aparece de forma libre en las células hepáticas, ligado débilmente a ellas e intercambiable, y unido firmemente a las proteínas. Las mitocondrias presentan concentración mucho más elevada. Su principal vía de excreción es la bilis, por lo que aparece solo una pequeña porción en la orina. La excreción urinaria permanece casi constante. Tanto los niveles plasmáticos como los de orina no parecen afectarse por las variaciones de ingesta.

Fuentes alimentarias

Las concentraciones típicas de este elemento en los alimentos se encuentran en las carnes, los productos lácteos y el pescado, en los frutos secos, los cereales, las legumbres y los granos enteros, donde se encuentra en elevada proporción. Las verduras y las frutas frescas suelen contener cantidades intermedias. El té y el café presentan concentraciones relativamente altas en manganeso, estos pueden constituir hasta el 10 % de la ingesta diaria para algunas personas.

Cromo

El cromo (Cr) es un elemento esencial que potencia la acción de la insulina, influye en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Sin embargo, la naturaleza de la relación entre la insulina y el cromo aún no se ha establecido. Se ha sugerido que su forma biológicamente activa, denominada factor de tolerancia a la glucosa (GTF) es un complejo de Cr^{3+} , ácido nicotínico y tal vez los aminoácidos glicina, glutamato y cisteína. Se han realizado muchos intentos para aislar el GTF, ninguno de ellos con éxito.

Se ha descubierto una forma biológicamente activa del cromo llamada sustancia de unión al Cr de bajo peso molecular, que interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, como un mecanismo nuevo de amplificación de la insulina. Este oligopéptido característico de los mamíferos potencia la capacidad de la insulina para estimular la conversión de la glucosa en lípidos por adipocitos aislados de rata.

El cromo se presenta en la naturaleza en diferentes estados de oxidación que van desde -2 a +6, los más comunes son +2, +3 y +6. Este último predomina en forma de cromatos o dicromatos y es reducido en el medio ácido del estómago hasta Cr^{3+} . Las formas de Cr^{3+} son las más estables y forman numerosos complejos de coordinación que se caracterizan por ser químicamente inertes, lo que hace poco probable que el cromo forme parte de metaloenzimas. Sin embargo, puede funcionar estabilizando estructuras de proteínas o de ácidos nucleicos.

El cromo puede tener una función bioquímica, ya que aumenta la capacidad del receptor de insulina para interactuar con la hormona. Así, se ha demostrado que *in vitro* la síntesis de ARN aumenta por unión del cromo al ADN, lo que sugiere que el cromo podría realizar una función similar a la del cinc en la regulación de la expresión génica, de manera que regularía la síntesis de una molécula que potenciaría la acción de la insulina. Esta sugerencia está avalada por el hallazgo de la existencia de un periodo de retraso de 4 h entre la administración de cromo activo y sus efectos óptimos sobre la acción de la insulina *in vivo*.

También se ha subrayado su efecto beneficioso en los perfiles lipídicos, con una disminución de los niveles de colesterol total, de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y de los triacilglicerolos; sin embargo, se aprecia un aumento de las HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Absorción y metabolismo

La absorción intestinal del Cr^{3+} es baja, varía entre 0,5-2 % de la ingesta dietética, el yeyuno es el lugar donde es absorbido en mayor proporción, en lo fundamental por difusión pasiva. Sin embargo, la absorción del Cr^{6+} parece ser seis veces mayor. Algunas evidencias sugieren que el cromo orgánico puede ser absorbido más fácil, pero parece que no es utilizado, al ser a su vez eliminado a mayor velocidad.

Su mecanismo de absorción intestinal no ha sido identificado con claridad, pero parece que existen mecanismos activos ade-

más de la difusión simple. Numerosos factores dietéticos, incluidos el oxalato, el ascorbato, el hierro y elevadas cantidades de azúcares simples alteran la biodisponibilidad del elemento. Así, la biodisponibilidad aumenta en presencia de oxalato, ascorbato y en la deficiencia de hierro (por problemas de competencia entre minerales por la fijación a los sitios de absorción), y es menor en presencia de hidratos de carbono simples como la glucosa, la fructosa y la sacarosa, en comparación con el almidón. También se ha observado que el porcentaje que se absorbe a partir del cromo ingerido en la dieta es mayor cuando la ingestión es baja. Además, la absorción se afecta por otros factores, como la diabetes.

La absorción (15-20 %) y biodisponibilidad derivada del cromo biológicamente activo, en forma de GTF, es superior a la del Cr^{3+} inorgánico. La biodisponibilidad se ve a su vez afectada por factores dietéticos, como son la forma química, la composición de la dieta, el contenido en la luz intestinal, la interacción con otros elementos, así como por los factores fisiológicos endógenos tales como el estado de la mucosa intestinal, el estado nutricional de los individuos, los mecanismos homeostáticos, las proteínas transportadoras, etc.

Tanto la transferrina como la albúmina son capaces de absorber cromo y transportarlo por el plasma. La saturación de la transferrina con hierro reduce el transporte y la retención de cromo, entonces la albúmina es el principal transportador. Otras proteínas plasmáticas como las γ -globulinas y las lipoproteínas también transportan cromo y pudieran desempeñar alguna función en el metabolismo de este elemento. Una pequeña fracción se vehiculiza bajo la forma de complejos al unirse a péptidos de cadena corta y aminoácidos.

El cromo está distribuido uniformemente en los tejidos corporales humanos, sin que exista un órgano con mayor concentración. El cromo absorbido es excretado mayoritariamente a través del riñón, con pequeñas cantidades en el pelo, el sudor y la bilis. La reabsorción tubular es elevada con un rango del 80-97 %. El ejercicio intenso, los traumatismos físicos y un mayor consumo de azúcar simple originan una excreción mayor de cromo.

Fuentes alimentarias

El cromo se encuentra en pequeñas cantidades en todos los alimentos, en frutas y verduras, en carnes y sus derivados, leche y productos lácteos. La pimienta negra, la levadura de cerveza, los ostiones, carnes e hígado, las papas, las infusiones, el té y el café tienen altas concentraciones. También está presente en las legumbres, las semillas, el chocolate y los alimentos procesados.

Del refinado de los cereales, para obtener harinas, y del azúcar se originan unos productos que en general tienen menos cromo. Se ha apreciado cómo el trigo y el arroz integral pierden hasta un 87 y un 75 %, respectivamente del cromo presente. También la obtención de azúcar supone una pérdida del 80 % del elemento presente en la caña.

Molibdeno

En el hombre el molibdeno (Mo) funciona como un cofactor enzimático de tres enzimas (aldehído oxidasa, sulfito oxidasa y xantina oxidasa-deshidrogenasa), que catalizan la hidroxilación de varios sustratos. El cofactor denominado molibdopterina y sintetizado a partir de GTP es una pterina sustituida en la que el átomo de molibdeno está unido a dos átomos de azufre.

La aldehído oxidasa oxida y detoxifica varias pirimidinas, purinas, pteridinas y compuestos relacionados. La xantina deshidrogenasa (XDH) cataliza la transformación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Ambas enzimas pueden catalizar la conversión de acetaldehído hasta ácido acético, aunque la velocidad de catálisis es mayor en la aldehído oxidasa. La sulfito oxidasa cataliza la transformación de sulfito a sulfato, procedente de la cisteína y de la metionina o directamente de la dieta. Por otra parte, el molibdato parece estar implicado en la estabilización del receptor de los glucocorticoides y probablemente de otras hormonas esteroideas.

La XDH normalmente actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD, pero cuando reacciona con el oxígeno inicia la producción de anión superóxido y posteriormente se forman otros radicales libres de oxígeno responsables del daño hístico observado en los infartos de miocardio, daños físicos hísticos y en numerosas toxinas, incluido el exceso de molibdeno. La conversión de la XDH en xantina oxidasa implica la oxidación de un residuo de cisteína o la ruptura de un péptido específico de la enzima.

Absorción y metabolismo

El molibdeno de los alimentos en forma de complejos solubles, en especial en forma de molibdeno hexavalente, es fácilmente absorbido por los seres humanos (25-80 % del Mo de la dieta). El conocimiento de su absorción se deriva de estudios llevados a cabo en animales; parece absorberse en el estómago y en el intestino proximal, más que en la parte distal. Cuando sus concentraciones son bajas, se absorbe por transporte activo y cuando son elevadas por difusión pasiva. La absorción y retención de molibdeno está muy influenciada por las interacciones entre el mineral y varias formas de sulfuro y de cobre.

El molibdato absorbido es retenido totalmente en la sangre por microglobulinas y se acumula en hígado y riñón asociado a macromoléculas, parcialmente como molibdoenzimas, y formando parte de la molibdopterina. Después de la absorción, la mayor parte del molibdeno se elimina como molibdato a través del riñón, aunque también se excretan grandes cantidades por la bilis. Es de señalar que su principal mecanismo homeostático es la regulación de la excreción y no de la absorción.

Fuentes alimentarias

Sus fuentes alimentarias son la leche y los productos lácteos, frijoles, cereales, legumbres secas y se encuentra en vísceras como el hígado y el riñón.

Otros oligoelementos probablemente esenciales

Litio

El litio (Li) se empleó por primera vez en el tratamiento de la gota y del reumatismo, atribuyéndose la eficacia de las estancias en balnearios a dicho elemento. Esta utilización se relaciona con que el urato de litio es relativamente soluble en comparación con las sales sódica y potásica (principales cationes del plasma) del ácido úrico. A pesar de ello, su uso se abandonó debido a los efectos secundarios tóxicos. También se utilizó en alteraciones cardíacas y renales. En la actualidad, su uso más generalizado se da en el campo psiquiátrico y, sobre todo, en el tratamiento de algunas afecciones psiquiátricas.

La existencia de enzimas, proteínas, hormonas y otras sustancias dependientes o relacionadas con el litio hace pensar en el papel esencial de este elemento traza. Esta hipótesis ha sido avalada al asociar la deficiencia de litio a un bajo peso al nacer, así como a una disminución en la ganancia de peso durante los seis primeros meses de vida. Numerosos estudios avalan la idea de que, cuando su ingesta es adecuada, la aparición de ciertas enfermedades es mucho menor, como se ha observado en ciertas enfermedades cardiovasculares, en trastornos del comportamiento y/o afectivos, en la depresión del crecimiento y en trastornos en la eficacia reproductiva.

La deficiencia de litio conlleva una disminución en la concentración sérica de este elemento y de varias enzimas. En la sangre, se afectan especialmente aquellas implicadas en el ciclo de Krebs (isocitrato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa), en la glucólisis (aldolasa) y en el metabolismo del nitrógeno. También se ha comprobado una disminución de la monoaminoxidasa (MAO), de manera concreta del isoenzima MAO-B, en pacientes con deficiencia de litio, enzima implicada en disturbios de tipo psiquiátrico (enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia crónica y depresión unipolar). Únicamente la creatina quinasa, aumenta de manera significativa en la deficiencia de este elemento. También parece que el litio interfiere con el ciclo de los fosfoinosítidos y probablemente esta es la base de sus efectos bioquímicos;

reduce la concentración celular de mioinositol, y aumenta el inositol-1-fosfato.

Durante el tratamiento crónico con litio se produce un cúmulo de GABA en el cerebro y es este probablemente el responsable de los efectos tranquilizantes (Fig. 20.20).

Numerosos vegetales tienen un alto contenido en litio. Entre ellos, están los tomates, los champiñones, los pepinos, la remolacha, la col, las espinacas y los cereales integrales; sin embargo, los cereales refinados, y determinadas frutas (manzanas o plátanos) suelen tener un bajo contenido en litio. En general, los alimentos procedentes del reino animal suelen ser más ricos que las plantas, altas concentraciones de litio se encuentran en los productos lácteos, los huevos, la carne y el pescado. Son también ricos en litio el pimentón y el té negro. La ingesta en la dieta depende de la zona geográfica que se considere y se relaciona con la dureza del agua.

Aun cuando ni los requerimientos dietéticos (RDA y AI) ni los UL han sido todavía establecidos. Se ha comprobado que el litio se absorbe por la vía gastrointestinal entre un 95-100 % para comprimidos normales de carbonato de litio (Li_2CO_3), a través de las uniones intercelulares (transporte paracelular) y pasa al torrente circulatorio. Es de subrayar que este oligoelemento no es metabolizado por el organismo. En general, el equilibrio de distribución se alcanza entre el quinto y el séptimo día. Además, la distribución entre órganos es casi uniforme. Sin embargo, a nivel cerebral, no lo es, la concentración de litio en el hipotálamo y en la materia blanca es más elevada. En su distribución no se une a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera placentaria. Se distribuye a diversos tejidos y órganos, entre los que destacan el hueso (sobre todo la tibia), el tiroides, la hipófisis y el suero. El pelo y la leche son buenos indicadores del consumo de litio.

La excreción es principalmente renal y depende de la ingesta de sodio y potasio. La reabsorción tubular en el túbulo proximal es del 80 % y es paralela a la del sodio, pero se ve disminuida en situaciones de carga sódica bicarbonatada, de tratamientos con derivados xánticos o de ciertos diuréticos. Los procesos de aclaración renal de litio son utilizados en muchas ocasiones para estudiar procesos de excreción de otros elementos. Una pequeña parte se excreta por vía biliar.

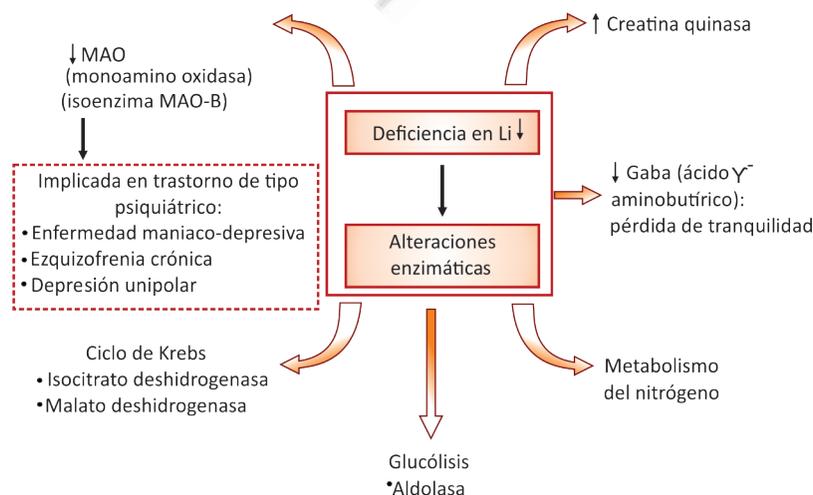


Fig. 20.20. Alteraciones del metabolismo en la deficiencia de litio. (Tomado y modificado de Gil Hernández, Ángel, 2010).

Silicio

El silicio (Si) se encuentra en gran proporción en los tendones, la aponeurosis, la piel, los tejidos oculares, la aorta y sobre todo en huesos. Algunos autores sugirieron su papel como agente antiateromatoso, hecho que probablemente también se relacione con su importancia en el envejecimiento.

Su estrecha relación con el tejido conectivo permite en cierto modo explicar su posible función y, más concretamente, su relación con el colágeno, la elastina y los mucopolisacáridos. Además, el silicio es requerido para la actividad prolilhidroxilasa. Incrementa la actividad de tres enzimas en pulmón de ratas (prolil 4-hidroxilasa, galactosil-hidroxilil glucosil-transferasa y lisiloxidasa) encargadas de catalizar modificaciones postraduccionales del colágeno. Todo parece presuponer que el silicio desempeña un importante papel en la biosíntesis del cartílago y del hueso. Además, parece que está implicado en etapas iniciales del proceso de formación y calcificación ósea.

Aunque el mecanismo aún no es bien conocido, parece deberse a su influencia en la formación de mucopolisacáridos y colágeno, al facilitar la formación de glucosaminoglicanos y, por tanto, le confiere a dicho elemento un papel estructural. Por otra parte, los niveles de silicio en el tejido osteoide en estadios iniciales de osificación se encuentran aumentados con relación a etapas avanzadas, el elemento se localiza en el interior de la mitocondria del osteoblasto. Sin duda, las alteraciones del cartílago epifisario, consecuencia de un defecto en el crecimiento óseo endocondral, indican que el silicio está implicado en la cadena metabólica normal de formación ósea.

También se le ha atribuido al silicio un papel en el envejecimiento, en el cual disminuye los niveles de silicio en la pared arterial de la aorta y la dermis. Esta disminución parece estar relacionada con la involución hormonal y con los cambios que acontecen en los glucosaminoglicanos.

Los alimentos más ricos en silicio son los granos no sometidos a procesos de refinado y, por tanto, con alto contenido en fibra, cereales y raíces vegetales. Destacan así la avena, el trigo o el maíz. La fuente más concentrada de silicio es la cerveza. No han sido establecidas ni sus RDA ni sus AI, ni tampoco los UL, a pesar de venir recogidos en las tablas establecidas por este organismo para los oligoelementos potencialmente esenciales.

La forma química en que se ingiera a través de la dieta parece influir en su absorción; el silicio de los alimentos se absorbe hasta casi en un 50 %, mientras que los silicatos insolubles o de baja solubilidad presentan una absorción entre el 1-3 %. No se han descrito los mecanismos implicados en la absorción intestinal. La mayor parte que se ingiere no se absorbe. De hecho, se estima que se absorben aproximadamente 11-12 mg de silicio/día, de los cuales se eliminan por la orina el 90 %.

El silicio no va unido a proteínas en el plasma, donde aparece como ácido silícico monomérico no disociado. Y se acumula en el tejido conectivo incluyendo la aorta, la tráquea, los tendones, los huesos y la piel. La eliminación del silicio absorbido es principalmente urinaria muy probable en forma de ortosilicato mag-

nésico; no obstante, la mayor parte aparece en las heces, al no absorberse.

Su deficiencia provoca deformidades en los huesos periféricos y craneales, caracterizadas por defectos en el crecimiento del hueso endocondral y de las uniones articulares, reducción del cartílago, glucosaminoglicanos, colágeno y agua.

El silicio es un elemento atóxico cuando se ingiere por vía oral; sin embargo, la toxicidad por vía respiratoria es muy importante, da origen a cuadros de silicosis con afectación del parénquima pulmonar y de la pleura. De hecho, el trisilicato magnésico se ha empleado como antiácido, sin que ello conlleve alteraciones patológicas, se considera inerte para la especie humana. Otros silicatos se emplean como agentes antiespuumantes y como aditivos alimentarios, sin que produzcan efecto nocivo alguno.

Vanadio

La relación del vanadio (V) con las ATPasa o su posible papel como agente insulino mimético hicieron que a partir de 1970 varios grupos de investigación se plantearan la hipótesis del papel esencial de dicho elemento, evidencias que han sido más significativas desde 1987.

Hasta el momento la función bioquímica no ha sido descrita en animales superiores y, por tanto, no en el ser humano. Se cree que pueda tener un papel de consideración en la regulación de la NaK-ATPasa, fosforiltransferasa, adenilciclase y proteína quinasas. El vanadio interviene en varias enzimas, entre las cuales destacan las haloperoxidasas, que catalizan la reacción de oxidación de iones haluro por el peróxido de hidrógeno. En el caso de animales, las haloperoxidasas mejor conocidas son las peroxidases tiroideas. Además, existen evidencias que sugieren que la unión del ion vanadio a proteínas no hemo que contienen hierro es importante en el metabolismo del vanadio.

Tan solo un grupo reducido de alimentos contienen cifras importantes de vanadio como las espinacas, las setas, los moluscos (almejas y ostras), el perejil, la pimienta negra, semillas de eneldo y ciertos alimentos preparados. Como alimentos de contenido intermedio cabe destacar los granos, los alimentos marinos, las carnes y los productos lácteos. Por el contrario, las grasas, los aceites, las frutas y los vegetales contienen los niveles más bajos.

La absorción gastrointestinal de vanadio es muy escasa y se estima del orden de 1-5 % del ingerido, con influencia, principalmente, del estado de valencia, ya que la absorción del vanadato es superior a la del vanadilo. La absorción tiene lugar en el duodeno. Se ha sugerido que el vanadato se absorbe a través de sistemas de transporte de aniones, como el del fosfato, mientras el vanadilo usa el sistema de transporte del hierro. Con posterioridad, se distribuye a la sangre, desde donde muy rápido aparece en el riñón, el hígado, los testículos, el bazo y muy especialmente en los huesos, donde se acumula el exceso. La excreción se realiza a través de las heces a excepción del vanadio absorbido, que es

eliminado en su mayoría por la orina. Una porción relativamente importante es eliminada por vía biliar.

Níquel

Desde comienzos del siglo XX, se conoce el papel tóxico del níquel (Ni), especialmente desde el punto de vista dermatológico, origina dermatitis (eczema de contacto), así como su papel carcinogénico (riesgo de cáncer nasal y pulmonar). Sin embargo, algunos autores han observado que el níquel puede tener un posible papel esencial en el metabolismo y un efecto positivo sobre la anemia. Además, su deficiencia se ha relacionado con un retraso en el desarrollo y un proceso de hematopoyesis deprimida, por lo que en la actualidad se considera que es un elemento traza esencial para la nutrición humana.

El níquel parece tener un papel como cofactor o componente estructural de metaloenzimas específicas, presentes sobre todo en plantas y microorganismos. Así, se ha comprobado que la deficiencia de níquel afecta en gran medida al metabolismo y, más concretamente, a determinadas enzimas implicadas sobre todo en la glucólisis, el ciclo del citrato y el metabolismo de los aminoácidos.

También se afectan los niveles tisulares de fosfolípidos y triglicéridos, urea, glucosa, glucógeno y ATP. Este oligoelemento estimula la secreción de glucagón, y se compleja con los ácidos desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN), y sus enzimas reguladoras.

Además, se cree que el níquel puede actuar como cofactor facilitador de la absorción intestinal de hierro férrico, al favorecer la unión de este a moléculas liposolubles y actuar como cofactor del sistema enzimático encargado de su reducción al estado ferroso.

Los alimentos procedentes del reino animal poseen menor concentración de níquel que las plantas, dentro de las que las frutas frescas también constituyen un grupo de alimentos cuyo contenido en este oligoelemento es relativamente bajo. Entre los alimentos más ricos en níquel está el chocolate, las especias, los frutos secos (nueces), las legumbres (alubias) y las verduras. También es de reseñar el alto contenido en golosinas y alimentos estimulantes (Fig. 20.21).

Alimentos con un contenido intermedio en níquel son los derivados cárnicos, los huevos, los productos lácteos y los cereales y las pastas. Los productos del mar son fuentes pobres. Las ingestas en la dieta diaria de este elemento son muy variables. Están directamente condicionadas por la localización geográfica de los alimentos consumidos, los componentes nutritivos de la ración, la proporción de alimentos de origen animal y vegetal, el procesado de alimentos, la contaminación medioambiental y/o la migración que durante el procesado y almacenamiento de los alimentos tiene lugar desde los contenedores y distintos utensilios de cocina de acero inoxidable. Parece que los requerimientos de níquel en la especie humana, su papel esencial, es una hipótesis plausible, teniendo en cuenta su función en el reino animal.

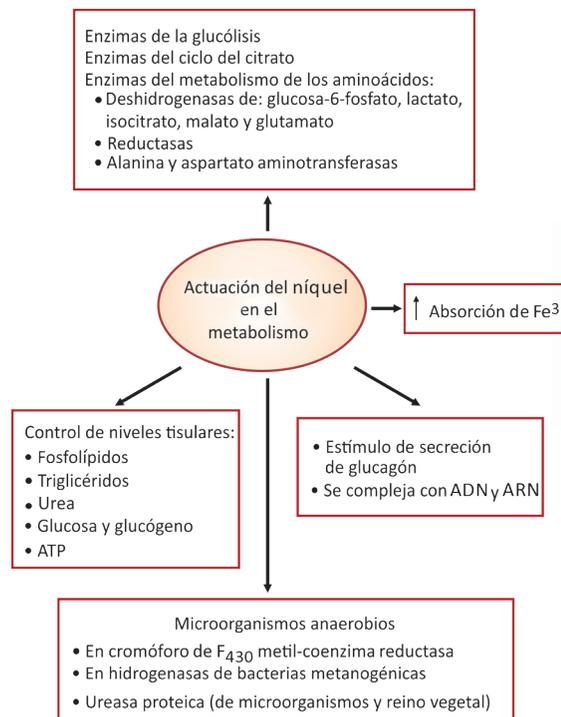


Fig. 20.21 Acción fisiológica del níquel en el metabolismo. Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2da Edición.

La absorción se realiza tanto por el tracto gastrointestinal como por vía respiratoria, y depende del compuesto incorporado a través de la dieta. Está influenciada por la concentración de otros iones divalentes y cationes que actúan como ligandos, se destacan especialmente el cinc, el cobre y el calcio, así como diversos factores tales como el sexo, la edad, la gestación y lactancia, la tasa de crecimiento y la dieta (leche, café, té, zumo de naranja, etc., que disminuyen su absorción). No es usual que se absorba más del 20-25 % de la dosis ingerida, la absorción de níquel es un proceso activo, en el que parece intervenir el sistema de absorción del hierro. Aunque es difícil interpretar la naturaleza exacta de la interacción entre el níquel y el hierro, se sabe que en situaciones deficitarias de níquel se produce una reducción de la absorción de hierro, mientras que la deficiencia del hierro estimula la absorción del níquel.

En su distribución a los tejidos interviene en gran medida la albúmina (la mayor parte del níquel plasmático está combinado con esta proteína) y también la niquelplasma, que es una α_2 -macroglobulina.

Probablemente, el níquel forme complejos con la L-histidina, la cisteína, el ácido aspártico y los ácidos nucleicos; otra fracción se transporta asociada a moléculas ultrafiltrables. No parece que existan tejidos u órganos que lo acumulen de forma especial; no obstante, en seres humanos se han encontrado mayores concentraciones en las glándulas adrenales y tiroideas, así como en el hígado, el riñón, el pulmón y el sistema nervioso central (SNC). Este elemento tiene la facultad de pasar a través de la placenta, pudiendo afectar al feto. La principal vía de eliminación del níquel

absorbido es la renal; sin embargo, la excreción fecal es mayoritaria, teniendo en cuenta que la mayor parte no se absorbe (el 90 % de la cantidad ingerida). También existen altas concentraciones en el sudor corporal, por lo que es probable que a través de las glándulas sudoríparas se elimine una cantidad significativa.

Los signos derivados de la deficiencia en níquel han sido puestos de manifiesto en numerosas especies animales, entre las que destacan las cabras, los cerdos, las ratas y las ovejas. Cuando la deficiencia es importante, disminuye el crecimiento y la hematopoyesis. También aparece afectación de varias metaloenzimas específicas, como se ha citado anteriormente al comentar su papel fisiológico, lo que sugiere que este elemento representa un papel importante en el metabolismo intermediario.

En general, se admite que la toxicidad tanto aguda como crónica del níquel es baja, dependiendo en parte de la solubilidad de los compuestos. La toxicidad aguda suele manifestarse en forma de irritación gastrointestinal, dolor de cabeza frontal, vértigo, insomnio, irritabilidad y trastornos pulmonares análogos a los producidos por la neumonía vírica.

La intoxicación crónica puede ser causa de exacerbación de procesos patológicos además de traducirse en retraso en el crecimiento, así como problemas en la reproducción y alteraciones en parámetros sanguíneos tales como disminución de la hematopoyesis, de actividades enzimáticas, edemas, entre otras. Se afectan también el hígado, los riñones, las cápsulas suprarrenales, el bazo y el cerebro. Existe un elevadísimo riesgo de cáncer de pulmón y de nariz asociado a exposiciones elevadas a este metal.

Boro

En la actualidad, el boro (B) no se considera esencial para el ser humano, pero se acepta su carácter esencial en los animales y las plantas. El boro forma complejos con varios sustratos con grupos hidroxilos, preferentemente cuando son adyacentes y se encuentran en posición -cis, actúa como regulador del metabolismo. Este elemento desempeña un papel en la función o estabilidad de la membrana celular, influye en la respuesta a la acción de hormonas, señales a través de membrana o intercambio de cationes a través de ella. El boro tiene capacidad de competición con algunas enzimas por la coenzima nicotín-adenín-dinucleótido (NAD+) y la adenina. Manifiesta también una acción en el hueso semejante a los estrógenos, está relacionado con el desarrollo de la osteoporosis.

Las principales fuentes de boro son los alimentos de origen vegetal, donde destacan, las frutas no cítricas, las verduras, los frutos secos (nueces), legumbres (maní), patata y aguacate. Otras fuentes son las bebidas fermentadas de origen vegetal, como la sidra, la cerveza y el vino. Son fuentes pobres en boro los alimentos de origen animal (carne, pescado y productos lácteos).

Sin embargo, no se han establecido todavía las recomendaciones dietéticas. Con independencia de la forma en que aparece el boro en los alimentos, este se absorbe en más de un 90 % del total ingerido. La mayor parte del boro ingerido se convierte

en $B(OH)_3$, que es la forma en que se absorbe, posiblemente por difusión pasiva, y se transporta por todo el organismo. El hueso constituye su principal lugar de almacenamiento, desde donde se incorpora a la metalotioneína, que es el almacén y vehículo de transporte a la vez de este elemento. La excreción urinaria rápida del boro absorbido constituye el principal mecanismo para la regulación de su homeostasis. Su eliminación fecal es escasa, debido al alto grado de absorción.

Sus deficiencias en el ser humano se han observado fundamentalmente en estudios realizados en mujeres menopáusicas y hombres en torno a 45 años que al ser suplementados mejoraron la alerta mental, la conducta y el rendimiento psicomotor, así como los procesos relacionados con la atención y la memoria.

El déficit de boro produce alteraciones en el metabolismo del calcio, el magnesio y el fósforo, la función cerebral y en el metabolismo energético; además, se relaciona con la aparición de somnolencia, y descenso de la alerta mental y de las habilidades psicomotoras.

El boro presenta baja toxicidad al administrarse por vía oral. Como signos de intoxicación aguda destacan las alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarreas y náuseas), dermatitis, letargo, convulsiones y anomalías del electroencefalograma (EEG), además de inducir la riboflavinuria.

Los signos asociados de toxicidad crónica por este oligoelemento contemplan la pérdida de peso ligado a la falta de apetito y náuseas, disminución de la apetencia sexual y de la eficacia reproductiva, y un descenso del volumen seminal y de la motilidad de los espermatozoides.

Resumen

El calcio, el fosfato, el magnesio y el fluoruro tienen en común que mayoritariamente se localizan en los tejidos mineralizados, huesos y dientes. Estos minerales participan en la integridad estructural del organismo, pero, además de tener un papel fundamental en la formación y mantenimiento de los huesos y dientes, son esenciales en numerosos procesos metabólicos que ocurren en todas las restantes células del organismo.

El magnesio es un mineral esencial presente sobre todo en los huesos y en la mayor parte de los tejidos humanos. Casi todas las dietas contienen adecuado magnesio alimentario, pero en ciertas circunstancias, como la diarrea, la malnutrición energética proteica grave y otras condiciones, hay pérdidas excesivas de magnesio corporal. Tales pérdidas pueden llevar a debilidad y cambios mentales y, en ocasiones, a convulsiones.

El hierro es un oligoelemento esencial para una amplia variedad de funciones biológicas, desde el transporte de oxígeno y la oxidación mitocondrial hasta la síntesis de neurotransmisores y del ADN. Múltiples proteínas del organismo precisan de una captación de hierro suficiente y apropiada para cubrir las necesidades celulares y del organismo. Desde la perspectiva nutricional, como oligoelemento esencial implicado en el transporte de oxígeno, su carencia en la dieta se traduce en la presencia de anemia.

Las células epiteliales de la mucosa duodenal regulan el transporte desde el intestino hasta la circulación, donde va ligado a proteínas puesto que en estado libre es tóxico. Se distribuye en tres compartimentos: funcional (p. ej., hemoglobina); circulante (transferrina) y de depósito (ferritina y hemosiderina). En condiciones normales, no se detecta hierro libre en el suero por la abundancia de transferrina, porque está secuestrado (el intracelular en la ferritina) para que carezca de reactividad química. Los tejidos periféricos internalizan la transferrina circulante por unión con su receptor específico (RTf) en la superficie celular. El contenido intracelular de hierro regula la síntesis del receptor de la transferrina y de ferritina, con la participación de distintas proteínas.

La absorción de hierro es regulada por mecanismos directos e indirectos: reguladores dietéticos, de reservas, eritropoyético y en respuesta a la hipoxia. El hierro hemo es más biodisponible (más fácilmente absorbible) que el inorgánico no hemo y no se ve influenciado por los componentes de la dieta. La distribución del hierro en sus diferentes compartimentos se modifica desde el nacimiento hasta la adolescencia, y los periodos vitales con mayor probabilidad de déficit son la lactancia y la adolescencia.

La cantidad de hierro transportado a través del epitelio intestinal está fuertemente regulada por los niveles intracelulares y por los requerimientos corporales de hierro y es producto directo de los niveles de expresión de las proteínas de transporte de hierro. Se postula que los niveles basales de expresión de estos transportadores en los enterocitos duodenales maduros dependen de los niveles de hierro circulante unido a transferrina, el cual es evaluado por las células cuando aún se encuentran inmaduras en las criptas.

El cobre y el cinc son elementos traza esenciales para el ser humano. Ambos elementos son indispensables para la actividad de numerosas enzimas y funciones corporales. Ambos poseen la función de regular la expresión de múltiples genes. El cinc, además, participa en la manutención de la integridad estructural de las proteínas.

El cobalto es de interés para los nutricionistas debido a que es parte esencial de la vitamina B₁₂. Cuando se aisló como una

sustancia cristalina, se encontró que la vitamina contiene aproximadamente un 4 % de cobalto. Sin embargo, la carencia de cobalto no tiene un papel importante en la anemia que resulta de la carencia de vitamina B₁₂.

Los oligoelementos o elementos traza son aquellos que se necesitan para el normal funcionamiento del organismo en cantidades de mg o µg/día. Para un elevado número de ellos, como el selenio, manganeso, cromo, molibdeno y yodo, la esencialidad en el ser humano ha sido claramente establecida. Para los restantes oligoelementos como el litio, silicio, vanadio, níquel y boro, su carácter esencial se ha puesto de manifiesto en las últimas décadas en microorganismos, plantas y animales.

Ejercicios

1. ¿Cómo se clasifican los minerales en la nutrición? ¿En qué criterio se basa?
2. Cite las principales fuentes de calcio.
3. Explique la importancia biológica del fosfato en el organismo humano. ¿Cómo se regula el fosfato sérico?
4. Mencione la importancia biomédica del magnesio.
5. ¿Cuáles son los dos minerales más deficientes en el mundo?
6. ¿Cuáles son las consecuencias de la deficiencia de hierro?
7. Describa el metabolismo del hierro. Realice una tabla donde clasifique las proteínas involucradas en el metabolismo del hierro.
8. ¿Cuáles son los alimentos fuentes de hierro? ¿Todo el hierro ingerido tiene las mismas propiedades químicas y funcionales?
9. ¿Cómo se produce la absorción del hierro?
10. ¿Cuáles son las consecuencias de la deficiencia de yodo?
11. Explique la importancia del cinc y su relación con otros minerales.
12. Comente la importancia biológica del cobre y describa su metabolismo.
13. Haga un cuadro donde recoja los minerales, incluya su clasificación y fuentes.



Capítulo 21

Requerimientos moleculares y energéticos

Calidad nutritiva de los alimentos

La calidad nutritiva de un alimento, propiamente dicha, viene determinada tanto por la cantidad como por la calidad de los nutrientes que contiene.

La energía se puede obtener de los alimentos por su combustión en presencia de oxígeno, y más concretamente de los tres macronutrientes: carbohidratos, proteínas y lípidos, y del alcohol etílico contenido en ellos. Por tanto, el valor energético de un alimento dado dependerá de su contenido en los citados componentes.

La cantidad de calor liberado puede medirse y, por lo tanto, determinarse el valor calórico de los diferentes macronutrientes, el cual se expresa en kilocalorías (véase más adelante en “Métodos para determinar el gasto energético”).

Hay dos aspectos importantes que se debe destacar en la oxidación de carbohidratos, proteínas, lípidos y alcohol de los alimentos:

- La absorción intestinal de estos compuestos en el organismo no es del 100 %. Por tanto, se tiene que restar al valor energético bruto las pérdidas de energía que se producen como consecuencia de la eliminación fecal de los nutrientes no absorbidos.
- La oxidación no es completa hasta CO_2 y agua para todos los compuestos. En el caso de las proteínas, además de CO_2 y agua, se excreta urea como producto final de su catabolismo, y las moléculas de urea todavía contienen energía, concretamente 1,25 kcal/g de proteína oxidada, cantidad que también tendrá que restarse al valor energético bruto.

Por tanto, en el organismo, la cantidad de energía extraída es aproximadamente de 4 kcal/g en el caso de la oxidación de carbohidratos y proteínas, de 9 kcal/g en el caso de la oxidación de lípidos y de 7 kcal/g para el alcohol. Conociendo los contenidos de estos cuatro componentes en el alimento, se puede estimar la cantidad total de energía. Los citados valores (4, 4, 9 y 7 kcal/g), deducidos por Atwater, *et al.* de sus clásicas investigaciones de digestibilidad y balance, son conocidos como factores de Atwater (Tabla 21.1). Dichos factores fueron revisados más tarde y considerados como satisfactorios para la estimación del valor energético de los alimentos.

El sistema de Atwater sigue vigente en la actualidad, y constituye en muchos casos la base para el cálculo del valor energético en las tablas de composición de alimentos, así como para la estimación del gasto energético.

Tabla 21.1. Calor de combustión y energía biológicamente disponible*

	Calor de combustión (kcal/g)	Absorción (%)	Pérdida en orina (kcal/g)	Factor de Atwater
Proteínas	5,6	92	1,25	4
Hidratos de carbono	4,1	99	-	4
Lípidos	9,4	95	-	9
Alcohol	7,1	100	trazas	7

*Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2da Edición.

Metabolismo energético

El gasto energético se divide en tres componentes principales:

- La tasa metabólica basal (TMB) (60-70 %).
- El efecto térmico de los alimentos o termogénesis inducida por la dieta (TID) (10 % en 24 h).
- La energía asociada con la actividad física o la termogénesis inducida por trabajo (TIT 20-30 %).

Estos porcentajes representan aproximadamente del gasto energético diario respectivamente, la actividad física es el elemento más variable.

Métodos para determinar el gasto energético

El principal trabajo del metabolismo (transporte de membrana, oxidación, reducción, síntesis, ruptura, etc.) requiere energía, en primer lugar, de los compuestos ricos en energía en forma de ATP. El mantenimiento continuo y el funcionamiento rutinario de

la célula también requieren energía. No todo el valor calórico de los alimentos disponible en los tejidos es convertido en energía útil, quizás la mitad de ella se pierda en calor, y de la energía útil la mitad se pierde en ineficiencias del proceso metabólico, solo del 20-25 % del total original está disponible para la actividad muscular. Esto también produce calor como producto final del metabolismo en el músculo. La medición del calor total producido es realizada mediante calorimetría.

Calorimetría directa

Mide el gasto energético como la velocidad con la que el calor del cuerpo se pierde hacia el ambiente. La pérdida de calor corporal incluye las pérdidas no evaporativas (conducción, convección y radiación) y las evaporativas en forma de vapor de agua.

La calorimetría directa incluye habitualmente todas las determinaciones corporales en una cámara cerrada. Las pérdidas no evaporativas de calor se calculan midiendo el gradiente de temperatura a través de las paredes de la cámara aislada o midiendo la velocidad de eliminación de calor antes que se pierda fuera de las paredes de la cámara. La pérdida evaporativa de calor se determina por la condensación de agua que aparece en la cámara y midiendo el calor latente de condensación, o determinando el incremento del contenido de agua en el aire de la cámara y calculando su calor latente de condensación. La pérdida de calor se calcula a partir de la suma de las pérdidas evaporativas y no evaporativas. En la actualidad son muy pocas las cámaras calorimétricas que funcionan según el principio de calorimetría directa, porque esta resulta técnicamente más difícil que la calorimetría indirecta.

Se ha encontrado que el gasto energético medido por calorimetría directa correlaciona muy bien con la masa libre de grasa del organismo, independientemente de la edad y el sexo. La masa libre de grasa puede ser determinada por cálculos de densidad de la sumersión en agua o por método de impedancia (el tejido magro tiene mayor conductividad eléctrica que el tejido graso). Este hallazgo sugiere como alternativa usar las técnicas de tasa metabólica basal.

El promedio para un adulto masculino normal es de 36-41 cal/m²/h y para un adulto femenino de 34-36 cal/m²/h.

El metabolismo basal está sujeto a variaciones por un número de condiciones fisiológicas o patológicas como la edad, el sexo, la actividad tiroidea, la temperatura ambiental, el sueño, la dieta, el ciclo menstrual, etc.

Calorimetría indirecta

Es un método de determinación de la toma de oxígeno en las actividades diarias que ha estado disponible por muchos años. La respiración celular requiere oxígeno para su vía oxidativa en la mitocondria. Este método se basa en la proporcionalidad que existe entre el consumo de O₂ y la producción de CO₂. Estimar el consumo de O₂ en un sujeto por un periodo determinado mientras realiza una actividad permite establecer el costo energético de dicha actividad.

El volumen de aire expirado debe ser medido con cuidado en una representación de la muestra determinada y se obtiene la

concentración de oxígeno y dióxido de carbono. Para mayor exactitud de esta medición es útil la medición de la producción de CO₂ y la excreción urinaria. La fórmula más utilizada es la desarrollada por Weir donde el gasto de energía (GE):

$$GE (kJ) = 16,489 VO_2 (L) + 4,628 VCO_2 (L) - 9,079 N (g)$$

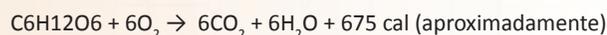
Si no se mide la excreción de nitrógeno, pero se asume la cantidad de proteínas para 15 % de la energía gastada, la fórmula llega a ser:

$$GE (kJ) = 16,318 VO_2 (L) + 4,602 VCO_2 (L)$$

El equipamiento necesario para medir el gasto de energía por calorimetría indirecta puede diseñarse para la técnica de campo o se pueden utilizar cámaras muy sofisticadas.

La calorimetría indirecta se ha realizado por diversos métodos, incluyendo el uso de cociente respiratorio. Un método utilizado es el uso de isótopos marcados de agua con deuterio (²H) y oxígeno (¹⁸O). La tasa de producción de CO₂ se determina como la diferencia entre la tasa de recambio de H (determinada por la entrada de agua) y el oxígeno (determinada por la salida de agua y CO₂).

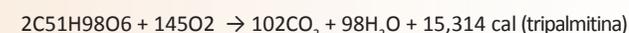
El cociente respiratorio (CR) se mide: Cuando son oxidados los carbohidratos, la reacción se representa como:



De aquí que:

$$CR = \frac{6 \text{ vol } CO_2}{6 \text{ vol } O_2} = 1,0$$

La grasa contiene menos oxígeno en su molécula en proporción a carbono e hidrógeno que los carbohidratos, y así requiere más oxígeno para la oxidación completa.



De aquí que:

$$CR = \frac{102 \text{ vol } CO_2}{145 \text{ vol } O_2} = 0,7$$

El valor promedio de 0,71 es el que se toma para las grasas.

El cociente respiratorio de las proteínas se deriva de manera indirecta de su oxidación en el organismo, ya que no puede representarse exactamente por una reacción química. Cuando una proteína se metaboliza sola se utiliza un CR = 0,80.

Cuando se determina el valor del oxígeno consumido y de CO₂ exhalado por un individuo en algún momento, el CR que se obtiene indica el tipo de metabolismo oxidativo que tiene lugar. Normalmente cuando se metaboliza una dieta mezclada el CR es cerca de 0,85. En condiciones anormales, el límite de 0,71 y 1 puede excederse en dirección superior o inferior respectivamente. En la diabetes descontrolada el CR puede estar cercano a 0,7 lo que indica que mucha de la combustión es derivada de las grasas.

Unidades de energía

La unidad de medida es caloría. La kcal es la cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura de 1 L de agua pura de 14,5-15,5 °C (1 °C). Esta unidad de medida ha sido utilizada ampliamente, y aunque en la actualidad el Sistema Internacional de Unidades se recomienda la utilización del joule o el kilojoule como medida de energía cuando se mueve 1 kg por 1 m (metro)

con una fuerza de 1 N (newton). Un joule es una medida muy pequeña y la que se utiliza en nutrición es el kJ:

$$1 \text{ kcal} = 4,184 \text{ kJ} \text{ o } 1 \text{ kJ} = 0,239 \text{ kcal}$$

Para cálculos en los que no se requiere gran exactitud el factor de conversión es: $1 \text{ kcal} = 4,2 \text{ kJ}$.

En la actualidad, no se ha podido prescindir del intercambio y comparación con la kilocaloría.

Métodos no calorimétricos

Los métodos no calorimétricos se utilizan como una alternativa para medir el gasto de energía por calorimetría indirecta, midiendo la tasa cardíaca por un periodo de 24 h. Este método requiere el establecimiento de relaciones entre la tasa cardíaca y el gasto de energía en individuos sujetos simultáneamente a monitoreo cardíaco y calorimetría indirecta y es necesario un número de diferentes actividades para establecer esta relación, ya que la tasa cardíaca y el gasto de energía no siguen una relación lineal.

El método no tiene la misma exactitud que la calorimetría indirecta, pero es más barato, no restringe al sujeto y da información en el patrón de gasto de energía en diferentes momentos del día, y puede, por lo tanto, ser utilizado en un gran número de sujetos y también niños, en los cuales la calorimetría de 24 h puede ser difícil para estimar el gasto de energía en condiciones de vida libre.

Método de agua doblemente marcada

Los avances recientes han utilizado el agua doblemente marcada. Este provee información en el gasto de energía total en sujetos no restringidos por un periodo de tres semanas y puede reflejar los requerimientos de energía verdaderos del sujeto. Este incluye que el sujeto ingiera una dosis de agua que contiene un isótopo estable (no radiactivo) marcado tanto para el oxígeno como para el hidrógeno, el cual se mezcla con el agua corporal en pocas horas. Con la energía gastada se produce CO_2 y H_2O , el CO_2 se pierde por la respiración mientras que el agua se pierde también por la respiración, la orina y el sudor. El oxígeno se pierde más rápido que el hidrógeno por estar incluido tanto en el CO_2 y como en el H_2O , no así el hidrógeno que se encuentra solo en el agua. La diferencia entre las dos tasas de pérdida de los isótopos es utilizada para calcular la producción de CO_2 del sujeto, y también para calcular el gasto de energía por la fórmula tradicional para calorimetría indirecta.

La tasa de pérdida de oxígeno e hidrógeno marcados es determinada por la disminución en la concentración de los isótopos en cualquier fluido corporal (usualmente en la orina) por un periodo de experimentación de 10 a 21 días. La diferencia entre la velocidad de eliminación de los dos isótopos refleja la producción de CO_2 .

Este método es una excelente técnica de campo si se dispone de equipos de espectrometría de masas para determinar con-

centraciones de isótopos o el equipo denominados FTIR (*fourier transform infrared spectroscopy*), más barato que los espectrómetros de masa.

La comparación del método de agua doblemente marcada y la calorimetría indirecta total sugiere que la técnica tiene una exactitud mejor de un 5 % en condiciones controladas con cuidado. La principal ventaja de este método es que el sujeto es libre para seguir su vida normal durante la medición. La principal desventaja es el alto costo de los isótopos.

Técnicas de campo sencillas

Existe una diversidad de técnicas de campo sencillas, que, si bien se les considera menos exactas y precisas que el método del agua doblemente marcada, esas técnicas son accesibles y proporcionan cierta clase de información que no proveen la del agua doblemente marcada.

- Bolsa de Douglas. Mide el costo energético de actividades específicas. La debilidad de este método reside en que es muy laborioso y que, en casos particulares, proporciona una medición relativamente inexacta de gasto energético total (GET) a causa de la dificultad para obtener información exacta del costo energético de las diferentes actividades que realiza cada individuo. A pesar de esto suele ser el único método accesible en estudios de campo y también proporciona información importante sobre los tipos de actividad, que no proveen las determinaciones de GET por el método de agua doblemente marcada.
- Cuestionarios de actividad. Han sido diseñados para obtener información sobre la actividad física habitual referida por el propio individuo. Inconvenientes: Existe una amplia gama de costos energéticos para una determinada actividad. La capacidad del individuo para recordar patrones de actividad está sujeta a errores considerables; los datos indican que los individuos recuerdan mejor la actividad extenuante que la liviana o moderada.
- Instrumentos que miden el movimiento. Los podómetros que se llevan prendidos a un cinturón o tobillo para contabilizar los movimientos específicos como los pasos al caminar o correr.
- Los acelerómetros portátiles. Trabajan de acuerdo con el principio de que cuando un individuo se mueve la aceleración de los miembros del cuerpo es proporcional (teóricamente) a las fuerzas musculares involucradas y, por lo tanto, al gasto de energía.
- La frecuencia cardíaca. Determinación fisiológica sencilla y en algunas situaciones constituye un método práctico y satisfactorio para medir metabolismo.

Requerimientos nutricionales

Los requerimientos nutricionales son las cantidades mínimas de todos y cada uno de los nutrientes que el individuo necesita ingerir para mantener un estado nutricional adecuado y prevenir la aparición de la enfermedad.

La OMS define los requerimientos energéticos como: “La ingesta de energía necesaria para equilibrar el gasto energético

cuando el tamaño y la composición corporales y el grado de actividad física del individuo corresponda a una buena salud a largo plazo y que permita mantener una actividad física económicamente necesaria y socialmente deseable”.

Además, como consecuencia de la relación nutrición/salud, ha de referirse también a la “calidad” de algún nutriente en particular, como ocurre con la grasa. Cuando las cantidades ingeridas son insuficientes se produce el estado carencial, global o específico. Este nivel de ingesta necesario para evitar la aparición del estado carencial determina las necesidades mínimas del nutriente. El requerimiento nutricional difiere de una persona a otra de acuerdo con la edad, el sexo, el tamaño y la composición corporales, la actividad física, el estado fisiológico (crecimiento, embarazo, lactancia), el estado de salud, las características genéticas y el lugar donde se vive.

Recomendaciones nutricionales

Se refieren a grupos de individuos, poblaciones o colectividades; el requerimiento cuantitativo de cada nutriente debe cubrir la variabilidad individual de las poblaciones.

Los valores de todos y cada uno de los nutrientes que cubren esta variabilidad constituyen las ingestas recomendadas (IR); por lo tanto, los requerimientos se refieren al individuo y las ingestas recomendadas a una colectividad de individuos teniendo en cuenta la variabilidad de la población. No deben confundirse ambos términos. Este acápite se profundizará en el capítulo siguiente.

Los requerimientos energéticos deben estimarse de sobre la base del gasto de energía y no de la ingestión de energía.

Metabolismo basal

La demanda energética basal (tasa metabólica basal o TMB, por sus siglas) es la energía necesaria para el mantenimiento de los procesos fundamentales celulares e hísticos del organismo en condiciones de reposo total (digestivo, físico y emocional), representa el 60-75 % del gasto energético total en los individuos sedentarios.

La tasa metabólica basal se define como el número de calorías utilizadas por el organismo por metro cuadrado de superficie corporal por hora. El metabolismo basal del organismo varía con la condición en la cual está el sujeto. El gasto total de energía refleja dos factores.

El primer factor representa específicamente la energía necesaria para el mantenimiento de la temperatura corporal, sostén mínimo del trabajo de los músculos cardiorrespiratorios y el suministro de los requerimientos energéticos del resto de los tejidos, la transmisión de señales, el mantenimiento del tono muscular y la síntesis de biomoléculas. Este componente del gasto energético corresponde a la suma de los gastos metabólicos de cada uno de los órganos y sistemas, sobre todo el corazón, el hígado, el sistema nervioso, el riñón y el músculo (Tabla 21.2).

La demanda energética basal depende principalmente del tamaño y la composición corporal, así como de la edad; y en la práctica, el factor más importante de ellos para el cálculo de la TMB es el peso corporal. La TMB se correlaciona mejor con la masa magra que con el peso corporal, mientras que los tejidos no grasos presentan un elevado gasto energético, el tejido adiposo tiene una baja actividad metabólica en relación con el resto del organismo.

Tabla 21.2. Contribución porcentual al metabolismo basal de distintos órganos y zonas del organismo (estos valores hacen referencia a un varón de 70 kg) *

Órgano	Peso absoluto	Porcentaje del peso corporal	Porcentaje del metabolismo basal
Hígado	1,5	2,10	26,4
Sistema nervioso	1,4	2,00	18,3
Corazón	0,3	0,43	9,2
Riñones	0,3	0,43	7,2
Músculo esquelético	27,8	39,70	25,6
Total	31,3	44,66	86,7

*Tomado y modificado de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2da Edición.

Las situaciones fisiológicas o patológicas que conllevan cambios en la masa magra producen cambios en la tasa metabólica basal. En los adultos menores de 60 años, la edad modifica poco la TMB, ya que, para un mismo peso, disminuye solo el 1 % en cada década.

En lo que respecta a los obesos, su TMB es mayor que el de los individuos con normopeso, debido a que el desarrollo del tejido adiposo conlleva también un cierto incremento de la masa magra, que presenta una elevada actividad metabólica; aproximadamente el 75 % del exceso de peso corresponde a grasa corporal y el 25 % a masa magra.

En los niños el cambio de la TMB depende de los kilogramos de peso corporal según la edad. No ha sido posible precisar si este cambio se debe a la edad del niño por sí misma, o es causado por el incremento del peso corporal relacionado con el crecimiento a estas edades.

El sexo es otro aspecto importante para tener en cuenta para el cálculo de la TMB. La edad, y con ella el crecimiento y las modificaciones fisiológicas que va experimentando el organismo en su desarrollo, modifica de manera considerable el gasto energético. Las necesidades de energía necesarias para el crecimiento (excepto para los lactantes) son relativamente pequeñas, en comparación con las que se requieren para el mantenimiento.

La comprobación de un crecimiento adecuado es útil para evaluar si el aporte energético es suficiente o no. Por ser la edad un factor que influye marcadamente en el valor de la TMB, bien de manera directa o a causa de los cambios de masa corporal, relacionados con el crecimiento o el envejecimiento, se han definido intervalos principales de edad que reflejen las características fisiológicas de los hombres y mujeres, que incluyan los cambios continuos en la tasa de crecimiento, la composición corporal y la actividad física principalmente.

Como la TMB es responsable del mantenimiento de la temperatura corporal, en un clima frío se requerirá la liberación de calor adicional para su el mantenimiento. Por otra parte, la TMB decrece en climas de temperaturas altas.

El otro factor a tener en cuenta fluctúa ampliamente dependiendo de la extensión del ejercicio y de la cantidad del alimento consumido. La actividad física incrementa las necesidades energéticas en dependencia de su intensidad y duración. En relación con el gasto energético derivado de esta actividad, se tienen en cuenta por separado las actividades ocupacionales y aquellas que suelen desarrollarse en el tiempo libre (incluyendo actividades domésticas y sociales) que pueden ser deportivas, culturales o recreativas.

La TMB diaria se determina con el empleo de ecuaciones de regresión a partir del peso real o el recomendable por grupos de edad. Para estimar las necesidades energéticas totales por día, se multiplicará el valor de la TMB por un factor que incluye el costo energético de la actividad física desarrollada por el individuo, el incremento del tono muscular y de las necesidades de energía derivadas del crecimiento, embarazo, lactancia o enfermedad en el caso que corresponda.

La intensidad y duración de la actividad física influye notoriamente en el consumo energético de un individuo. Se conoce que un hombre sano, de 70 kg de peso corporal, consume 65 cal/h mientras duerme; 100 cal/h reposando sentado; 200 cal/h caminando despacio; 570 cal/h corriendo y 1100 cal/h subiendo escaleras.

Se debe destacar que los varones presentan valores de TMB mayores que las mujeres, y los atletas, mayores que los individuos sedentarios, debido a su mayor masa muscular, y que con el envejecimiento se va produciendo una reducción progresiva de la TMB debido a la reducción de la masa magra.

Por lo tanto, los requerimientos energéticos diarios de las personas sanas están dados por la demanda basal del individuo, y dependen tanto del tamaño del individuo, composición corporal, edad (niños en periodo de crecimiento, adolescentes, ancianos), sexo, clima donde habite; así como del estado fisiológico (como crecimiento, embarazo o lactancia) o durante el transcurso de una enfermedad, convalecencia o traumatismo donde se precisa de un aporte extra de energía. El factor más importante en la variación del gasto energético lo constituye la actividad física (Tabla 21.3)

Tabla 21.3. Valores medios del costo energético de la actividad física ocupacional en los hombres y mujeres*

Tipo de trabajo	Mujeres costo medio (factor de la TMB)	Hombres costo medio (factor de la TMB)
Trabajo ligero 75 % del tiempo sentado o de pie 25 % del tiempo de pie y moviéndose	1,7	1,7
Trabajo moderado 25 % del tiempo sentado o de pie 75 % del tiempo de pie y moviéndose	2,2	2,7
Trabajo intenso 40 % del tiempo sentado o de pie 60 % del tiempo en la actividad ocupacional específica	2,8	3,8

*Tomado y modificado de Hernández Triana, y otros. (2009).

Requerimientos energéticos en la infancia

Los requerimientos energéticos en la infancia son iguales a la suma del gasto energético total (GET) y el costo energético del crecimiento (CEC). El metabolismo basal de los lactantes es fundamental para el mantenimiento del cerebro, el hígado, el corazón y los riñones. Ha sido extensamente investigado y se reportan rangos de 180-251 kJ/kg al día (43-60 kcal/kg por día).

Las ecuaciones de predicción de la TMB para niños saludables menores de tres años propuestas por Schofield y colaboradores son:

- Niños:
 - TMB (mJ/día) = 0,0007 peso (kg) + 6,349 longitud (m) - 2,584
(kcal/día) = 0,1673 peso (kg) + 1517 longitud (m) - 618
- Niñas:
 - TMB (mJ/día) = 0,068 peso (kg) + 4,281 longitud (m) - 1,730
(kcal/día) = 16,25 peso (kg) + 1023 longitud (m) - 413

Estas ecuaciones tienen la desventaja de no estimar adecuadamente la TMB en los primeros meses, por lo que otros investigadores han realizado otras propuestas teniendo en cuenta las TMB en los momentos de sueño y ajustes a estas ecuaciones.

La actividad física representa un componente del GET que incrementa a medida que el lactante crece y se desarrolla. El GET difiere por edad, sexo (mayor en niños que en niñas) y el tipo de alimentación (mayor en alimentados con fórmula con relación a los que toman lactancia materna) y significativamente correlacionada con el peso y la longitud.

La ingestión de energía de los niños debe garantizar el balance entre un adecuado nivel de actividad física para el mantenimiento de la salud y permitir además la adecuada cantidad de energía en los tejidos en crecimiento, compatible con un crecimiento y desarrollo normal. Por lo tanto, resulta necesario determinar con exactitud los niveles apropiados de actividad física, crecimiento y composición corporal para un desarrollo saludable.

Los requerimientos de energía necesarios para el crecimiento normal son pequeños en relación con las necesidades para el mantenimiento. Por ello, un nivel de crecimiento normal es un indicador sensible de la adecuación de la ingestión energética. Para determinar el costo del crecimiento, el contenido de energía de los nuevos tejidos sintetizados, considerando por separado la deposición grasa y proteica, han sido medidos con exactitud.

Los principales componentes del gasto diario total de energía que determinan los requerimientos de energía del niño menor de un año de edad son los siguientes:

- Metabolismo basal. Los valores del metabolismo basal de niños (43-60 kcal/kg/día) son casi dos veces superiores a los del adulto.
- Termorregulación. El recién nacido responde a la exposición a bajas temperaturas mediante incremento de la termogénesis sin escalofríos que se genera en el tejido graso marrón de la región interescapular y en las zonas alrededor de los grandes vasos del mediastino y la región abdominal. Cuando esta es insuficiente para el mantenimiento de la temperatura corporal, la función es asumida por la termogénesis mediada por escalofríos.
- Efecto térmico de la alimentación. Como los niños durante esta etapa de la vida son alimentados con frecuencia, entonces el efecto térmico de la alimentación sobre el gasto de energía es continuo y variable, y la mayor parte de las veces combinado con el efecto del costo energético de la síntesis de nuevos tejidos.
- Actividad física. El valor del nivel de actividad física (NAF) se incrementa desde 1,2 a 3 meses de edad hasta 1,4 a 2 años. El GET es menor en niños con lactancia materna y esta elevación en los valores del GET en niños que reciben lactancia artificial también fue considerada en la estructuración de las recomendaciones de energía.
- Crecimiento. El costo energético del crecimiento es un aspecto de importancia práctica durante la primera mitad de la infancia, periodo durante el cual la deposición energética contribuye de forma significativa a los requerimientos de energía.

Los requerimientos se incrementan a medida que el niño crece, y son superiores en varones que en hembras. Las variaciones en peso y composición corporal y la forma de alimentación son responsables de las diferencias. En los niños que reciben lactancia artificial y que tienen un requerimiento más elevado, desaparecen las diferencias después del año.

Debido a las discrepancias encontradas entre las propuestas de los requerimientos para los niños que viven en países desarrollados y los países en vías de desarrollo, los expertos cubanos decidieron mantener las propuestas existentes aprobadas por el Comité de la FAO/OMS en 1985 para los niños y adolescentes (Tablas 21.4, 21.5 y 21.6).

Tabla 21.4. Necesidades energéticas diarias totales promedio, calculadas para lactantes desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad*

Edades (meses)	Niños (kcal)	Niñas (kcal)
0-1	470	445
1-2	550	505
2-3	610	545
3-4	655	590
4-5	695	630
5-6	730	670
6-7	765	720
7-8	810	750
8-9	855	800
9-10	925	865
10-11	970	905
11-12	1050	975

*Tomado y modificado de Hernández Triana, M. (2005)

Tabla 21.5. Necesidades energéticas diarias totales promedio de niños y niñas de 1 a 10 años

Edades (años)	Niños (kcal)	Niñas (kcal)
1-2	1200	1140
2-3	1410	1310
3-4	1560	1440
4-5	1690	1540
5-6	1810	1630
6-7	1900	1700
7-8	1990	1770
8-9	2070	1830
9-10	2150	1880

*Tomado y modificado de Hernández Triana, M. (2005)

Tabla 21.6. Necesidades energéticas diarias totales promedio de niños mayores de 10 años y adolescentes*

Edad (años)	Muchachos		Muchachas	
	Factor TMB	kcal	Factor TMB	kcal
10-12	1,75	2200	1,64	1950
12-14	1,68	2400	1,59	2100
14-16	1,64	2650	1,60	2150
16-18	1,60	2850	1,53	2150

*Tomado y modificado de Hernández Triana, M. (2005)

Requerimientos energéticos en los adultos

En el año 2004 se establecieron los nuevos valores de requerimientos que rigen para la población adulta utilizando una metodología para su estimación en grupos poblacionales, basados en la talla corporal y el peso idóneo para esa talla, con el objetivo de alcanzar un índice de masa corporal de 21. Las novedades introducidas para definir las nuevas recomendaciones de adultos, se basan en la instauración del método factorial de cálculo que tiene en cuenta la tasa metabólica basal y el nivel de actividad física (TMB x NAF):

- Para el cálculo del costo energético se utilizó un múltiplo de la TMB por minuto, también denominada razón de actividad física (*physical activity ratio*[PAR]), que tiene en cuenta las diferencias de tamaño y composición corporal.
- El requerimiento energético de 24 h fue expresado como un múltiplo de la TMB utilizando el valor del nivel de actividad física (NAF o PAL).
- Cuando se desconoce el NAF de una población, este puede calcularse utilizando factores estimados como en el ejemplo presentado en la tabla 21.7, en el cual se distribuye la duración de la realización de actividades de diferente intensidad durante las 24 h, y se le asigna a cada una de ella el costo energético correspondiente. En esta tabla se presenta un ejemplo del cálculo del NAF.

El rango de valores de NAF estimado para poblaciones de adultos oscila entre 1,40 y 2,40. El valor de NAF deseable, desde un punto de vista fisiológico y de salud, debe ser aquel que incluya la práctica regular de actividad física durante el trabajo o el tiempo libre y que sea de una intensidad y duración tal que reduzca el riesgo de sobrepeso corporal y de enfermedades crónicas usualmente asociadas. El valor que puede cumplir este objetivo es de NAF = 1,75.

El requerimiento medio de energía de una población se propone sea calculado por el método factorial con el uso de los valores de la TMB, medida o estimada para grupos de población mediante las ecuaciones de predicción que se propone y con el nivel de actividad física (NAF) que se estime o se mida para esa población.

Tabla 21.7. Cálculo factorial del gasto energético total (GET) para un grupo de población con estilo de vida activo o moderadamente activo

Principales actividades diarias	Tiempo dedicado (h)	Costo energético de la actividad (PAR)	Tiempo por costo energético
Dormir	8	1	8,0
Cuidado y aseo personal (vestirse, ducharse)	1	2,3	2,3
Comer	1	1,5	1,5
Estar parado, cargar pesos ligeros, arreglar mesas, organizar mercancías	8	2,2	17,6
Trasladarse al trabajo en ómnibus	1	1,2	1,2
Caminar a diversas velocidades sin carga	1	3,2	3,2
Realizar ejercicios aeróbicos de baja intensidad	1	4,2	4,2
Efectuar actividades de descanso ligeras (ver televisión, manejar computadoras)	3	1,4	4,2
Total	24		42,2

Valor medio de NAF (múltiplo de la TMB) $42,2/24 = 1,76$

*Tomado y modificado de Hernández Triana, M. (2005)

Los principios de establecimiento de las recomendaciones de energía para adultos están basados en la propuesta del Comité de Expertos de FAO/OMS/UNU de 1985, de manera que estableció un nuevo método factorial para el cálculo del gasto energético total de grupos de población cubana y la estimación de su tasa metabólica basal (TMB) con las ecuaciones propuestas por Schofield. Las ecuaciones corregidas de Schofield pueden sobrestimar la TMB en algunos grupos poblacionales, por lo que se utilizaron las correcciones de las ecuaciones para el cálculo de la TMB en las diferentes edades.

Las ecuaciones para el cálculo de la TMB con los pesos de referencia de la población se muestran en la tabla 21.8.

Tabla 21.8. Ecuaciones para la estimación de la TMB a partir del peso corporal

Edad (años)	mJ/día	Error Estándar*	kcal/día	Error estándar*
Hombres				
< 3	TMB = 0,049 kg + 0,127	0,292	TMB = 59,512 kg + 30,4	70
3 – 10	TMB = 0,095 kg + 2,211	0,280	TMB = 22,706 kg + 504,3	67
10 – 18	TMB = 0,074 kg + 2,754	0,441	TMB = 17,686 kg + 658,2	105
18 – 30	TMB = 0,063 kg + 2,896	0,641	TMB = 15,057 kg + 692,2	153
30 – 60	TMB = 0,048 kg + 3,653	0,700	TMB = 11,472 kg + 873,1	167
> 60	TMB = 0,049 kg + 2,459	0,686	TMB = 11,711 kg + 587,7	164
Mujeres				
< 3	TMB = 0,244 kg + 0,130	0,246	TMB = 58,317 kg + 31,1	59
3 – 10	TMB = 0,085 kg + 2,033	0,292	TMB = 20,315 kg + 485,9	70
10 – 18	TMB = 0,056 kg + 2,898	0,466	TMB = 13,384 kg + 692,6	111
18 – 30	TMB = 0,062 kg + 2,036	0,497	TMB = 14,818 kg + 486,6	119
30 – 60	TMB = 0,034 kg + 3,538	0,465	TMB = 8,126 kg + 845,6	111
> 60	TMB = 0,038 kg + 2,755	0,451	TMB = 9,082 kg + 658,5	108

* No incluye el límite superior.

Kg: peso corporal idóneo para la talla, con el objetivo de alcanzar un IMC = 21.

Fuente: Schofield WN. (1985).

En relación con el valor del NAF calculado para una población masculina de 30-60 años, con un peso corporal medio de 70 kg y una tasa metabólica basal de 7,01 mJ/día (TMB = 0,048 · 70 kg + 3,653 mJ/día) o 1 676,14 kcal/día (TMB = 11,472 · 70 kg + 873,1), el requerimiento de energía alimentaria (REE) se calcula de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{REE} &= 1,76 \cdot 7,01 = 12,34 \text{ mJ.} \\ &= 2\,950 \text{ kcal.} \\ &= 176 \text{ kJ/kg peso/día.} \\ &= 42 \text{ kcal/kg peso/día.} \end{aligned}$$

Idénticos múltiplos de la NAF se aplican para hombres y mujeres, lo que no debe estar basado únicamente en la cantidad de energía que demanda la ocupación laboral principal, ya que existen muchas personas que tienen un nivel de actividad física ligero, pero desarrollan actividades intensas en su tiempo libre, y en otros casos, hay quienes poseen niveles de actividad ocupacional intensa o muy intensa y que son sedentarios en su tiempo libre. Por esta razón, los estimados factoriales de los requerimientos energéticos en el gasto de energía están asociado con estilos de vida, aspecto que combina la actividad física ocupacional con las actividades recreacionales.

Clasificación del nivel de actividad física de las poblaciones de acuerdo con sus estilos de vida

Estilos de vida sedentarios o con actividad ligera (NAF medio = 1,55). Son característicos de personas con ocupaciones que no

demandan mucho esfuerzo físico, no requieren caminar largas distancias hasta su trabajo, por lo general utilizan vehículos de motor para transportarse hasta el centro laboral, no realizan ejercicio corporal con regularidad y pasan la mayor parte del tiempo de trabajo sentados o parados, con pequeño desplazamiento corporal (conversando, leyendo, viendo televisión, escuchando radio, utilizando computadoras, etc.). Un ejemplo de esto lo constituyen los trabajadores de oficinas de áreas urbanas, quienes solo se encuentran ocasionalmente involucrados en actividades que demandan energía, durante o después de horario de trabajo. Otro ejemplo son las mujeres residentes en áreas rurales, quienes tienen electricidad, servicio de agua y calles pavimentadas e invierten la mayor parte del tiempo en actividades domésticas, de compras en el mercado o en cuidado de niños alrededor de sus casas o en ellas. El rango de valores de NAF para este estilo de vida es 1,40-1,69.

Estilos de vida activos o moderadamente activos (NAF medio = 1,85). Esas personas tienen ocupaciones que no son vigorosas en términos de necesidades de energía, pero que tienen un gasto superior a las actividades referidas que las descritas para los estilos de vida sedentarios. Pueden ser personas con ocupaciones sedentarias que regularmente pasan una cierta cantidad de tiempo en actividades físicas moderadas o vigorosas, durante su trabajo o en el desarrollo de actividades recreacionales. Por ejemplo, la realización diaria de 1 h (continua o a intervalos) de ejercicio moderado o vigoroso, tal como correr, trotar, montar bicicleta, bailes aeróbicos o actividades deportivas varias, pueden elevar el NAF promedio de una persona de 1,55 (que corresponde a la categoría de sedentario) a 1,75 (categoría de moderado-activo). Otros ejemplos de estilo de vida moderado-activo están asociados con ocupaciones tales como, la de los trabajadores de la construcción

o las de mujeres rurales en países menos desarrollados que habitan en pequeñas poblaciones sin electricidad ni servicio de agua, quienes participan en actividades agrícolas no mecanizadas y caminan grandes distancias hasta el trabajo o la casa en busca de agua, madera o combustible. El rango de valores de NAF para este estilo de vida es 1,70-1,99.

Estilos de vida muy activos (NAF medio = 2,20). Característico de personas involucradas en trabajos vigorosos o en actividades intensas durante el tiempo libre. Ejemplo de esto son las mujeres con ocupaciones no sedentarias quienes bailan, nadan, corren o realizan ejercicio físico aeróbico 2 h cada día, o los trabajadores de la agricultura no mecanizada, quienes trabajan con machete, hoz o guataca durante varias horas diariamente, y también caminan largas distancias sobre vías no pavimentadas, a menudo con cargas pesadas. El rango de valores de NAF para este estilo de vida es 2,00-2,40.

Niveles de actividad física extremadamente bajos o altos

Niveles de actividad física extremadamente bajos permiten la supervivencia, pero no son compatibles con una buena salud por un tiempo prolongado, no permiten un libre desplazamiento por los alrededores o garantizar la vida. Este valor medio de NAF = 1,21 es similar a las necesidades basales de energía (1,27) y se sugiere como el nivel para supervivencia a corto plazo de personas dependientes totalmente inactivas en condiciones de crisis. Este valor se considera bajo e incompatible con la supervivencia y no debe ser usado para programas de establecimiento de requerimientos mínimos de energía, ya que las personas no se encuentran completamente inactivas en condiciones de crisis y estas condiciones imponen demandas de energía extra que deben ser también cubiertas.

Los niveles de actividad física extremadamente altos han sido medidos en ciclistas que pedalean durante una semana o portadores de trineos en el Ártico (NAF = 4,5-4-7), pero tales niveles de actividad física no son sostenibles durante mucho tiempo. En las recomendaciones nutricionales para la población cubana de 1996 se estableció para grupos poblacionales excepcionalmente activos, como los cortadores de caña de alta productividad y los leñadores, el valor de NAF = 2,7. Este valor, medido por estudios de gasto energético del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, debe mantenerse en las presentes recomendaciones.

El comité de expertos de energía de FAO/OMS/UNU de 2004 concluyó que los requerimientos de energía para adultos mayores debían ser calculados sobre la base de sus niveles de actividad física, de igual forma que se calculan para adultos más jóvenes y se continuarán utilizando las ecuaciones de predicción propuestas en la tabla anterior. Deben realizarse consideraciones particulares para los grupos de población de edad avanzada más o menos activos y la estimación correcta de sus requerimientos se deben establecer más por sus estilos de vida y nivel de actividad física que por estrictos puntos de corte para la edad.

Las nuevas recomendaciones nutricionales que deben alcanzar los individuos con un IMC = 21, cumplen con todos los lineamientos de FAO/OMS/UNU del año 2004 y con los propósitos de Cuba de prevenir el desarrollo del sobrepeso y las enfermedades crónicas (véase el capítulo 22)

En ciertas situaciones fisiológicas, tales como el crecimiento, el embarazo y la lactancia, una parte del aporte energético también se destina a la formación de estructuras corporales, al desarrollo del feto y a la producción de leche, respectivamente. Así, durante la gestación, y la lactancia la energía requerida para el desarrollo del feto, de los tejidos maternos (placenta, útero, glándulas mamarias y tejido adiposo) y para producir la leche, puede representar un incremento del total de kilocalorías, parte de la cual proviene de los depósitos de grasa que la madre ha ido acumulando a lo largo del embarazo.

Requerimiento estimado de energía (REE). En el caso particular de la energía se establece como el nivel de ingestión dietética diaria promedio que se predice sea capaz de mantener el balance energético de un adulto saludable de determinada edad, sexo, peso, talla y nivel de actividad física y que es consistente con un buen estado de salud. En niños, mujeres embarazadas, y que lactan, el REE se establece de forma tal que incluye las necesidades asociadas con la deposición (Tablas 21.9 y 21.10).

Regulación del balance energético y de la composición corporal

El balance entre la energía ingerida y el gasto calórico es el principal factor determinante del peso corporal en los adultos. Los depósitos de glucógeno y de proteínas varían poco por lo que la regulación del peso corporal se debe fundamentalmente a la regulación del tamaño de los depósitos grasos. El sistema para el control energético en ser humano es muy complejo, e incluye numerosos procesos.

Este sistema permite a la mayoría de los adultos mantener estable el peso corporal durante periodos de tiempo prolongados, a pesar de las fluctuaciones diarias en la ingestión de alimentos. El sistema está mejor preparado para hacer frente a situaciones de aporte de energía limitado, que, a situaciones de exceso de ingesta, resulta más eficaz combatiendo la pérdida de peso que evitando el exceso. Esta situación contribuye a dar explicación a la elevada prevalencia de obesidad en la población actual, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo donde coexisten la desnutrición y la obesidad (doble carga de malnutrición).

En la actualidad, está teniendo lugar un claro incremento de la prevalencia de obesidad en las sociedades desarrolladas. La coexistencia de obesidad en varios miembros de una misma familia ha llevado al estudio del papel de los factores genéticos en su desarrollo. Por otra parte, la gran variabilidad interindividual en la respuesta a la dieta y la predisposición al sobrepeso y la obesidad reflejan la variabilidad genética de los mecanismos corporales de control del peso corporal.

Tabla 21.9. Requerimientos estimados de energía (REE) para hombres adultos cubanos con un IMC = 21, calculada según FAO/OMS/UNU, 2004*

Requerimientos de energía. Población cubana. Hombres												
Grupo de edad (años)	Talla (m)	Peso medio IMC = 21	TMB por ecuaciones de Shofield (kcal/día)	REE en kcal/día								
				Estilos de vida. Valores de NAF								
				Sedentario-ligero			Activo			Muy activo		
				Mínimo	1,55	1,60	1,80	1,85	2,00	2,20	2,40	Excep Activo 2,70
	1,45	1,55	1,60	1,80	1,85	2,00	2,20	2,40	2,70			
18 a 30	1,45	44,2	1357	1968	2103	2117	2443	2510	2714	2985	3257	3664
	1,50	47,3	1404	2035	2176	2246	2527	2597	2807	3088	3369	3790
	1,55	50,5	1452	2105	2250	2323	2613	2686	2904	3194	3484	3920
	1,60	53,8	1502	2177	2328	2403	2703	2778	3003	3304	3604	4054
	1,65	57,2	1553	2252	2407	2485	2795	2873	3106	3417	3727	4193
	1,70	60,7	1606	2329	2489	2570	2891	2971	3212	3533	3854	4336
	1,75	64,3	1661	2408	2574	2657	2989	3072	3321	3653	3985	4483
	1,80	68,0	1717	2489	2661	2747	3090	3176	3433	3777	4120	4635
	1,85	71,9	1774	2573	2750	2839	3194	3283	3549	3904	4259	4791
	1,90	75,8	1834	2659	2842	2934	3301	3392	3667	4034	4401	4951
	1,95	79,9	1895	2747	2937	3031	3410	3505	3789	4168	4547	5115
	2,00	84,0	1957	2838	3033	3131	3523	3620	3914	4305	4697	5284
30 a 60	1,45	44,2	1380	2000	2138	2207	2483	2552	2759	3035	3311	3725
	1,50	47,3	1415	2052	2193	2264	2547	2618	2830	3113	3396	3821
	1,55	50,5	1452	2105	2250	2323	2613	2686	2904	3194	3485	3920
	1,60	53,8	1490	2160	2309	2384	2682	2756	2980	3278	3576	4023
	1,65	57,2	1529	2217	2370	2446	2752	2829	3058	3364	3670	4128
	1,70	60,7	1569	2276	2432	2511	2825	2903	3139	3453	3766	4237
	1,75	64,3	1311	2336	2497	2577	290	2980	3222	3544	3866	4349
	1,80	68,0	1654	2398	2563	2646	2977	3059	3307	3638	3969	4465
	1,85	71,9	1698	2462	2631	2716	3056	3141	3395	3735	4074	4584
	1,90	75,8	1743	2527	2701	2788	3137	3224	3486	3834	4183	4706
	1,95	79,9	1789	2594	2773	2863	3221	3310	3578	3936	4294	4831
	2,00	84,0	1837	2663	2847	2939	3306	3398	3673	4041	4408	4959
> 60	1,45	44,2	1105	1602	1712	1768	1989	2044	2210	2430	2651	2983
	1,50	47,3	1141	1655	1769	1826	2054	2111	2282	2510	2739	3081
	1,55	50,5	1179	1709	1827	1886	2121	2180	2357	2593	2829	3182
	1,60	53,8	1217	1765	1887	1948	2191	2252	2435	2678	2921	3287
	1,65	57,2	1257	1823	1949	2012	2263	2326	2514	2766	3017	3395
	1,70	60,7	1298	1883	2013	2078	2337	2402	2597	2857	3116	3506
	1,75	64,3	1341	1944	2078	2145	2414	2481	2682	2950	3218	3620
	1,80	68,0	1385	2008	2146	2215	2492	2561	2769	3046	3323	3738
	1,85	71,9	1429	2073	2216	2287	2573	2644	2859	3145	3431	3859
	1,90	75,8	1476	2139	2287	2361	2656	2730	2951	3246	3541	3984
	1,95	79,9	1523	2208	2360	2437	2741	2817	3046	3350	3655	4112
	2,00	84,0	1571	2279	2436	2514	2829	2907	3143	3457	3771	4243

METABOLISMO · NUTRICIÓN · CARDELLA · HERNÁNDEZ · PITA

*Tomado de: Hernández Triana, Manuel. (2005). Requerimiento de energía alimentaria para la población adulta cubana. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [revista en la Internet].

Tabla 21.10. Requerimientos estimados de energía (REE) para mujeres adultas cubanas con un IMC = 21, calculada según FAO/OMS/UNU, 2004*

Requerimientos de energía. Población cubana. Mujeres												
Grupo de edad (años)	Talla (m)	Peso medio IMC = 21	TMB por ecuaciones de Shofield (kcal/día)	REE en kcal/día								
				Estilos de vida. Valores de NAF								
				Sedentario-ligero			Activo			Muy activo		
Mínimo	1,45	1,55	1,60	1,80	1,85	2,00	2,20	2,40				
18 a 30	1,45	44,2	1141	1654	1768	1825	2054	2111	2282	2510	2738	3080
	1,50	47,3	1187	1721	1839	1899	2136	2195	2374	2611	2848	3204
	1,55	50,5	1234	1790	1913	1975	2222	2283	2468	2715	2962	3332
	1,60	53,8	1283	1861	1989	2053	2310	2374	2566	2823	3080	3465
	1,65	57,2	1334	1934	2067	2134	2401	2467	2668	2934	3201	3601
	1,70	60,7	1386	2010	2148	2217	2495	2564	2772	3049	3326	3742
	1,75	64,3	1440	2087	2231	2303	2591	2663	2879	3167	3455	3887
	1,80	68,0	1485	2167	2317	2392	2691	2765	2990	3289	3588	4036
	1,85	71,9	1552	2250	2405	2483	2793	2870	3103	3414	3724	4189
	1,90	75,8	1610	2334	2495	2576	2898	2978	3220	3542	3864	4347
	1,95	79,9	1670	2421	2588	2672	3006	3089	3340	3674	4008	4509
2,00	84,0	1731	2510	2684	2770	3116	3203	3463	3809	4155	4675	
30 a 60	1,45	44,2	1204	1746	1867	1927	2168	2228	2409	2650	2891	3252
	1,50	47,3	1230	1783	1906	1967	2213	2275	2459	2705	2951	3320
	1,55	50,5	1256	1821	1946	2009	2260	2323	2511	2762	3013	3390
	1,60	53,8	1282	1860	1988	2052	2308	2373	2565	2821	3078	3463
	1,65	57,2	1310	1900	2031	2096	2358	2424	2620	2882	3144	3537
	1,70	60,7	1339	1941	2075	2142	2410	2477	2678	2945	3213	3615
	1,75	64,3	1368	1984	2121	2189	2463	2531	2736	3010	3284	3694
	1,80	68,0	1398	2028	2168	2238	2517	2587	2797	3077	3356	3776
	1,85	71,9	1430	2073	2216	2287	2573	2645	2859	3145	3431	3860
	1,90	75,8	1462	2119	2266	2339	2631	2704	2923	3216	3508	3946
	1,95	79,9	1494	2167	2316	2391	2690	2765	2989	3288	3587	4035
2,00	84,0	1528	2216	2369	2445	2751	2827	3056	3362	3668	4126	
> 60	1,45	44,2	1059	1536	1642	1695	1907	1960	2119	2331	2543	2861
	1,50	47,3	1088	1577	1686	1740	1958	2012	2175	2393	2610	2937
	1,55	50,5	1117	1619	1731	1787	2010	2066	2233	2457	2680	3015
	1,60	53,8	1147	1663	1777	1835	2064	2121	2293	2523	2752	3096
	1,65	57,2	1178	1708	1825	1884	2120	2179	2355	2591	2827	3180
	1,70	60,7	1210	1754	1875	1935	2177	2238	2419	2661	2903	3266
	1,75	64,3	1243	1802	1926	1988	2237	2299	2485	2734	2982	3355
	1,80	68,0	1276	1851	1978	2042	2298	2361	2553	2808	3063	3446
	1,85	71,9	1311	1901	2032	2098	2360	2426	2622	2885	3147	3540
	1,90	75,8	1347	1853	2088	2155	2425	2492	2694	2963	3233	3637
	1,95	79,9	1384	2006	2145	2214	2491	2560	2767	3044	3321	3736
2,00	84,0	1421	2061	2203	2274	2558	2630	2843	3127	3411	3838	

METABOLISMO · NUTRICIÓN · CARDELLÁ · HERNÁNDEZ · PITA

*Tomado de: Hernández Triana Manuel. (2005). Requerimiento de energía alimentaria para la población adulta cubana. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [revista en la Internet].

Independientemente del factor genético, el incremento en la prevalencia de obesidad no puede ser explicado por un repentino cambio genético, ya que este tipo de cambios se va produciendo a lo largo de generaciones. Esto indica que los factores ambientales pueden ser un factor considerable. El proceso de modernización y reestructuración socioeconómica en países desarrollados y en vías de desarrollo ha modificado los modelos dietéticos y la actividad física. Aunque no se conocen del todo bien todos los factores involucrados en esta enfermedad, se cree que la gran disponibilidad de alimentos de gran densidad energética y los estilos de vida sedentaria presentan una clara implicación.

Los fallos en la regulación del peso corporal que llevan al desarrollo de sobrepeso y obesidad son el resultado de la interacción entre factores genéticos y factores ambientales (Fig. 21.1).

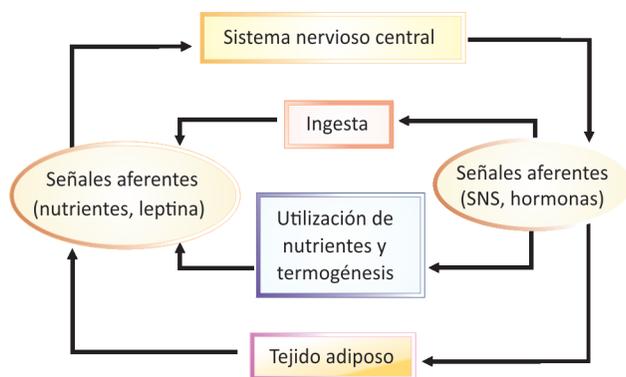


Fig. 21.1. Esquema representativo de algunos mecanismos generales implicados en la regulación del peso y la composición corporal.

Cuando debido a un exceso de ingesta de alimentos se produce un incremento de peso corporal, el gasto energético total va incrementándose hasta alcanzar un valor equivalente al de la ingesta de energía. Este incremento es un mecanismo homeostático que contribuye a limitar el aumento de peso. Por el contrario, cuando se produce una pérdida de peso corporal, el gasto energético del individuo disminuye debido fundamentalmente a la disminución de las concentraciones plasmáticas de T3 y del tono simpático. Por tanto, la regulación del gasto energético contribuye a minimizar el depósito de energía en forma de grasa durante los periodos de sobrealimentación o la movilización de energía desde los depósitos corporales de grasa en los periodos de déficit de ingesta.

Resumen

Los alimentos proveen los nutrientes necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales del organismo. Es la energía el aporte principal de los alimentos a través de los macronutrientes. En el organismo, la cantidad de energía extraída es aproximadamente de 4 kcal/g en el caso de la oxidación de hidratos de carbono y proteínas, de 9 kcal/g en el caso de la oxidación de lípidos y de 7 kcal/g para el alcohol.

El gasto energético se divide en tres componentes principales: la tasa metabólica basal, el efecto térmico de los alimentos o termogénesis inducida por la dieta (TID) (10 % en 24 h) y la energía asociada con la actividad física. Los métodos calorimétricos son utilizados para estimar el gasto energético pero los métodos no calorimétricos tienen las ventajas de poder evaluar más individuos en condiciones de vida libre. Recientemente la utilización de agua doblemente marcada como método de campo provee información en el gasto de energía total en sujetos no restringidos por un periodo de tres semanas y puede, por lo tanto, reflejar los requerimientos de energía verdaderos del sujeto.

Los requerimientos nutricionales son las cantidades mínimas de todos y cada uno de los nutrientes que el individuo necesita ingerir para mantener un estado nutricional adecuado y prevenir la aparición de alguna enfermedad. Los requerimientos energéticos diarios de las personas sanas están dados por la demanda basal del individuo, sexo, clima; así como del estado fisiológico y el factor más importante en la variación del gasto energético lo constituye la actividad física. Los requerimientos de energía deben ser calculados utilizando las ecuaciones de predicción sobre la base de sus niveles de actividad física.

El balance entre la energía ingerida y el gasto calórico es el principal factor determinante del peso corporal en los adultos. Los depósitos de glucógeno y de proteínas varían poco por lo que la regulación del peso corporal se debe fundamentalmente a la regulación del tamaño de los depósitos grasos. El ser humano está dotado de un sistema muy complejo para el control energético, integrado por numerosos procesos que, en ocasiones, resultan redundantes. Este sistema permite a la mayoría de los adultos mantener estable el peso corporal durante periodos de tiempo prolongados, pese a las fluctuaciones diarias en el balance de energía. Este sistema está mejor preparado para hacer frente a situaciones de aporte de energía limitado que a situaciones de exceso de ingesta, es decir, que es más eficaz combatiendo la pérdida de peso que evitando su exceso.

Ejercicios

1. Enumere los principales componentes de la dieta que aportan energía al organismo.
2. ¿Qué se entiende por factores Atwater y cuáles son los principales valores de los macronutrientes?
3. ¿Cuáles son los componentes principales evaluados en el gasto energético?
4. ¿Cuáles métodos pueden utilizarse para determinar el gasto energético?
5. Refiera el concepto de requerimientos nutricionales.
6. ¿Qué se entiende por tasa metabólica basal (TMB)?
7. Mencione los diferentes factores que modifican la TMB.
8. ¿Cómo se mide el nivel de actividad física (NAF)?
9. ¿Cómo se calcula el requerimiento medio de energía?



Capítulo 22

Recomendaciones nutricionales

Las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias tienen relación directa e incuestionable con la alimentación, la nutrición y los estilos de vida saludables. Conforman las principales causas de muertes en Cuba.

Los países menos adelantados están más afectados por este creciente problema. Solo un 20 % de los fallecimientos por enfermedades no transmisibles (ENT) se produce en los países de altos ingresos; el 80 % tiene lugar en los de ingresos bajos y medios, donde vive la mayor parte de la población del planeta.

Las enfermedades no transmisibles no son una amenaza remota, tienen tanta importancia como las enfermedades infecciosas, y constituyen un tema grave de salud pública y una emergencia sanitaria global. Sus principales factores de riesgo son los factores ambientales y sociales: el consumo de tabaco, la dieta inadecuada, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol, todos ellos prevenibles, que a su vez aumentan la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad. La obesidad ha alcanzado la proporción de epidemia a nivel mundial.

Por la reconocida vinculación de la dieta y los hábitos de vida sedentarios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó en mayo de 2004 la “Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud”, dirigida a reducir sustancialmente la mortalidad y la carga de morbilidad mundiales.

En el tema de recomendaciones nutricionales son de uso común los conceptos siguientes:

- Suministro dietario recomendado o recomendación dietética adecuada (RDA). Es la ingestión dietética diaria promedio de un nutriente suficiente para abastecer los requerimientos de 97,5 % de los individuos sanos de un grupo particular de edad y sexo de la población.
- Ingestión adecuada (IA). Es la ingestión dietética diaria promedio basada en aproximaciones o estimaciones observadas o determinadas de forma experimental, del nivel de ingestión de nutrientes en grupos de personas aparentemente sanas, el cual se asume es adecuado y que se usa cuando no se puede determinar la recomendación dietética adecuada.
- Requerimiento estimado promedio (REP). Es el nivel de ingestión dietética diaria promedio que se estima sea capaz de mantener los requerimientos de la mitad de los individuos saludables de un determinado grupo de edad y sexo.
- Niveles seguros y adecuados de ingestión (NSA). En años anteriores se había establecido este término cuando las evidencias existentes eran suficientes para establecer un rango de requerimientos, pero insuficientes para la estructuración de una recomendación propia. Esta categoría, junto con la observación de mantener para los oligoelementos el nivel máximo en el rango de seguridad apropiado, se mantuvo en las recomendaciones desde 1985. Porque la vitamina K y el selenio han avanzado ya desde este nivel a recomendaciones establecidas, se movieron a la tabla principal de recomendaciones nutricionales. Se ha considerado que el establecimiento de NSA para sodio, potasio y cloro era difícil de justificar y solo se estimaron los “requerimientos mínimos deseados” para esos electrolitos: sodio de 120 mg/d en los primeros seis meses de vida a 500 mg/d en el adulto, potasio de 500 a 2 000 mg/d para los mismos grupos y se consideró que 3 500 mg/d de potasio podían reducir la prevalencia de hipertensión y afecciones cardíacas.
- Requerimiento estimado de energía (REE). En el caso particular de la energía se establece el requerimiento estimado, definido como el nivel de ingestión dietética diaria promedio que se predice sea capaz de mantener el balance energético de un adulto saludable de determinados edad, sexo, peso, talla y nivel de actividad física, el cual, a su vez, es consistente con un buen estado de salud. En niños, mujeres embarazadas y que lactan, el REE se establece de forma tal que incluye las necesidades asociadas con la deposición hística y la secreción de leche materna a un ritmo consistente con la buena salud (revítese el capítulo 21).
- Niveles máximos de ingestión tolerable (NMIT). Es el nivel máximo de ingestión dietética diaria promedio que se propone sin riesgos ni efectos adversos para la salud de casi todos los individuos de una población. Cuando la ingestión sobrepasa este límite, se elevan los riesgos para la salud.

Alimentación, nutrición y salud

Una buena alimentación y una correcta nutrición son esenciales para la vida, la salud y el bienestar. La salud se asocia fácilmente con la buena alimentación y un estilo de vida activo, pero en un sentido más amplio, significa mucho más que no sentirse enfermo.

En la relación entre alimentación, nutrición y salud, vale la pena destacar tres aspectos esenciales:

- La alimentación solo se convierte en nutrición una vez que se han consumido los alimentos.
- No hay alimentos malos, sino dietas inadecuadas.
- Aunque existen muchos ingredientes en los alimentos, solo se puede hablar de aproximadamente 40 nutrientes esenciales, que deben estar en los alimentos que se consumen.

La alimentación del ser humano requiere de dos basamentos fundamentales: conocer los principales nutrientes reconocidos en la actualidad y los requerimientos y recomendaciones, reconocidos y aceptados, para garantizar un adecuado estado nutricional. Los nutrientes que se ingieren en los alimentos garantizan la vida de los seres humanos y su desarrollo, y es necesario cubrir las cantidades requeridas de cada uno de ellos.

Recomendaciones nutricionales

Retomando el concepto de recomendaciones nutricionales como la cantidad de un nutriente determinado que en diferentes condiciones ambientales y situaciones de la vida es capaz de facilitar, para casi la totalidad de la población supuestamente sana, un normal funcionamiento metabólico, físico, psíquico del ser humano, promover salud y calidad de vida, prevenir enfermedades carenciales e ingestiones excesivas y garantizar ciertas reservas para situaciones de emergencia. También es el valor de ingestión dietética diaria promedio de un nutriente, el cual debe ser suficiente para abastecer los requerimientos del 97,5 % de los individuos sanos de un grupo particular y sexo de la población (la media de los requerimientos más dos desviaciones normales). Las recomendaciones nutricionales son necesarias para trazar políticas alimentarias que permitan garantizar una alimentación sana y segura de la población.

En el caso de la energía no se tiene en cuenta el margen de seguridad establecido para los nutrientes particulares al realizar la recomendación poblacional debido a la baja eficiencia de los mecanismos de homeostasis del organismo; se realizan las recomendaciones tomando la media de los requerimientos de energía estimados para la población (REE).

Las recomendaciones nutricionales vigentes para la población cubana fueron establecidas en 1996 y actualizadas en 2008 con los datos sobre requerimientos nutricionales de energía y nutrientes.

La leche materna es el alimento óptimo para los lactantes durante el primer año de vida y se recomienda como única fuente de leche para los niños durante los primeros seis meses

de edad. Cuando un niño recibe lactancia materna exclusiva suele ingerir alrededor de 500 kcal/día (ingestión promedio de 0,78 L de leche/día y densidad calórica promedio de la leche de 650 kcal/L).

El crecimiento constituye una evidencia de que en los tejidos existe una actividad de elevado consumo energético, pero la nueva síntesis hística no solo consume más energía, sino que, además, aumenta los requerimientos proteicos.

Es fundamental considerar el equilibrio entre el aporte proteico y energético que permita la utilización de los aminoácidos para la síntesis hística y no para la obtención de energía altamente costosa a partir de ellos (véase gluconeogénesis). En el caso de los niños y los adolescentes se establecieron recomendaciones de energía para aquellos con estilos de vida activo, las cuales deben ir acompañadas de 60 min diarios de actividad física de moderada intensidad (caminar a 6 km/h).

Para los cálculos de las recomendaciones alimentarias para los adultos se han utilizado los valores de peso corporal correspondientes a un índice de masa corporal (IMC) de 21 y la recomendación de la ingestión de grasa a partir del 20 % de la energía total, cantidades que contribuirán a la prevención del sobrepeso corporal y enfermedades no transmisibles de alta prevalencia en Cuba.

Se adecuaron las recomendaciones de embarazadas de acuerdo con los valores de referencia de ganancia de peso de gestantes cubanas y se incluyó la recomendación de nuevos minerales y oligoelementos que resultan esenciales para la prevención de enfermedades crónicas.

Las recomendaciones para la ingestión diaria de energía se establecieron por grupos de edad teniendo en cuenta las particularidades de lactantes, niños hasta los tres años de edad, niños mayores de tres años y adolescentes, adultos, embarazadas y mujeres que lactan. La población cubana envejece a ritmo acelerado y esta consideración debe ser incluida en el establecimiento de las recomendaciones de energía alimentaria para la población cubana.

Muchos cambios fisiológicos se instauran con el envejecimiento. Una disminución progresiva de la tasa metabólica basal (TMB) del 2,9 y 2 % por década para los hombres y las mujeres de IMC 18,5-24,99 respectivamente. Para individuos con sobrepeso corporal esta disminución es del 3,1 y 1,9 % respectivamente.

El sobrepeso corporal también aumenta con el envejecimiento; la actividad física y el gasto energético total (GET) disminuyen después de una cierta edad. Aunque el consumo máximo de oxígeno disminuye de manera progresiva con la edad, algunos adultos mayores que permanecen físicamente activos son capaces de mantener elevados niveles de gasto energético. Esto indica que la edad, a la cual el gasto energético total y los requerimientos de energía comienzan a disminuir, depende de las características sociales y culturales que promueven o limitan los habituales niveles de actividad física en los adultos mayores.

Como ingestión mínima, la grasa debe cubrir al menos el 15 % de la ingestión total de energía o como máximo del

Equilibrio de cofactores y vitaminas

30 al 35 %. La ingestión de ácidos grasos no debe exceder el 10 % de energía total, los monoinsaturados 15 % y los poliinsaturados 7 %. La ingestión de ácido linoleico debe proveer el 5 % de la energía y la relación entre ácidos grasos omega-6 y omega-3 debe ser de 5:1. Se recomienda que el 8 % de la energía total sea aportado por los ácidos grasos esenciales.

El consumo de colesterol debe ser inferior a 300 mg y se recomienda limitar al 1 % la ingestión de ácidos grasos *trans* (2 g/día para una dieta de 2000 kcal). Estos ácidos grasos *trans* se encuentran en los aceites que han sido hidrogenados y conforman las margarinas y grasa pasteleras.

Recientemente se ha establecido la recomendación para la ingestión de carbohidratos, con una ingestión mínima de 130 g tanto para niños (con excepción del primer año de vida), como para adultos, sobre la base de la demanda promedio de glucosa en el ser humano.

La ingestión de carbohidratos se calcula por diferencia, una vez establecidas las contribuciones de proteínas y grasas al total de la energía. Se recomienda que el 75 % del total de los carbohidratos sean complejos y el 25 % de carbohidratos simples (Tabla 22.1).

La población cubana ingiere grandes cantidades de carbohidratos simples como, azúcar refinado, lo que contribuye al incremento de la ingesta de energía y a la obesidad. Por lo tanto, se recomienda que la contribución del azúcar al total de la energía no debe superar el 10 %. Revisense los anexos del 1-3, donde se exponen las recomendaciones nutricionales de energía y aminoácidos por edad y sexo.

Recomendaciones de vitaminas

Las recomendaciones de vitaminas y sus niveles máximos de ingestión tolerables (NMIT) están referidos en los anexos 4-5, pero se deben realizar determinadas consideraciones para su evaluación. Debido a la falta de datos seguros, los valores de NMIT no se pudieron establecer para la vitamina K, tiamina, riboflavina, cobalamina, ácido pantoténico, biotina y carotenos. En ausencia de NMIT se debe prestar especial atención a consumir niveles superiores a las recomendaciones.

Vitamina A. La recomendación se estableció en valores de equivalentes de actividad de retinol (mg EAR) teniendo en cuenta los carotenoides de la dieta pueden transformarse en retinol (forma activa de vitamina A):

- 1 mg EAR = 1 mg de retinol todo *trans*.
- 1 mg EAR = 12 mg de β -caroteno.
- 1 mg EAR = 24 mg de α -caroteno o β -criptoxantina.
- 1 UI retinol = 0,3 mg de retinol.
- 1 UI β caroteno = 0,6 mg de β -criptoxantina.
- 1 UI retinol = 3 UI de β -caroteno.

Vitamina E. La actividad de vitamina E de la dieta se expresa como equivalentes de a tocoferol (a ET) para tener en cuenta las variadas actividades de la vitamina E de los diferentes compuestos:

- 1a ET = 1 mg de α -tocoferol.
- 1a ET = 2 mg de β -tocoferol.
- 1a ET = 3 mg de α -tocotrienol.
- 1a ET = 10 mg de γ -tocoferol.

Tabla 22.1. Distribución porcentual calórica recomendada de los macronutrientes

Grupos de edad	Proteínas	Grasas	Carbohidratos	Carbohidratos complejos	Carbohidratos simples
<6 meses	10 %	40 %	50 %	Esta recomendación está dada por la composición de la lactancia materna, que debe ser exclusiva en este periodo	
6-12 meses	10 % (70 % de origen animal)	35 %	55 %	41 %	14 %
12-36 meses	12 % (50 % de origen animal)	35 %	53 %	40 %	13 %
3-6 años	12 % (50 % de origen animal)	25 %	63 %	47 %	16 %
7-13 años	12 % (50 % de origen animal)	23 %	65 %	49 %	16 %
14-18 años	12 % (50 % de origen animal)	20 %	68 %	51 %	17 %
Adultos	12 % (50 % de origen animal)	20 %	68 %	51 %	17 %
Embarazo	12 % (50 % de origen animal)	25 %	63 %	47 %	16 %
Lactancia	12 % (50 % de origen animal)	25 %	63 %	47 %	16 %

Tomado y modificado de Hernández Triana, M. y otros. 2009. *Recomendaciones nutricionales para la población cubana*.

Folatos. Para este nutriente se incorporó el término equivalentes dietarios de folato (EDF) como consecuencia de la variable absorción de los diferentes compuestos folatos:

- 1 EDF = 1,0 mg de folato contenido en los alimentos.
- 1 EDF = 0,6 mg de folato añadido a los alimentos o tomado con los alimentos.
- 1 EDF = 0,5 mg de suplementos medicamentosos de folato tomados con el estómago vacío.

Como las recomendaciones son difíciles de alcanzar a partir de los alimentos naturales, el alto nivel de ingestión diaria de folatos recomendado en las embarazadas y madres que lactan, se propone adicionalmente, para una mayor seguridad el consumo de alimentos que estén fortificados con ácido fólico o el uso de suplementos farmacológicos seguros.

Recomendaciones de minerales

Las recomendaciones adecuadas de ingestión de minerales y sus niveles máximos de ingestión tolerables (NMIT) se muestran en los anexos 6-7, pero se deben realizar determinadas consideraciones para su evaluación.

Sodio. Para este mineral se propone un requerimiento mínimo, ya que no se disponen de elementos para establecer recomendaciones o justificar una ingestión adecuada.

Hierro. La recomendación se elaboró teniendo en cuenta la situación nutricional del país con relación a este nutriente y el consumo de una dieta mixta con biodisponibilidad intermedia de hierro.

Cinc. Las recomendaciones se establecieron asumiendo que la dieta tiene una baja biodisponibilidad para este nutriente y con el objetivo de brindar un mayor margen de seguridad.

Guías de alimentación para la población cubana mayor de dos años

Las guías de alimentación constituyen el instrumento básico para la educación alimentaria y nutricional son una herramienta práctica que facilita a diferentes personas la selección de una alimentación saludable, estas adaptan los conocimientos científicos sobre los requerimientos nutricionales y composición de alimentos.

Se identificaron las siguientes prioridades de salud: enfermedades cardiovasculares, cáncer, hipertensión arterial, anemia por deficiencia de hierro, diabetes mellitus, osteoporosis y obesidad. A partir de aquí se desarrollaron las guías que se expondrán en adelante.

Los grupos de alimentos se clasifican en:

- I. Cereales y viandas.
- II. Vegetales.
- III. Frutas.
- IV. Carnes, pescado, pollo, huevo y frijoles.
- V. Leche y productos lácteos.
- VI. Grasas.
- VII. Azúcar y dulces.

Cereales y viandas

Este grupo de alimentos se caracteriza principalmente por su aporte de energía al organismo.

Cereales. Los cereales son los frutos maduros, enteros, sanos y secos de los vegetales pertenecientes a la familia de las gramíneas. Los más utilizados en la alimentación humana actual son arroz, trigo, maíz, avena y centeno. El trigo sarraceno, el arroz salvaje y el amaranto, botánicamente, no son cereales verdaderos, pero se les asocia con esta familia debido a su composición química similar.

Los cereales aportan más del 50 % de la energía consumida por el ser humano; se presentan en forma de grano entero (intacto), grano pulido, copos, sémola, pastas, harinas y productos elaborados con ellas (panes, galletas, pastas alimenticias, etc.). Los cereales integrales incluyen a los granos enteros, molidos, quebrados o en hojuelas, cuyos principales componentes —el endospermo, el germen y el salvado— están presentes en las mismas proporciones contenidas en el grano entero (grano original).

Los cereales se han pulido y molido para hacerlos más atractivos, mejorar la textura, sabor y apariencia, o para incrementar la vida de anaquel, pero de esta manera pierden una gran parte de los nutrientes contenidos básicamente, en el salvado y el germen, sobre todo las vitaminas del complejo B (tiamina, niacina, riboflavina y ácido pantoténico), minerales (calcio, magnesio, manganeso, potasio, fósforo y hierro), aminoácidos indispensables (lisina y arginina), la fracción lipídica, así como todos los compuestos bioactivos que aportan beneficios a la salud, fibra dietética, fenoles, carotenoides, tocotrienoles, entre otros. Todos ellos les aportan a los cereales integrales su alta capacidad antioxidante y otras funciones en el metabolismo, que les adjudican propiedades hipolipémicas, hipoglucemiantes, hipotensoras, anticancerígenas, neuroprotectoras, mayor nivel de saciedad, laxativas y reguladoras del peso corporal.

Los cereales pulidos o refinados están compuestos mayoritariamente de carbohidratos digeribles y no digeribles (70-78 %), 13 % de proteínas y 1-7 % de grasas. El almidón es su principal carbohidrato. Cuanto más procesado esté el cereal (descortezado, tamizado, molido), mayor será su índice glucémico y, por tanto, mayor la descarga de insulina, es más factible que se genere una hipoglucemia reaccional y más se propiciará la transformación del carbohidrato en grasa.

Los cereales integrales, con su contenido de fibra dietética, permiten un equilibrio de la glucosa sanguínea más estable que el de los refinados. Además, su mayor contenido en vitaminas y minerales hace más rentable el proceso de metabolismo de los carbohidratos que contienen.

El contenido de amilosa también es importante, ya que esta se digiere más lentamente que la amilopectina. La formación de complejos entre la amilosa y las grasas de los cereales también retrasa la liberación de la glucosa.

Los cereales aparecen en todas las pirámides alimentarias del mundo, y también en la de Cuba, como los alimentos básicos que se recomiendan para una dieta sana. Deben constituir la base de

la alimentación y se recomienda su uso mayoritario (75 %) en su forma integral, lo que equivale, al menos, a tres porciones al día.

Las proteínas de los cereales son por lo general deficientes en el aminoácido esencial lisina, lo cual limita su calidad, pero los cereales tienen, sin embargo, una relativa cantidad elevada de los aminoácidos azufrados (metionina y cistina). Una adecuada utilización de estas proteínas para la nutrición tiene lugar cuando los cereales se consumen, por ejemplo, junto con las leguminosas (frijoles), las cuales son, por el contrario, ricas en lisina y relativamente deficientes en aminoácidos azufrados. Mediante este tipo de combinación se logran mezclas de proteínas capaces de cubrir las necesidades de aminoácidos del ser humano. Una cantidad adecuada de la mezcla de la proteína del arroz con la de los frijoles es capaz de satisfacer los requerimientos de aminoácidos esenciales del hombre adulto fuera de la fase de crecimiento corporal.

Viandas (tubérculos). Las viandas son tipos de tallos subterráneos engrosados (con excepción del plátano), donde ciertas plantas acumulan sus nutrientes de reserva. Están compuestos principalmente de almidón y, junto con los cereales, aportan más de la mitad de la energía alimentaria en la población cubana. También, algunos de ellos poseen vitaminas en su cáscara, por eso es recomendable comerlos horneados o hervidos sin pelar, para aprovechar al máximo sus nutrientes.

Las viandas más difundidas dentro de la alimentación del cubano son el plátano, la papa, la malanga, el boniato, el ñame y la yuca. No tienen el valor nutricional, ni funcional, de los cereales integrales, por lo que su consumo debe ser relativamente menor. La más sana de todas es la malanga, la cual ha acompañado a lo largo de los años las dietas de muchos enfermos, sobre todo la variedad blanca. La papa, aunque gusta mucho y tiene buen valor nutricional, no es un cultivo sostenible en nuestro medio, ya que hay que comprar las semillas y fertilizantes y plaguicidas; además, pertenece a la familia de las solanáceas y tiene un elevado índice glucémico.

Vegetales y frutas en la alimentación del ser humano

Las frutas y los vegetales son imprescindibles para la salud de las personas por su alto contenido de vitaminas y minerales, fibra dietética, antioxidantes y agentes fotoquímicos. Los elementos básicos que justifican un consumo adecuado de frutas y vegetales son:

- En primer lugar, la mayoría de los vegetales y las frutas constituyen fuentes importantes de un grupo de nutrientes cuyo consumo es bajo en la población cubana, dentro de los que se encuentran la fibra dietética, vitaminas tales como la A, el folato y los minerales.
- En segundo lugar, el consumo adecuado de frutas y vegetales está asociado con un menor riesgo de la mayoría de las enfermedades crónicas. Evidencias científicas muestran que el consumo de al menos tres porciones de vegetales y frutas al día se vincula con una disminución del riesgo de enfermedades

cardiovasculares, incluidas el infarto del miocardio y los accidentes cerebrovasculares. Adicionalmente, ha sido demostrado que la ingestión de algunas frutas y vegetales específicos puede proteger contra algunos tipos de cáncer.

- Por último, si los vegetales y las frutas son consumidos en su forma cruda o preparados con una mínima adición de aceite y azúcar, respectivamente, constituyen alimentos bajos en calorías, indispensables en una población como la cubana, la mitad de cuyos adultos, aproximadamente, presentan algún grado de sobrepeso u obesidad.

Los vegetales desempeñan un papel regulador del metabolismo muy importante, debido principalmente al elevado contenido de vitaminas, minerales (entre un 0,5-2 %) y fibra.

En el caso de las frutas, aunque muchas características son similares a la de los vegetales, se diferencian en que los carbohidratos más abundantes son fructosa, glucosa y sacarosa y los polisacáridos se encuentran en pequeñas cantidades. Las frutas frescas son ricas en folatos y vitamina C, y en menor medida en vitaminas B₁, B₂, niacina y vitamina E.

Una dieta rica en frutas y vegetales proporciona mayores cantidades de fibra y antioxidantes que impiden la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, las proteínas y los ácidos nucleicos, lo cual evita que se produzcan daños en las membranas de las células del organismo y, por consiguiente, presentan efectos protectores frente a procesos crónicos como la diabetes, la hipertensión o la obesidad.

La composición de los vegetales varía de un tipo a otro y de acuerdo con su consumo, cocinados o crudos, pero se puede resumir en:

- El agua es el mayor componente, con un 90 %.
- Los carbohidratos representan un 8 %, mayoritariamente polisacáridos y fibra dietética.
- Las proteínas se encuentran como sustancias nitrogenadas en un 3 %.
- Los lípidos (grasas) se encuentran en muy baja proporción, entre un 0,5-3 %.
- Las vitaminas, en cuanto a estos micronutrientes, se destacan por un alto contenido de betacarotenos (precursores de la vitamina A), vitamina C y folatos, y en menor medida también aportan vitaminas B₁, B₂, niacina y otras como la vitamina E.
- En cuanto a los minerales, aunque su cantidad en los vegetales varía de acuerdo con la composición del suelo donde se han cultivado, pueden ser importantes fuentes de Zn, Mg, Ca, Cu, K, I y Na.

Las razones que se consideraron para recomendar el consumo diario de cinco porciones al día de frutas y vegetales son las siguientes:

- Cinco porciones aportan las vitaminas y minerales necesarios para mantener una buena salud, en especial con relación al aporte de vitaminas A, C, folatos, algunos minerales y los fotoquímicos.

- Cinco porciones representan un considerable incremento respecto al consumo promedio observado en la población cubana.
- Existe una recomendación específica en las guías alimentarias de la población cubana del número de porciones de frutas y vegetales a consumir que coincide con las cinco porciones recomendadas. La recomendación actual de FAO/OMS es consumir al menos 400 g diarios entre frutas y vegetales, lo que se corresponde con el promedio de porciones fijadas de 80-90 g en la guía para estos alimentos.

Desde hace unos 30 años ha surgido una creciente evidencia científica que indica que un elevado consumo de vegetales, especialmente frutas y verduras, puede disminuir el riesgo de las enfermedades crónicas. Este beneficio a la salud se debe a la presencia de diferentes compuestos llamados fotoquímicos. Ellos, también agrupados como antioxidantes, controlan la formación de radicales libres (RL) y sus consecuentes procesos oxidativos (véase el capítulo 4).

El desequilibrio que produce la formación de radicales libres en las células y tejidos se conoce como estrés oxidativo, y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de las enfermedades crónicas. Entre los fotoquímicos más importantes que conforman los vegetales se encuentran los carotenoides y polifenoles.

Los carotenoides proporcionan los colores amarillo, naranja y rojo a las frutas y tubérculos; en las hojas se enmascaran por el verde de la clorofila, pero es apreciable cuando las hojas se secan. En la naturaleza se han encontrado más de 600 carotenoides, pero en el suero de los seres humanos se han identificado principalmente seis y sus varias formas isoméricas: α y β -caroteno, β -criptoxantina, licopeno, luteína y zeaxantina. Solo los tres primeros son precursores de la vitamina A, pero todos tienen acción antioxidante, lo que depende de los dobles enlaces conjugados en sus estructuras.

El betacaroteno es el más difundido en los alimentos, su mayor contenido se encuentra en la zanahoria, el perejil, el berro, la acelga, el mango y la calabaza. Las naranjas y las mandarinas tienen poca cantidad, pero son ricas en β -criptoxantina. La variedad más consumida en Cuba de papaya contiene cantidades no muy elevadas de β -caroteno y β -criptoxantina, pero altas de licopeno. El plátano, tanto fruta como vianda, contiene cantidades moderadas de α y β -caroteno, que se compensa con el elevado consumo.

La luteína y la zeaxantina se encuentran especialmente en la mácula de la retina, confiriéndole su color amarillo. Diversos estudios muestran una asociación inversa entre la ingestión de luteína y zeaxantina, y el riesgo de cataratas y degeneración macular. La acelga, la lechuga, los chicharos, el maíz, el pimiento verde, rojo, naranja y amarillo y la zanahoria son ricos en estos carotenoides. El licopeno es el antioxidante más potente entre los carotenoides con efecto protector contra diversas formas de cáncer, en particular, el de próstata, relacionado con el consumo elevado de tomate (responsable de su color rojo). También el melón de agua, la guayaba y la toronja rosada contienen licopeno en altas concentraciones.

Los polifenoles son un grupo de compuestos con uno o más grupos fenólicos en su estructura. Se han identificado 8000 de ellos; el grupo más importante es el de los flavonoides (5000 compuestos), con estructura básica de dos anillos aromáticos unidos por tres átomos de carbono (C6-C3-C6), a los cuales se unen los grupos fenólicos.

Los polifenoles se encuentran en todas las plantas, en forma libre, o conjugados con diferentes azúcares formando glucósidos. Su estructura básica le confiere diferencias en su actividad biológica. Los polifenoles son responsables, en parte, de las características organolépticas de los alimentos.

Además de los efectos antioxidantes de los polifenoles como secuestradores de RL, son antiinflamatorios, disminuyen la fragilidad capilar. Se les adjudican propiedades como anticancerígenos porque son capaces de modular la actividad de las enzimas detoxificantes y formar complejos inactivos con los compuestos cancerígenos. La protección contra las enfermedades cardiovasculares está dada porque inhiben la oxidación de las lipoproteínas, previenen la agregación plaquetaria y la formación de trombos.

Carnes, pescado, pollo, huevo y frijoles

Carnes. De todas las carnes producidas en el planeta, la de porcino alcanza el 38 % del consumo mundial; el segundo lugar lo ocupa la de ave, fundamentalmente el pollo, que es la segunda fuente de proteínas en la dieta del ser humano, y el tercero, la carne de vacuno.

Las carnes y sus derivados son alimentos apreciados por las poblaciones y son también valorados por ser fuentes de proteína, lípidos, minerales, vitaminas y hasta de energía.

Las proteínas son el principal componente de la masa muscular (80 %), y dentro de ellas se destaca la mioglobina, con alto contenido de hierro. Este hierro de las carnes es altamente asimilable por el organismo humano, fundamental para la formación de hemoglobina. El 40 % de los aminoácidos que la componen son los esenciales para el ser humano.

El contenido de grasa animal (fundamentalmente triacilglicérols y colesterol) es del 5,3 % en el cerdo, 6 % en el cordero y del 2-3 % en la carne de vaca, pollo, pavo y conejo.

Las carnes contienen ácidos grasos (AG), sobre todo AG saturados (AGS), como mirístico, palmítico, o esteárico, pero también AG monoinsaturados (AGMI) como oleico y palmitoleico, y AG poliinsaturados (AGPI) como linoléico y araquidónico, más frecuentes en las carnes de aves.

La grasa del cerdo es clasificada solo como grasa saturada ya que contiene AGS, pero también AGMI y AGPI, y sus proporciones permitirían quizás una más real ponderación de su contribución al riesgo cardiovascular. De hecho, en muchas poblaciones la carne de cerdo y sus derivados son la segunda fuente de AGMI en la dieta, después del aceite de oliva. El contenido de colesterol de las carnes es elevado (60-80 mg/100 g en dependencia del tipo).

Los hidratos de carbono conforman solo el 1-2 %, fundamentalmente como glucógeno. Las carnes contienen casi todos los minerales que necesita el ser humano, con la excepción del calcio, predominan I, Mn, Zn, Se, Cu, Mg, Co, P, Cr y Ni. Son excelente fuente de vitaminas del complejo B, como tiamina (B_1) (cerdo), riboflavina (B_2), niacina (cerdo), piridoxina (B_6) (cerdo) y cobalamina (B_{12}), pero su contenido de vitamina A y folatos es bajo.

Pescados. Los pescados y mariscos aparecen en todas las pirámides alimentarias del mundo, y también en la de Cuba, como alimentos a recomendar en las guías de una alimentación sana, inmediatamente después de cereales, frutas, vegetales y grasas vegetales. La denominación genérica de pescado comprende a los animales vertebrados comestibles marinos o de agua dulce (peces, mamíferos, cetáceos y anfibios), frescos o conservados por distintos procedimientos.

Los músculos oscuros del pescado son ricos en cromoproteínas y contienen de dos a cinco veces más grasa que el músculo blanco. El pescado está conformado por agua (60-80 %) y proteínas (aproximadamente 20 %). El contenido de grasa es variable en dependencia del contenido de proteínas: peces magros (hasta 2,5 %), semigrasos (2,5-6 %) y peces grasos (6-25 %). Los ácidos grasos específicos del pescado son el eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) también los ácidos linoleico y linolénico están presentes. El DHA se considera semiesencial. Los pescados son ricos en ácidos grasos de la familia n-3, también denominados omega-3 (alfa-linolénico, EPA y DHA). El consumo de 3 g diarios de EPA y DHA reduce hasta un 12 % los triacilgliceroles plasmáticos en individuos sanos y hasta el 21 % en hipercolesterolémicos.

El consumo de al menos dos piezas de pescado graso a la semana (0,5-1,8 g/día de EPA y DHA) disminuye de forma considerable la mortalidad por enfermedades cardíacas. Por su importancia en la formación de las estructuras cerebrales del feto, esta recomendación debe ser particularmente importante en mujeres embarazadas.

Huevos y sus productos. El huevo es un alimento muy apreciado por el ser humano por sus cualidades nutritivas y porque es una vía asequible de elevación de la disponibilidad de proteínas de alto valor biológico para grandes grupos de población. En los huevos las proteínas se concentran en la clara y las grasas en la yema.

La proteína del huevo ha sido utilizada por la nutrición humana como la proteína de referencia para el cálculo de la calidad nutricional de todas las restantes debido a que posee la mejor composición de aminoácidos esenciales de todos los alimentos. A partir del 2007, la FAO decidió utilizar el valor de los requerimientos de aminoácidos de niños de uno a dos años como valor de referencia para el cálculo de la calidad de una proteína de la dieta. La composición de aminoácidos esenciales de la proteína del huevo es superior a estos valores. El consumo de un huevo diario suele cubrir casi el 20 % de las necesidades diarias de aminoácidos esenciales de un niño. Los deportistas y los ancianos reciben indicaciones de realizar el consumo regular de huevo por su necesidad de formación o preservación de la masa muscular.

La relación entre los AGPI y AGS de la grasa del huevo muestra un aceptable valor de 0,5. Además, tiene un contenido aceptable de ácido linoleico. El contenido de colesterol es de 426 mg/100 g de porción comestible. Estudios recientes han mostrado como muy poco probable que el consumo de más de un huevo al día genere algún riesgo de enfermedad cardiovascular y que el exceso de ingestión de colesterol que genera no incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares en general. Se conoce desde hace más de diez años que la ingestión de colesterol es más tolerable a medida que se eleva la relación de AGPI/AGS de la dieta. Se demostró, además, que la fosfatidilcolina de la yema reduce la absorción de su mismo colesterol. Adicionalmente al colesterol, el huevo tiene cantidades bastante elevadas de ácidos grasos omega-3 como el alfa-linolénico, EPA y DHA.

El huevo es una buena fuente de vitaminas diversas y su contenido puede ser modificado con el enriquecimiento de los piensos que se suministran a las aves ponedoras. Es capaz de cubrir hasta el 10 % de las recomendaciones nutricionales de hierro y cinc, el 16 % de yodo y el 18 % de selenio.

El huevo contiene además luteína y zeaxantina, que son xantofilas que se encuentran en la yema. Son responsables de su color amarillo, y tienen reconocido poder antioxidante; contienen además colina, amina de las moléculas orgánicas que forman parte de la acetilcolina, la fosfatidilcolina y la esfingomielina, sustancias de gran importancia en el funcionamiento del sistema nervioso.

Aunque la colina puede ser sintetizada en el organismo, una deficiencia crónica de esta sustancia puede generar alteraciones hepáticas, renales, pancreáticas, de la memoria y del crecimiento. Las necesidades de colina son mayores en el embarazo, la lactancia y en la tercera edad por la mejoría que suele generar en aquellos individuos con afecciones de la memoria, como en la enfermedad de Alzheimer.

Las leguminosas. Se denomina leguminosas a los frutos de las plantas de la familia Leguminosae que el ser humano ingiere en forma de semillas secas y maduras, verdes no maduros o incluso en sus vainas con sus semillas inmaduras. Estas figuran con regularidad en la dieta por su contenido de proteínas, carbohidratos complejos y no pocos micronutrientes e isoflavonas. Se ha recomendado un consumo general de al menos tres veces por semana para una buena salud y la prevención de enfermedades crónicas.

Las semillas leguminosas se clasifican en dos tipos: las legumbres, que son aquellas con un bajo contenido de grasa (frijoles, garbanzos, chicharos, lentejas, alubias o judías), y las oleaginosas, con un elevado contenido de grasa (maní, soya, ajonjolí, girasol y semilla de algarrobo).

Las legumbres contienen como promedio un 20 % de proteínas, un 1,5 % de grasa, un 50 % de carbohidratos, un 10 % de agua, un 15 % de fibra dietética y un 3,5 % de minerales. Son la principal fuente de proteínas de los países del mundo en desarrollo, pero el valor nutricional de estas proteínas es pobre comparado con el de las de origen animal, debido a que son limitantes

en los aminoácidos azufrados metionina y cistina. Su estructura proteica es más compacta comparada con las proteínas de otras fuentes, lo cual limita su digestibilidad, y coexisten con una serie de sustancias que impiden la acción de las enzimas intestinales. Por lo tanto, las proteínas de las legumbres son menos digeribles.

Aunque el contenido de los aminoácidos azufrados es menor que en las proteínas de origen animal, es suficiente para satisfacer las necesidades en adultos, no de los niños en crecimiento. Cuando las leguminosas se calientan adecuadamente, se inactivan las sustancias que impiden la acción de las enzimas intestinales, y cuando se combinan en la alimentación con otras fuentes de proteínas, el contenido total de aminoácidos se complementa, como ya se vio en los cereales.

El carbohidrato predominante en las legumbres es también el almidón, pero las legumbres presentan también un elevado contenido de azúcares simples. Sus carbohidratos son de digestión lenta.

Las legumbres son una buena fuente de vitaminas del complejo B en la dieta. El contenido de vitamina B₁ es superior al de los cereales; también son una buena fuente de niacina y folatos. La proporción de calcio, hierro y fósforo también es elevada, pero su absorción se interfiere por su contenido de ácido fitico, que los hace menos disponibles. El hierro presente en las legumbres, para que sea utilizado en la formación de hemoglobina, debe ser consumido conjuntamente con vitamina C, que facilita su asimilación.

Las oleaginosas, por su parte, tienen una menor proporción de almidón en su composición. Su fracción grasa tiene un alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados (oleico) y poliinsaturados (linoleico y linolénico). La soya, el ajonjolí, el girasol y el maní son alimentos ricos en vitamina E.

Leche y lácteos

La leche es la secreción de las hembras de los mamíferos, y es destinada a abastecer las necesidades nutricionales de su mamífero recién nacido, en los primeros meses de vida. Por lo general, se entiende por leche la producida por la vaca. Desde el punto de vista fisicoquímico, la leche es una mezcla de caseínas, albúminas, lactosa, grasa, sales y vitaminas. La leche entera tiene un contenido de grasa de 40 g/L (9 % del producto seco) y 50 g/L de lactosa, responsable de su sabor ligeramente dulce. La posterior esterilización favorece la aparición de otras sustancias que incrementan el sabor dulce. El desnatado elimina el 99,5 % de la grasa.

La leche es ligeramente ácida (pH = 6,5-6,8) a causa de los elevados residuos ácidos de sus componentes proteicos. Las proteínas específicas de la leche son las caseínas y la lactoalbúmina, enzimas como proteasas y peptonas, inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), ceruloplasmina, lactoferrina y transferrina, proteínas todas de muy alta digestibilidad y calidad, lo que da como resultado una composición elevada y equilibrada de aminoácidos esenciales. Después de la proteína del huevo es la proteína de referencia con mayor cantidad de aminoácidos esenciales. Las caseínas y la lactosa de la leche elevan la biodisponibilidad de su contenido

de calcio. La leche contiene además péptidos bioactivos con funciones inmunomoduladoras, antimicrobianas, antihipertensivas y antitrombóticas. Los oligosacáridos de la leche humana son los responsables del establecimiento de una adecuada composición de las colonias de microorganismos intestinales en el niño.

Los ácidos grasos más abundantes en la leche son el mirístico, palmítico y esteárico (todos AGS), los cuales constituyen las dos terceras partes de los ácidos grasos de la leche. El ácido oleico es el único AGI presente en la leche. El contenido de AGPI es muy pobre (<4 % del total de AG).

La leche de vaca es muy diferente de la leche humana. La humana tiene un porcentaje muy inferior de ácidos grasos saturados y también AGPI de cadena larga que no tiene la leche de vaca, tanto de la serie omega-6, como omega-3, como el ácido araquidónico y el DHA, los cuales son importantísimos para funciones fisiológicas del desarrollo del niño en el primer año de vida.

La leche es rica en minerales como macroelementos en forma de cloruros, citratos y lactatos de K, Ca, Na y Mg. Su contenido de oligoelementos depende de la alimentación de la vaca y no del medioambiente.

La leche entera es una buena fuente de vitaminas hidrosolubles (vitaminas del complejo B y vitamina C) y liposolubles (A, D, E y K). En el proceso de esterilización se pierden cantidades considerables de vitaminas B₁, B₆, B₁₂ y folatos, y en el proceso de desgrasado se pierden las liposolubles. Para mantener esta composición vitamínica se hace necesario reponer a la leche las vitaminas que se pierden en su elaboración. La leche entera o procesada es pobre en hierro y vitamina C.

Las grasas vegetales

Las grasas vegetales pueden obtenerse de frutos o de semillas oleaginosas. Las principales mantecas obtenidas de frutos son las de coco y cacao; ambas son muy ricas en ácidos grasos saturados y permanecen en estado sólido a temperatura ambiente. Su consumo debe ser limitado.

Los aceites, y en general todas las grasas, son sensibles al calor y a la oxidación. Esta sensibilidad es mayor para los aceites que tienen muchos AGPI.

Para tener un buen aporte de ácidos grasos esenciales omega-3 y omega-6 con la dieta se pueden mezclar las semillas de lino (ricas en omega-3) con las semillas de ajonjolí, de girasol o de calabaza (ricas en omega-6).

Los aceites de oliva, almendra y ajonjolí son buenas fuentes de ácidos grasos monoinsaturados, lo cual les confiere una mayor estabilidad, al contrario de los aceites de girasol y de maíz, seguidos por la soya, que son más inestables a los procesos de oxidación. El aceite de aguacate y el de avellana son también ricos en AGM.

Las grasas hidrogenadas o parcialmente hidrogenadas (tratamiento industrial de los aceites para obtener grasas semisólidas utilizadas en la preparación de numerosos dulces y confituras, y para la elaboración de la margarina y manteca de pastelería) pueden provocar daños a la salud; son proinflamatorias y perjudiciales

para el hígado y para el sistema cardiovascular, entre otros efectos. Durante el proceso de hidrogenación los AG en su forma *cis* se convierten en su isómeros *trans*, una forma semejante a la de las cadenas saturadas. Estas moléculas, que no existen en la naturaleza, no pueden integrarse adecuadamente en el metabolismo, son reconocidas como extrañas por el organismo y contribuyen a aumentar su grado de toxemia.

La mejor forma de consumir los aceites es en su forma natural, virgen, prensado en frío y en pocas cantidades, como un condimento o aliño en ensaladas.

Azúcar y dulces

El azúcar es un carbohidrato simple (sacarosa). En este término se engloba el azúcar de mesa, blanca o refino, morena, prieta, parda o turbinada, en dependencia de su estado de refinamiento. Se obtiene industrialmente a partir de la caña de azúcar y la remolacha.

Las enzimas digestivas que la descomponen se segregan con gran rapidez, por lo que su absorción es casi inmediata. Esta rápida absorción eleva las concentraciones de glucosa en la sangre, acidifica el metabolismo y demanda una mayor cantidad de insulina. Su rápida absorción explica una gran cantidad de los efectos nocivos relacionados con su consumo excesivo.

Recomendación para su consumo:

- No existe una recomendación de consumo de azúcar.
- La mayoría de los alimentos, como cereales y frutas, tienen suficiente azúcar para suministrar la poca glucosa que necesita el organismo, particularmente el cerebro. Un consumo extra de azúcar directa puede ser considerado como un abuso al organismo.
- Grupos de expertos establecen valores para la ingestión diaria de azúcar que oscilan entre el 0-10 % de la energía total ingerida, como máximo (60 g). Las nuevas directrices de la OMS en 2015 recomiendan reducir la ingesta de azúcares libres a menos del 10 % de las calorías diarias; una reducción adicional, al menos del 5 % diario, o más o menos seis cucharaditas por día en una dieta de 2000 calorías, proporcionaría mayores beneficios para la salud. La American Heart Association en el 2009 recomendó un límite superior prudente en el consumo de azúcar añadida en 25 g (dos cucharadas) para las mujeres y 38 g (tres cucharadas) para los hombres.

El azúcar se considera un producto psicoactivo que puede crear toxicodependencia alimentaria. Cuando se consume, se produce casi de forma inmediata una sensación de bienestar físico y psíquico, hasta euforia. Pero, esta sensación pasa de forma rápida y se cae en una hipoglucemia reactiva, que produce cansancio, tensión arterial baja, decaimiento y depresión, lo cual lleva a la persona a consumir de nuevo azúcar para sentirse bien, por lo que cae en un ciclo vicioso, como los adictos.

También se ha asociado con hiperactividad, falta de concentración de los niños en las escuelas y hasta con agresividad. Se le considera la principal razón de utilización de las vitaminas del

complejo B (tiamina, riboflavina y piridoxina) para su metabolismo, pero también de magnesio y cromo.

Por la participación del azúcar en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos se ha asociado clásicamente a la diabetes mellitus, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, al producir una mayor demanda de insulina con el consecuente agotamiento del páncreas y al favorecer la producción de colesterol LDL y triglicéridos, y mayores depósitos grasos en el hígado y en otros órganos, así como en el tejido subcutáneo.

La acidificación metabólica que ocasiona se relaciona con la osteoporosis, lo cual provoca un balance negativo de calcio y disminuye las defensas inmunitarias. Es el alimento predilecto de la célula cancerosa, la cual crece en un medio ácido. También se relaciona con un mayor estrés oxidativo, caries dentales, enfermedad periodontal, enfermedades irritativas del sistema nervioso central, hígado graso, insuficiencia renal, cálculos biliares, artritis, asma bronquial, gastritis, mayor agregación plaquetaria, cefaleas, edemas, etc.

Se propone entonces ingerir en el día los grupos de alimentos en diferentes cantidades de porciones, para mantener un estilo de vida saludable con una dieta variada, equilibrada y moderada, como principios básicos de la alimentación (Tabla 22.2).

Tabla 22.2. Grupos de alimentos y cantidad de porciones para obtener una dieta diaria variada y equilibrada

Grupo	Alimentos	Cantidad de porciones	Nutriente a destacar
I	Cereales y viandas	3-8	Energía Carbohidratos complejos
II	Vegetales	3-5	Vitaminas Fibras
III	Frutas	2-4	Vitaminas Fibras
IV	Carnes, aves, pescados, huevos y frijoles	2-4	Proteínas Hierro
V	Leche y productos lácteos	1-3	Proteínas Calcio
VI	Grasas	2-4	Energía Ácidos grasos
VII	Azúcar	2-4	Energía vacía

Educación nutricional de la población cubana

Los mensajes básicos y submensajes diseñados que se utilizan en educación nutricional de la población cubana son:

- Una alimentación variada durante el día es agradable y necesaria para la salud:

- Comer variado es importante para poder cubrir todas las necesidades nutricionales del organismo.
- Consuma alimentos de todos los grupos, de acuerdo con esta propuesta de vida saludable.
- Consuma en mayor cantidad los cereales, las viandas, los vegetales, las frutas y los frijoles; en cantidad moderada los lácteos, las carnes y huevos; y en poca cantidad las grasas y el azúcar.
- Consuma vegetales todos los días. Llénese de vida.
- Consuma frutas frescas y aumentará su vitalidad.
 - Las frutas y los vegetales son una fuente importante de vitaminas, minerales y fibra dietética. Su consumo frecuente protege la salud y retarda el envejecimiento. Consuma al menos tres tazas de hortalizas y una porción de fruta al día.
 - Priorice el consumo de ensaladas crudas, así aportan más vitaminas. El contenido de vitaminas disminuye con la cocción de los alimentos.
 - Prefiera como postres las frutas frescas, y como bebidas los jugos de frutas y vegetales.
 - Lave bien los vegetales y las frutas, con agua potable.
- Prefiera los aceites vegetales. La manteca es más costosa para su salud.
 - El consumo de grasa en exceso, ya sea de origen animal o vegetal, favorece el desarrollo de muchas enfermedades: obesidad, diabetes mellitus, infarto, aterosclerosis, cáncer y otras.
 - Los aceites vegetales son más sanos y no contienen colesterol.
 - La freidura de los alimentos es un método de cocción que puede ser perjudicial para la salud.
 - Cuanto más se recalientan las grasas más sustancias dañinas se forman; deséchelas cuando estén viscosas, oscuras o hagan mucha espuma. Disminuya el consumo de alimentos fritos a solo dos o tres veces a la semana.
- El pescado y el pollo son las carnes más saludables:
 - Este grupo de alimentos aporta principalmente proteínas, necesarias para formar tejidos y favorecer el crecimiento. Se prefiere su consumo en el horario del almuerzo.
 - Eliminar la piel del pollo antes de prepararlo.
 - El pescado es sano porque su grasa protege de algunas enfermedades, como las del corazón. Es recomendable su consumo una o dos veces a la semana.
 - El consumo frecuente de jamón y embutidos puede ser perjudicial para su salud.
 - Los frijoles son una buena fuente de proteínas y de fibra; se pueden intercambiar con las carnes, lo cual puede ser una buena opción en la comida de la noche.
- Disminuya el consumo de azúcar:
 - El consumo de azúcar en exceso puede afectar su salud, propicia el desarrollo de la obesidad, la diabetes mellitus, caries dental y las neuropatías.
 - Disminuya el consumo de todo tipo de dulces, ya sean caseiros o industriales, caramelos, confituras, así como las bebidas endulzadas.
- Disminuya la cantidad de azúcar que añade al preparar los alimentos: dulces, jugos, refrescos, leche, yogur y otros.
- Disminuya el consumo de sal. Comience por no añadirla a los alimentos en la mesa:
 - El consumo de sal en exceso favorece el desarrollo de la hipertensión arterial.
 - Utilice menos sal al elaborar los alimentos.
 - Elimine el salero de la mesa.
 - Brinde sabor a los alimentos con hierbas aromáticas, condimentos naturales o jugos cítricos; son más sanos.
- Un buen día comienza con un desayuno. Consuma algún alimento en la mañana:
 - El desayuno mejora su rendimiento intelectual y físico.
 - Desayune con algún alimento. La leche y el pan con mantequilla no son los únicos alimentos que pueden ser consumidos en el desayuno.
 - Puede desplazar parte de los alimentos de la noche para el desayuno, de esta forma disminuye también la cantidad de comida a esa hora, momento en el que un exceso puede ser peligroso.
- Conozca el peso saludable para su estatura. Manténgase en forma.
 - Tanto el peso bajo como el exceso de peso corporal pueden afectar su salud. Conozca cuál debe ser el peso óptimo para su estatura y trate de acercarse.
 - La grasa que se deposita en el abdomen es la más peligrosa; se asocia a la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el infarto.
 - Equilibre su alimentación con la actividad física. Combata el sedentarismo.

Guías de alimentación para la embarazada

El embarazo constituye una de las etapas de mayor vulnerabilidad nutricional en la vida de la mujer. En este periodo existe una importante actividad anabólica que determina un aumento de las necesidades nutricionales maternas de casi todos los nutrientes, con relación al periodo preconcepcional, puesto que el feto se alimenta solo a expensas de la madre.

La desnutrición materna pregestacional o durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad infantil, en tanto que la obesidad también constituye un factor importante de riesgo, al aumentar algunas enfermedades durante el embarazo, la proporción de niños macrosómicos y por ese mecanismo, las distocias y complicaciones del parto.

La atención de la embarazada lleva, entre otros aspectos, la evaluación de estado nutricional al inicio de la gestación con un seguimiento ponderal durante toda la etapa, y una orientación dietética que garantice una alimentación y nutrición adecuada para la madre y el feto. Durante la gestación y la lactancia, el manejo nutricional es mucho más difícil, debido al incremento de

las necesidades nutricionales que han de cubrir el crecimiento y desarrollo del feto y el lactante, además de los cambios estructurales y del metabolismo que se producen en la madre.

La ganancia de peso insuficiente en el embarazo se asocia a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y al incremento de la mortalidad perinatal, mientras que un aumento exagerado se asocia con peso del recién nacido elevado al nacer, y secundariamente, con mayor peligro de complicaciones asociadas a la desproporción cefalopélvica, entre otros aspectos.

Procedimiento para la evaluación nutricional de la embarazada

La nueva referencia antropométrica desarrollada en Cuba para evaluar el estado nutricional de la embarazada se diferencia en los instrumentos que se deben emplear en la mujer adulta y la adolescente, pero se basa en ambos casos en la identificación del estado nutricional a la captación temprana, a partir del índice de masa corporal (IMC) y la valoración del seguimiento ponderal. La referencia fue desarrollada siguiendo las normativas de la OMS, y fue validada su especificidad por métodos estadísticos de avanzada.

Procedimiento para las gestantes adultas

Para realizar la evaluación nutricional de la embarazada se procede de la siguiente forma: se mide correctamente el peso y la estatura de la embarazada en el primer control prenatal y se estima el índice de masa corporal (IMC) con la tabla auxiliar que aparece en la tabla 22.3.

Búscuese en la columna de extrema izquierda la estatura que más se aproxime (por defecto) y ubique el peso, también por defecto en la columna de la derecha que tenga el valor más cercano. Estas dos cifras indicarán el valor estimado del IMC en la fila superior de la tabla.

A partir del IMC estimado se evaluará el estado nutricional de la embarazada en el momento de la captación, utilizando los puntos de corte identificados en la tabla 22.4, los que se corresponden con percentiles específicos que canalizan la evolución ponderal.

Con estos datos se pueden emplear las tablas de evolución ponderal, que fueron confeccionadas según doce rangos de estatura (que se corresponden con el estado nutricional inicial), lo cual permitirá establecer una canalización del peso para el seguimiento individual de la embarazada.

El aumento de peso resultará diferente si la mujer es desnutrida, normal o con exceso de peso y será también distinto si la embarazada tiene una baja o más alta estatura. Estos aspectos intervienen significativamente en la evolución ponderal durante la gestación, por lo que su inclusión en estas referencias aumenta la eficacia en el diagnóstico y seguimiento de la mujer en este periodo.

Estas tablas cubanas, de alta especificidad, han sido validadas con el peso del recién nacido.

Elementos claves a considerar en la evolución del estado nutricional de la embarazada

Primero se debe realizar la evaluación nutricional a la captación con los puntos de corte de las tablas antropométricas

cubanas para adultos. En el primer control prenatal (establecido a la captación temprana) la embarazada debe ser pesada y medida adecuadamente para conocer su estado nutricional a partir del índice de masa corporal:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{estatura (m}^2\text{)}}$$

A las 13 semanas se comienza el seguimiento con las tablas antropométricas cubanas para las embarazadas. A partir de este momento el peso de la embarazada debe ser contrastado con las tablas de evolución ponderal (Tabla 22.5). Si la captación es tardía, se utilizarán las tablas de evolución ponderal y se ubicará el canal correspondiente al peso que tiene en ese momento y luego se buscará el IMC que hubiera correspondido al inicio del embarazo.

Para los cambios bruscos de peso se deben utilizar las recomendaciones para la ganancia de peso gestacional. Cuando ocurren cambios bruscos del peso dentro de los canales percentilares de las tablas de evolución ponderal, se deben emplear adicionalmente las recomendaciones de la ganancia de peso media semanal y por intervalos para tratar de llevar el peso de la embarazada al rango que corresponde según el estado nutricional a la captación. Estas recomendaciones se utilizan conjuntamente con las tablas de evolución ponderal.

Las nuevas tablas antropométricas de la embarazada constituyen un instrumento adecuado y eficaz para el diagnóstico clínico y seguimiento individualizado durante toda la gestación. Existen algunas recomendaciones para el uso de las tablas:

- Las mujeres con estaturas menores de 140 cm se evaluarán por la tabla correspondiente a este primer rango.
- Las gestantes normales, sobrepeso y obesas deben continuar su embarazo por la columna o canal por donde comenzaron.
- Las gestantes desnutridas deben aspirar a mejorar su estado nutricional, por lo que cambiarán hacia los canales (columnas) de peso adecuado.
- Cuando se presenten cambios bruscos de peso dentro del canal correspondiente, o hacia al canal alejado, se podrán utilizar además las tablas de ganancia de peso semanal y por intervalos.

Por ejemplo, las mediciones antropométricas de una embarazada en el primer control fueron 63 kg de peso y una talla 156,8 cm, entonces se toma el valor de 156+ como estatura más próxima. Con esta referencia, el valor del peso estará entre 63,60 y 69,60 y el IMC será igual a 25,6 kg/m²; según la tabla de clasificación del estado nutricional, la embarazada está sobrepeso en el momento de la captación.

El próximo paso es establecer la canalización en la tabla de evolución ponderal que corresponde con la estatura de la embarazada (156,6-160 cm). En sus próximos controles prenatales, la embarazada quedará ubicada en el percentil 75.

La evaluación de la trayectoria de su peso en las semanas subsiguientes de la gestación será teniendo en cuenta el canal del percentil 75 en el cual se ubicó inicialmente. Si hubiera alguna desviación de su canal, se tomarán las medidas pertinentes.

Tabla 22.3. Tabla auxiliar para estimar el IMC (kg/m²) en la gestante adulta*

IMC	18,8	20,7	22,9	25,6	28,6
Estatura (cm)	Peso (kg)				
140 +	36,85	40,57	44,88	50,18	56,06
141 +	37,38	41,15	45,53	50,90	56,86
142 +	37,91	41,74	46,18	51,62	57,67
143 +	38,44	42,33	46,83	52,35	58,48
144 +	38,98	42,92	47,49	53,08	59,30
145 +	39,53	43,52	48,15	53,82	60,13
146 +	40,07	44,12	48,81	54,57	60,96
147 +	40,62	44,73	49,48	55,32	61,80
148 +	41,18	45,34	50,16	56,07	62,65
149 +	41,74	45,96	50,84	56,83	63,49
150 +	42,30	46,58	51,53	57,60	64,35
151 +	42,87	47,20	52,21	58,37	65,21
152 +	43,44	47,83	52,91	59,15	66,08
153 +	44,01	48,46	53,61	59,93	66,95
154 +	44,59	49,09	54,31	60,71	67,83
155 +	45,17	49,73	55,02	61,50	68,71
156 +	45,75	50,38	55,73	62,30	69,60
157 +	46,34	51,02	56,45	63,10	70,50
158 +	46,93	51,68	57,17	63,91	71,40
159 +	47,53	52,33	57,89	64,72	72,30
160 +	48,13	52,99	58,62	65,54	73,22
161 +	48,73	53,66	59,36	66,36	74,13
162 +	49,34	54,33	60,10	67,18	75,06
163 +	49,95	55,00	60,84	68,02	75,99
164 +	50,56	55,67	61,59	68,85	76,92
165 +	51,18	56,36	62,35	69,70	77,86
166 +	51,81	57,04	63,10	70,54	78,81
167 +	52,43	57,73	63,87	71,40	79,76
168 +	53,06	58,42	64,63	72,25	80,72
169 +	53,69	59,12	65,40	73,12	81,68
170 +	54,33	59,82	66,18	73,98	82,65
171 +	54,97	60,53	66,96	74,86	83,63
172 +	55,62	61,24	67,75	75,74	84,61
173 +	56,27	61,95	68,54	76,62	85,60
174 +	56,92	62,67	69,33	77,51	86,59
175 +	57,58	63,39	70,13	78,40	87,59
176 +	58,23	64,12	70,94	79,30	88,59
177 +	58,90	64,85	71,74	80,20	89,60
178 +	59,57	65,59	72,56	81,11	90,62
179 +	60,24	66,32	73,37	82,02	91,64
180 +	60,91	67,07	74,20	82,94	92,66
181 +	61,59	67,82	75,02	83,87	93,70
182 +	62,27	68,57	75,85	84,80	94,73
183 +	62,96	69,32	76,69	85,73	95,78
184 +	63,65	70,08	77,53	86,67	96,83
+185	64,34	70,85	78,38	87,62	97,88

Tabla 22.4. Puntos de corte para la clasificación del estado nutricional al inicio del embarazo y en las tablas de evolución ponderal*

Índice de masa corporal (IMC) en el momento de la captación		Tablas de evolución del peso
Peso deficiente	≤18,8 kg/m ²	≤ percentil 10
Peso adecuado	>18,8 kg/m ² a <25,6 kg/m ²	> percentil 10 a < percentil 75
Sobrepeso	≥25,6 kg/m ² a <28,6 kg/m ²	≥ percentil 75 a < percentil 90
Obesidad	≥28,6 kg/m ²	≥ percentil 90

Tabla 22.5. Evolución ponderal según rangos de estatura*

Estaturas	140–150 cm							150,1–152 cm							Estaturas
	Percentiles							Percentiles							
Semanas	3	10	25	50	75	90	97	3	10	25	50	75	90	97	Semanas
13	38,4	41,7	45,7	50,2	55,9	62,1	70,5	40,0	43,7	48,0	53,0	59,2	66,0	75,1	13
14	38,9	42,2	46,2	50,7	56,3	62,5	70,8	40,5	44,2	48,5	53,5	59,6	66,4	75,5	14
15	39,4	42,7	46,6	51,2	56,8	63,0	71,2	41,0	44,6	48,9	53,9	60,0	66,8	75,9	15
16	39,9	43,2	47,1	51,7	57,2	63,4	71,6	41,5	45,1	49,4	54,4	60,5	67,2	76,3	16
17	40,4	43,7	47,6	52,1	57,7	63,8	72,0	42,0	45,6	49,9	54,8	60,9	67,6	76,6	17
18	41,0	44,2	48,1	52,6	58,1	64,3	72,4	42,5	46,1	50,4	55,3	61,3	68,1	77,0	18
19	41,5	44,7	48,6	53,1	58,6	64,7	72,8	43,0	46,6	50,8	55,7	61,8	68,5	77,4	19
20	42,0	45,2	49,1	53,6	59,0	65,1	73,2	43,5	47,1	51,3	56,2	62,2	68,9	77,8	20
21	42,5	45,8	49,6	54,0	59,5	65,5	73,6	44,0	47,6	51,8	56,7	62,6	69,3	78,1	21
22	43,0	46,3	50,1	54,5	59,9	66,0	74,0	44,5	48,1	52,3	57,1	63,1	69,7	78,5	22
23	43,6	46,8	50,6	55,0	60,4	66,4	74,4	45,0	48,6	52,7	57,6	63,5	70,1	78,9	23
24	44,1	47,3	51,1	55,4	60,8	66,8	74,8	45,5	49,0	53,2	58,0	63,9	70,5	79,3	24
25	44,6	47,8	51,5	55,9	61,3	67,2	75,2	46,0	49,5	53,7	58,5	64,4	70,9	79,7	25
26	45,1	48,3	52,0	56,4	61,7	67,7	75,6	46,5	50,0	54,2	58,9	64,8	71,3	80,0	26
27	45,6	48,8	52,5	56,9	62,2	68,1	76,0	47,1	50,5	54,6	59,4	65,3	71,8	80,4	27
28	46,1	49,3	53,0	57,3	62,6	68,5	76,4	47,6	51,0	55,1	59,9	65,7	72,2	80,8	28
29	46,7	49,8	53,5	57,8	63,1	69,0	76,8	48,1	51,5	55,6	60,3	66,1	72,6	81,2	29
30	47,2	50,3	54,0	58,3	63,5	69,4	77,2	48,6	52,0	56,1	60,8	66,6	73,0	81,6	30
31	47,7	50,8	54,5	58,8	64,0	69,8	77,6	49,1	52,5	56,5	61,2	67,0	73,4	81,9	31
32	48,2	51,3	55,0	59,2	64,4	70,2	78,0	49,6	53,0	57,0	61,7	67,4	73,8	82,3	32
33	48,7	51,8	55,5	59,7	64,9	70,7	78,4	50,1	53,5	57,5	62,1	67,9	74,2	82,7	33
34	49,3	52,3	56,0	60,2	65,3	71,1	78,8	50,6	53,9	58,0	62,6	68,3	74,6	83,1	34
35	49,8	52,8	56,5	60,6	65,8	71,5	79,1	51,1	54,4	58,4	63,1	68,7	75,0	83,5	35
36	50,3	53,3	56,9	61,1	66,2	71,9	79,5	51,6	54,9	58,9	63,5	69,2	75,5	83,8	36
37	50,8	53,8	57,4	61,6	66,7	72,4	79,9	52,1	55,4	59,4	64,0	69,6	75,9	84,2	37
38	51,3	54,3	57,9	62,1	67,1	72,8	80,3	52,6	55,9	59,9	64,4	70,0	76,3	84,6	38
39	51,9	54,9	58,4	62,5	67,6	73,2	80,7	53,1	56,4	60,3	64,9	70,5	76,7	85,0	39
40	52,4	55,4	58,9	63,0	68,1	73,7	81,1	53,6	56,9	60,8	65,3	70,9	77,1	85,4	40

Estaturas	152,1–154 cm							154,1–156 cm							Estaturas
	Percentiles							Percentiles							
Semanas	3	10	25	50	75	90	97	3	10	25	50	75	90	97	Semanas
13	40,8	44,5	49,0	54,2	60,6	67,6	77,1	41,7	45,6	50,2	55,5	62,0	69,2	78,9	13
14	41,3	45,1	49,5	54,7	61,0	68,1	77,4	42,2	46,1	50,7	55,9	62,4	69,6	79,3	14
15	41,9	45,6	50,1	55,2	61,5	68,5	77,8	42,8	46,6	51,1	56,4	62,9	70,1	79,6	15
16	42,5	46,2	50,6	55,7	62,0	68,9	78,2	43,3	47,1	51,6	56,9	63,3	70,5	80,0	16
17	43,0	46,7	51,1	56,2	62,4	69,3	78,6	43,8	47,6	52,1	57,3	63,7	70,9	80,4	17
18	43,6	47,3	51,6	56,7	62,9	69,8	79,0	44,4	48,1	52,6	57,8	64,2	71,3	80,7	18
19	44,2	47,8	52,2	57,2	63,4	70,2	79,3	44,9	48,6	53,1	58,3	64,6	71,7	81,1	19
20	44,7	48,4	52,7	57,7	63,8	70,6	79,7	45,4	49,2	53,6	58,7	65,1	72,1	81,4	20

21	45,3	48,9	53,2	58,2	64,3	71,1	80,1	45,9	49,7	54,1	59,2	65,5	72,5	81,8	21
22	45,9	49,5	53,7	58,7	64,8	71,5	80,5	46,5	50,2	54,6	59,7	65,9	72,9	82,2	22
23	46,4	50,0	54,3	59,2	65,2	71,9	80,9	47,0	50,7	55,1	60,2	66,4	73,3	82,5	23
24	47,0	50,6	54,8	59,7	65,7	72,4	81,3	47,5	51,2	55,6	60,6	66,8	73,7	82,9	24
25	47,6	51,1	55,3	60,2	66,1	72,8	81,6	48,1	51,7	56,1	61,1	67,3	74,1	83,2	25
26	48,1	51,6	55,8	60,7	66,6	73,2	82,0	48,6	52,2	56,6	61,6	67,7	74,5	83,6	26
27	48,7	52,2	56,4	61,2	67,1	73,6	82,4	49,1	52,8	57,1	62,0	68,1	74,9	84,0	27
28	49,3	52,7	56,9	61,7	67,5	74,1	82,8	49,7	53,3	57,5	62,5	68,6	75,3	84,3	28
29	49,8	53,3	57,4	62,2	68,0	74,5	83,2	50,2	53,8	58,0	63,0	69,0	75,7	84,7	29
30	50,4	53,8	57,9	62,7	68,5	74,9	83,5	50,7	54,3	58,5	63,4	69,4	76,1	85,1	30
31	51,0	54,4	58,5	63,2	68,9	75,4	83,9	51,3	54,8	59,0	63,9	69,9	76,5	85,4	31
32	51,5	54,9	59,0	63,7	69,4	75,8	84,3	51,8	55,3	59,5	64,4	70,3	76,9	85,8	32
33	52,1	55,5	59,5	64,2	69,9	76,2	84,7	52,3	55,8	60,0	64,8	70,8	77,4	86,1	33
34	52,7	56,0	60,0	64,7	70,3	76,7	85,1	52,8	56,3	60,5	65,3	71,2	77,8	86,5	34
35	53,2	56,6	60,6	65,2	70,8	77,1	85,5	53,4	56,9	61,0	65,8	71,6	78,2	86,9	35
36	53,8	57,1	61,1	65,7	71,3	77,5	85,8	53,9	57,4	61,5	66,2	72,1	78,6	87,2	36
37	54,4	57,7	61,6	66,2	71,7	77,9	86,2	54,4	57,9	62,0	66,7	72,5	79,0	87,6	37
38	54,9	58,2	62,1	66,6	72,2	78,4	86,6	55,0	58,4	62,5	67,2	73,0	79,4	87,9	38
39	55,5	58,8	62,6	67,1	72,7	78,8	87,0	55,5	58,9	63,0	67,6	73,4	79,8	88,3	39
40	56,1	59,3	63,2	67,6	73,1	79,2	87,4	56,0	59,4	63,5	68,1	73,8	80,2	88,7	40

Estaturas		156,1–158 cm							158,1–160 cm							Estaturas	
		Percentiles							Percentiles								
Semanas	3	10	25	50	75	90	97	3	10	25	50	75	90	97	Semanas		
13	43,2	47,1	51,8	57,2	63,9	71,3	81,2	44,2	48,2	53,1	58,7	65,5	73,2	83,4	13		
14	43,7	47,6	52,3	57,7	64,4	71,7	81,6	44,7	48,8	53,6	59,2	66,0	73,6	83,8	14		
15	44,2	48,2	52,8	58,2	64,8	72,2	82,0	45,3	49,3	54,1	59,7	66,5	74,0	84,1	15		
16	44,8	48,7	53,3	58,7	65,3	72,6	82,4	45,8	49,8	54,6	60,2	66,9	74,5	84,5	16		
17	45,3	49,2	53,8	59,2	65,7	73,0	82,8	46,4	50,4	55,1	60,6	67,4	74,9	84,9	17		
18	45,9	49,7	54,3	59,7	66,2	73,5	83,2	46,9	50,9	55,7	61,1	67,9	75,4	85,3	18		
19	46,4	50,3	54,9	60,2	66,7	73,9	83,6	47,5	51,4	56,2	61,6	68,3	75,8	85,7	19		
20	46,9	50,8	55,4	60,6	67,1	74,4	84,0	48,0	52,0	56,7	62,1	68,8	76,2	86,1	20		
21	47,5	51,3	55,9	61,1	67,6	74,8	84,4	48,6	52,5	57,2	62,6	69,3	76,7	86,5	21		
22	48,0	51,8	56,4	61,6	68,1	75,2	84,8	49,1	53,0	57,7	63,1	69,7	77,1	86,9	22		
23	48,6	52,4	56,9	62,1	68,5	75,7	85,2	49,7	53,6	58,2	63,6	70,2	77,5	87,3	23		
24	49,1	52,9	57,4	62,6	69,0	76,1	85,6	50,2	54,1	58,7	64,1	70,7	78,0	87,7	24		
25	49,6	53,4	57,9	63,1	69,5	76,5	86,0	50,8	54,7	59,3	64,6	71,1	78,4	88,1	25		
26	50,2	53,9	58,4	63,6	69,9	77,0	86,4	51,3	55,2	59,8	65,1	71,6	78,9	88,5	26		
27	50,7	54,5	58,9	64,1	70,4	77,4	86,8	51,9	55,7	60,3	65,6	72,1	79,3	88,9	27		
28	51,3	55,0	59,4	64,6	70,8	77,8	87,2	52,4	56,3	60,8	66,1	72,5	79,7	89,3	28		
29	51,8	55,5	59,9	65,0	71,3	78,3	87,6	53,0	56,8	61,3	66,6	73,0	80,2	89,7	29		
30	52,3	56,0	60,4	65,5	71,8	78,7	88,0	53,5	57,3	61,8	67,1	73,5	80,6	90,1	30		
31	52,9	56,6	60,9	66,0	72,2	79,2	88,4	54,1	57,9	62,4	67,6	73,9	81,0	90,5	31		
32	53,4	57,1	61,5	66,5	72,7	79,6	88,8	54,6	58,4	62,9	68,1	74,4	81,5	90,9	32		
33	54,0	57,6	62,0	67,0	73,2	80,0	89,2	55,2	58,9	63,4	68,5	74,9	81,9	91,3	33		
34	54,5	58,1	62,5	67,5	73,6	80,5	89,6	55,7	59,5	63,9	69,0	75,3	82,4	91,7	34		
35	55,0	58,7	63,0	68,0	74,1	80,9	90,0	56,3	60,0	64,4	69,5	75,8	82,8	92,1	35		
36	55,6	59,2	63,5	68,5	74,6	81,3	90,4	56,8	60,5	64,9	70,0	76,3	83,2	92,5	36		
37	56,1	59,7	64,0	68,9	75,0	81,8	90,8	57,4	61,1	65,5	70,5	76,7	83,7	92,9	37		
38	56,7	60,2	64,5	69,4	75,5	82,2	91,2	57,9	61,6	66,0	71,0	77,2	84,1	93,3	38		
39	57,2	60,8	65,0	69,9	75,9	82,6	91,6	58,5	62,1	66,5	71,5	77,7	84,5	93,7	39		
40	57,7	61,3	65,5	70,4	76,4	83,1	92,0	59,0	62,7	67,0	72,0	78,1	85,0	94,1	40		

Estaturas		160,1–162 cm							162,1–164 cm							Estaturas	
		Percentiles							Percentiles								
Semanas	3	10	25	50	75	90	97	3	10	25	50	75	90	97	Semanas		
13	45,3	49,4	54,4	60,1	67,1	74,9	85,3	46,1	50,4	55,5	61,4	68,7	76,7	87,5	13		
14	45,8	49,9	54,9	60,6	67,6	75,3	85,7	46,7	50,9	56,0	61,9	69,1	77,2	87,9	14		
15	46,3	50,5	55,4	61,1	68,0	75,8	86,1	47,2	51,5	56,5	62,4	69,6	77,6	88,3	15		
16	46,9	51,0	55,9	61,5	68,5	76,2	86,6	47,8	52,0	57,1	62,9	70,1	78,1	88,7	16		
17	47,4	51,5	56,4	62,0	69,0	76,7	87,0	48,3	52,6	57,6	63,4	70,6	78,5	89,1	17		
18	47,9	52,0	56,9	62,5	69,5	77,1	87,4	48,9	53,1	58,1	63,9	71,0	79,0	89,5	18		
19	48,5	52,5	57,4	63,0	69,9	77,6	87,8	49,4	53,6	58,6	64,4	71,5	79,4	89,9	19		
20	49,0	53,1	57,9	63,5	70,4	78,1	88,3	50,0	54,2	59,2	64,9	72,0	79,9	90,4	20		
21	49,5	53,6	58,4	64,0	70,9	78,5	88,7	50,5	54,7	59,7	65,4	72,5	80,3	90,8	21		
22	50,0	54,1	58,9	64,5	71,3	79,0	89,1	51,1	55,2	60,2	65,9	73,0	80,8	91,2	22		
23	50,6	54,6	59,4	65,0	71,8	79,4	89,5	51,6	55,8	60,7	66,4	73,4	81,2	91,6	23		
24	51,1	55,1	59,9	65,5	72,3	79,9	89,9	52,2	56,3	61,2	66,9	73,9	81,7	92,0	24		
25	51,6	55,7	60,4	66,0	72,8	80,3	90,4	52,7	56,9	61,8	67,4	74,4	82,1	92,4	25		
26	52,2	56,2	60,9	66,5	73,2	80,8	90,8	53,3	57,4	62,3	67,9	74,9	82,6	92,8	26		
27	52,7	56,7	61,5	67,0	73,7	81,2	91,2	53,8	57,9	62,8	68,4	75,3	83,0	93,2	27		
28	53,2	57,2	62,0	67,5	74,2	81,7	91,6	54,4	58,5	63,3	68,9	75,8	83,5	93,7	28		
29	53,8	57,7	62,5	67,9	74,7	82,1	92,1	54,9	59,0	63,8	69,4	76,3	83,9	94,1	29		
30	54,3	58,3	63,0	68,4	75,1	82,6	92,5	55,5	59,5	64,4	69,9	76,8	84,4	94,5	30		
31	54,8	58,8	63,5	68,9	75,6	83,0	92,9	56,0	60,1	64,9	70,4	77,2	84,8	94,9	31		
32	55,4	59,3	64,0	69,4	76,1	83,5	93,3	56,6	60,6	65,4	70,9	77,7	85,3	95,3	32		
33	55,9	59,8	64,5	69,9	76,5	83,9	93,8	57,2	61,2	65,9	71,4	78,2	85,7	95,7	33		
34	56,4	60,3	65,0	70,4	77,0	84,4	94,2	57,7	61,7	66,4	71,9	78,7	86,2	96,1	34		
35	57,0	60,9	65,5	70,9	77,5	84,8	94,6	58,3	62,2	67,0	72,4	79,1	86,6	96,6	35		
36	57,5	61,4	66,0	71,4	78,0	85,3	95,0	58,8	62,8	67,5	72,9	79,6	87,1	97,0	36		
37	58,0	61,9	66,5	71,9	78,4	85,7	95,5	59,4	63,3	68,0	73,4	80,1	87,5	97,4	37		
38	58,6	62,4	67,0	72,4	78,9	86,2	95,9	59,9	63,8	68,5	73,9	80,6	88,0	97,8	38		
39	59,1	62,9	67,5	72,9	79,4	86,6	96,3	60,5	64,4	69,0	74,4	81,1	88,4	98,2	39		
40	59,6	63,5	68,0	73,4	79,9	87,1	96,7	61,0	64,9	69,6	74,9	81,5	88,9	98,6	40		

Estaturas		164,1–166 cm							166,1–168 cm							Estaturas	
		Percentiles							Percentiles								
Semanas	3	10	25	50	75	90	97	3	10	25	50	75	90	97	Semanas		
13	47,4	51,7	56,9	62,8	70,1	78,3	89,1	48,5	53,0	58,3	64,4	71,9	80,3	91,5	13		
14	47,9	52,3	57,4	63,3	70,6	78,7	89,5	49,1	53,5	58,8	64,9	72,4	80,8	91,9	14		
15	48,5	52,8	57,9	63,8	71,0	79,1	89,8	49,6	54,0	59,3	65,4	72,9	81,2	92,3	15		
16	49,0	53,3	58,4	64,3	71,5	79,5	90,2	50,1	54,6	59,8	65,9	73,4	81,7	92,8	16		
17	49,5	53,8	58,9	64,7	71,9	79,9	90,6	50,7	55,1	60,3	66,4	73,9	82,2	93,2	17		
18	50,1	54,3	59,4	65,2	72,4	80,4	91,0	51,2	55,6	60,9	66,9	74,4	82,6	93,6	18		
19	50,6	54,8	59,9	65,7	72,8	80,8	91,4	51,8	56,2	61,4	67,4	74,8	83,1	94,1	19		
20	51,1	55,4	60,4	66,2	73,3	81,2	91,7	52,3	56,7	61,9	67,9	75,3	83,5	94,5	20		
21	51,7	55,9	60,9	66,6	73,7	81,6	92,1	52,8	57,2	62,4	68,4	75,8	84,0	94,9	21		
22	52,2	56,4	61,4	67,1	74,2	82,0	92,5	53,4	57,7	62,9	68,9	76,3	84,5	95,4	22		
23	52,7	56,9	61,9	67,6	74,6	82,5	92,9	53,9	58,3	63,4	69,4	76,8	84,9	95,8	23		
24	53,3	57,4	62,4	68,1	75,1	82,9	93,3	54,5	58,8	64,0	69,9	77,2	85,4	96,2	24		
25	53,8	57,9	62,9	68,6	75,5	83,3	93,6	55,0	59,3	64,5	70,4	77,7	85,8	96,7	25		
26	54,3	58,5	63,4	69,0	76,0	83,7	94,0	55,6	59,9	65,0	70,9	78,2	86,3	97,1	26		
27	54,9	59,0	63,9	69,5	76,4	84,1	94,4	56,1	60,4	65,5	71,4	78,7	86,8	97,5	27		
28	55,4	59,5	64,4	70,0	76,9	84,5	94,8	56,6	60,9	66,0	71,9	79,2	87,2	98,0	28		
29	55,9	60,0	64,9	70,5	77,3	85,0	95,2	57,2	61,5	66,5	72,4	79,7	87,7	98,4	29		

30	56,5	60,5	65,4	70,9	77,8	85,4	95,5	57,7	62,0	67,1	72,9	80,1	88,2	98,8	30
31	57,0	61,1	65,8	71,4	78,2	85,8	95,9	58,3	62,5	67,6	73,4	80,6	88,6	99,3	31
32	57,5	61,6	66,3	71,9	78,7	86,2	96,3	58,8	63,1	68,1	73,9	81,1	89,1	99,7	32
33	58,1	62,1	66,8	72,4	79,1	86,6	96,7	59,3	63,6	68,6	74,4	81,6	89,5	100,1	33
34	58,6	62,6	67,3	72,8	79,6	87,1	97,0	59,9	64,1	69,1	74,9	82,1	90,0	100,6	34
35	59,1	63,1	67,8	73,3	80,0	87,5	97,4	60,4	64,6	69,6	75,4	82,6	90,5	101,0	35
36	59,7	63,6	68,3	73,8	80,5	87,9	97,8	61,0	65,2	70,2	75,9	83,0	90,9	101,4	36
37	60,2	64,2	68,8	74,3	80,9	88,3	98,2	61,5	65,7	70,7	76,4	83,5	91,4	101,9	37
38	60,7	64,7	69,3	74,7	81,4	88,7	98,6	62,1	66,2	71,2	77,0	84,0	91,9	102,3	38
39	61,3	65,2	69,8	75,2	81,8	89,2	98,9	62,6	66,8	71,7	77,5	84,5	92,3	102,7	39
40	61,8	65,7	70,3	75,7	82,3	89,6	99,3	63,1	67,3	72,2	78,0	85,0	92,8	103,2	40

Estaturas		168,1–170 cm							>170 cm							Estaturas	
		Percentiles							Percentiles								
Semanas	3	10	25	50	75	90	97	3	10	25	50	75	90	97	Semanas		
13	50,0	54,6	60,0	66,3	74,1	82,7	94,2	52,3	57,0	62,7	69,2	77,2	86,1	98,0	13		
14	50,5	55,1	60,5	66,8	74,5	83,1	94,5	52,9	57,6	63,2	69,7	77,7	86,5	98,4	14		
15	51,1	55,7	61,1	67,3	75,0	83,5	94,9	53,4	58,1	63,7	70,2	78,1	87,0	98,7	15		
16	51,7	56,2	61,6	67,8	75,5	84,0	95,3	54,0	58,6	64,2	70,7	78,6	87,4	99,1	16		
17	52,2	56,8	62,1	68,3	75,9	84,4	95,7	54,5	59,2	64,7	71,1	79,0	87,8	99,4	17		
18	52,8	57,3	62,6	68,8	76,4	84,8	96,0	55,1	59,7	65,2	71,6	79,5	88,2	99,8	18		
19	53,4	57,9	63,2	69,3	76,9	85,2	96,4	55,6	60,2	65,7	72,1	79,9	88,6	100,1	19		
20	54,0	58,4	63,7	69,8	77,3	85,7	96,8	56,2	60,8	66,2	72,6	80,4	89,0	100,5	20		
21	54,5	59,0	64,2	70,3	77,8	86,1	97,1	56,7	61,3	66,8	73,1	80,8	89,4	100,9	21		
22	55,1	59,5	64,7	70,8	78,2	86,5	97,5	57,3	61,8	67,3	73,5	81,2	89,8	101,2	22		
23	55,7	60,1	65,3	71,3	78,7	86,9	97,9	57,8	62,4	67,8	74,0	81,7	90,2	101,6	23		
24	56,3	60,6	65,8	71,8	79,2	87,4	98,3	58,4	62,9	68,3	74,5	82,1	90,6	101,9	24		
25	56,8	61,2	66,3	72,3	79,6	87,8	98,6	58,9	63,4	68,8	75,0	82,6	91,0	102,3	25		
26	57,4	61,7	66,9	72,8	80,1	88,2	99,0	59,5	64,0	69,3	75,5	83,0	91,4	102,6	26		
27	58,0	62,3	67,4	73,3	80,6	88,6	99,4	60,1	64,5	69,8	75,9	83,5	91,8	103,0	27		
28	58,5	62,8	67,9	73,8	81,0	89,1	99,8	60,6	65,1	70,3	76,4	83,9	92,2	103,3	28		
29	59,1	63,4	68,4	74,3	81,5	89,5	100,1	61,2	65,6	70,8	76,9	84,4	92,6	103,7	29		
30	59,7	63,9	69,0	74,8	81,9	89,9	100,5	61,7	66,1	71,3	77,4	84,8	93,0	104,0	30		
31	60,3	64,5	69,5	75,3	82,4	90,3	100,9	62,3	66,7	71,8	77,9	85,2	93,5	104,4	31		
32	60,8	65,0	70,0	75,8	82,9	90,7	101,2	62,8	67,2	72,4	78,3	85,7	93,9	104,7	32		
33	61,4	65,6	70,5	76,3	83,3	91,2	101,6	63,4	67,7	72,9	78,8	86,1	94,3	105,1	33		
34	62,0	66,1	71,1	76,8	83,8	91,6	102,0	63,9	68,3	73,4	79,3	86,6	94,7	105,5	34		
35	62,6	66,7	71,6	77,3	84,3	92,0	102,4	64,5	68,8	73,9	79,8	87,0	95,1	105,8	35		
36	63,1	67,2	72,1	77,8	84,7	92,4	102,7	65,0	69,3	74,4	80,3	87,5	95,5	106,2	36		
37	63,7	67,8	72,7	78,3	85,2	92,9	103,1	65,6	69,9	74,9	80,7	87,9	95,9	106,5	37		
38	64,3	68,3	73,2	78,8	85,7	93,3	103,5	66,2	70,4	75,4	81,2	88,4	96,3	106,9	38		
39	64,8	68,9	73,7	79,3	86,1	93,7	103,8	66,7	70,9	75,9	81,7	88,8	96,7	107,2	39		
40	65,4	69,4	74,2	79,8	86,6	94,1	104,2	67,3	71,5	76,4	82,2	89,3	97,1	107,6	40		

*Tablas tomadas de Díaz Sánchez, M.E. y otros, 2011

Las tablas de ganancia media de peso semanal por trimestre (Tabla 22.6), así como la acumulativa dentro del periodo (Tabla 22.7) se utilizarán como referencia en el seguimiento de la embarazada, en combinación con las tablas de evolución ponderal y solo en los casos excepcionales ya mencionados. El propósito de estas tablas es proporcionar una recomendación para la atención de la embarazada con ganancias bruscas dentro de su trayectoria de cambio de peso. En estos casos se recomienda que las embarazadas sobrepeso y obesas modifiquen su peso hasta alcanzar ganancias ponderales dentro del rango bajo, mientras que las desnutridas y las normales deben lograr ganancias dentro del rango moderado.

Recomendaciones para la embarazada. Una alimentación equilibrada proporciona los nutrientes adecuados para favorecer el crecimiento y desarrollo del niño, la calidad de la placenta, mantener el nivel de energía a lo largo del embarazo, parto y posparto, prevenir anemias y activar la producción de la leche. No se trata de diseñar una dieta especial para el embarazo, sino de conocer la diversidad de propiedades de los alimentos y así mejorar la calidad y variedad de las comidas.

Los consejos nutricionales para la mujer embarazada han variado con el tiempo. Anteriormente, las mujeres eran estimuladas a tener modestos incrementos de peso durante la gestación y a consumir dietas hipocalóricas. En otros momentos, fueron incentivadas a “comer por dos”, lo que contribuyó a ganancias de peso excesivas, con mayor patología materna y fetal. Hoy se comprende mejor las necesidades nutricionales durante el embarazo y el rol de los diferentes nutrientes específicos en esta etapa de la vida.

La planificación de la alimentación está en relación con el estado nutricional de la madre, lo deseable es un peso óptimo antes de la concepción. En las gestantes que comienzan con un peso adecuado, en aquellas con sobrepeso y en las obesas, en la actualidad no se orienta ningún tipo de restricción energética para reducir el peso en el curso del embarazo; en cambio se les educa para lograr modificaciones hacia un estilo de vida saludable. Si la embarazada está desnutrida o bajo peso se le indica una mayor adición de energía y nutrientes que le permita mejorar su estado nutricional, con el propósito de que pueda alcanzar un peso adecuado durante el seguimiento y garantice el éxito de la gestación.

Durante la gestación y la lactancia se produce un aumento de las necesidades nutricionales para cubrir, además de los eventos que involucran al niño, los cambios que experimentan la estructura y el metabolismo de la mujer en esta etapa. Por lo tanto, la dieta de la embarazada debe contener la energía suficiente para asegurar también el buen estado nutricional de la madre después del parto. Se deben seguir pautas nutricionales de forma individual que consideren las necesidades específicas de cada mujer, adolescente o adulta.

Los alimentos deben consumirse en una frecuencia de seis veces al día, con la siguiente distribución de la energía total:

- Desayuno 20 %.
- Merienda 10 %.
- Almuerzo 30 %.
- Merienda 10 %.
- Comida 20 %.
- Merienda 10 %.

Tabla 22.6. Tablas de ganancia de peso en la embarazada en kg/semana

IMC (kg/m ²) en el momento de la captación	Periodo de gestación	Ganancia de peso semanal (en kg)		
		Baja	Moderada	Alta
Peso deficiente ≤18,8	2. ^{do} trimestre	(0,34-0,42)	(0,43-0,69)	(0,70-0,78)
	3. ^{er} trimestre	(0,26-0,34)	(0,35-0,61)	(0,62-0,70)
Peso adecuado >18,8 a <25,6	2. ^{do} trimestre	(0,30-0,39)	(0,40-0,66)	(0,67-0,75)
	3. ^{er} trimestre	(0,23-0,31)	(0,32-0,58)	(0,59-0,67)
Sobrepeso ≥25,6 a <28,6	2. ^{do} trimestre	(0,27-0,34)	(0,35-0,63)	(0,64-0,71)
	3. ^{er} trimestre	(0,20-0,28)	(0,29-0,53)	(0,54- 0,61)
Obesa ≥28,6	2. ^{do} trimestre	(0,17-0,26)	(0,27- 0,53)	(0,54-0,64)
	3. ^{er} trimestre	(0,15-0,23)	(0,24-0,48)	(0,49-0,56)

Tabla 22.7. Tablas de ganancia de peso en la embarazada en kg/por periodo de gestación

IMC (kg/m ²) en el momento de la captación	Periodo de gestación	Ganancia de peso (en kg) por periodo de gestación		
		Baja	Moderada	Alta
Peso deficiente ≤18,8	2. ^{do} trimestre	(4,42-5,46)	(5,59-8,96)	(9,10-10,14)
	3. ^{er} trimestre	(3,64-4,76)	(4,90-8,53)	(8,68-9,80)
	2. ^{do} y 3. ^{er} trimestre*	(9,45-11,33)	(11,34-17,28)	(17,29-19,17)
Peso adecuado >18,8 a <25,6	2. ^{do} trimestre	(3,90-5,07)	(5,20-8,57)	(8,71-9,75)
	3. ^{er} trimestre	(3,22-4,34)	(4,51-8,09)	(8,26-9,38)
	2. ^{do} y 3. ^{er} trimestre*	(8,64-10,52)	(10,53-15,93)	(15,94-18,09)
Sobrepeso ≥25,6 a <28,6	2. ^{do} trimestre	(3,51-4,42)	(4,57-8,16)	(8,32-9,23)
	3. ^{er} trimestre	(2,80-3,92)	(4,02-7,45)	(7,56-8,54)
	2. ^{do} y 3. ^{er} trimestre*	(7,56-9,44)	(9,45-14,85)	(14,86-16,47)
Obesa ≥28,6	2. ^{do} trimestre	(2,21-3,38)	(3,51-6,88)	(7,02-8,32)
	3. ^{er} trimestre	(2,10-3,22)	(3,35-6,72)	(6,86-7,84)
	2. ^{do} y 3. ^{er} trimestre*	(5,40-7,55)	(7,56-12,96)	(12,97-14,58)

* 13-40 semanas

Para orientar la alimentación de la embarazada es necesario tomar en consideración las recomendaciones de energía y nutrientes de la población cubana.

Recomendaciones para la ingestión diaria de energía. A partir de las recomendaciones nutricionales para la mujer adulta y la adolescente de la población cubana, de acuerdo con la edad, la estatura, el peso y la actividad física se puede realizar un cálculo confiable de la ingestión de alimentos. La actividad física se clasifica en las recomendaciones nutricionales para la población. La mujer embarazada se ubica habitualmente dentro de las que realizan una actividad sedentario-ligera.

Para el cálculo de la ingestión alimentaria en la embarazada con peso adecuado, la de sobrepeso y la obesa, se recomienda adicionar un número de kilocalorías en correspondencia con el trimestre del embarazo, como aparece expresado en la tabla 22.8. En las embarazadas malnutridas y con bajo peso para la edad gestacional se deben adicionar 675 kcal.

Tabla 22.8. Adiciones a la ingestión diaria de energía y macronutrientes que se utilizan en la embarazada cubana

Trimestre del embarazo	Energía (kcal/día)	Proteínas (g/día)	Grasas (g)
1. ^{ro}	+85	+1	25 % energía
2. ^{do}	+285	+10	25 % energía
3. ^{er}	+475	+31	25 % energía

Para el cálculo de la energía alimentaria en la embarazada adolescente con peso adecuado, la de sobrepeso y la obesa, la adición en el primero y segundo trimestre será la misma que la propuesta para la embarazada adulta en la tabla anterior y en el tercer trimestre de la gestación debe mantenerse la adición de 285 kcal en vez de 475, pero si la adolescente tiene un peso deficiente, en los tres trimestres se le adicionará 370 kcal (resultado de la suma de 85 + 285, que es la que se realiza en las embarazadas adolescentes que no tienen déficit ponderal). No obstante, la adolescente requiere de una valoración individualizada, considerando la edad de la menarquia, con una orientación nutricional estricta y el cálculo de su energía alimentaria que no sobrepase las 3000 kcal.

¿Cómo calcular la dieta de la embarazada?:

- Lo primero es obtener la evaluación nutricional a la captación, a partir del IMC con los puntos de corte de las tablas antropométricas cubanas.
- Calcular los requerimientos nutricionales de la embarazada de forma individual, tomando en consideración el valor de la tasa metabólica basal de referencia, según la edad, la talla, el peso y la actividad física (NAF), establecidas en las recomendaciones nutricionales de la población cubana:
 - En la mujer adulta con estilo de vida sedentario-ligero y un NAF de 1,55, le corresponde una tasa metabólica basal (TMB) en kcal/kg de peso/día de 38.
 - En las adolescentes se utiliza la TMB agrupada por edad que aparece en la tabla 22.9.
- Multiplicar la tasa metabólica basal (TMB) en kcal/kg de peso/día por el peso deseable (según la estatura) que se corresponde con percentil 50 del IMC (22,9 kg/m²) de las tablas

- antropométricas cubanas, que aparece en la tabla 22.10, con lo que se obtendrá la energía que le corresponde a la embarazada.
- El último paso es adicionar los valores de la energía y macronutrientes propuestos para cada trimestre.

Tabla 22.9. Tasa metabólica basal según la edad*

Edad	Tasa metabólica basal (kcal/kg de peso/día)
12-14	52
14-16	47
16-18	44

Tomado de Hernández Triana, M. y otros. 2009. *Recomendaciones nutricionales para la población cubana*.

En la tabla 22.11 se pone un ejemplo de los cálculos de la dieta en la embarazada.

Es muy importante conocer qué nutrientes están representados en los distintos alimentos y su función durante el embarazo. Para obtener una dieta variada se deben seleccionar diariamente alimentos de los siete grupos básicos.

Procedimiento para la evaluación nutricional de las gestantes adolescentes

Se deben emplear las tablas de ganancia de peso gestacional. Debido a la carencia de información disponible internacionalmente sobre la antropometría en la embarazada adolescente y a la complejidad que implica el uso o adopción de normas pediátricas en este estado fisiológico, se ha recomendado por el comité de expertos del Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos de 2009 que se utilicen las categorías de IMC correspondientes a las mujeres adultas para la clasificación del estado nutricional inicial y los valores de ganancias de peso para el seguimiento, pero tomando en consideración que las muy jóvenes (dos años posmenárrquicas)

tienen mayores ganancias ponderales por mayor crecimiento que las que están más cercanas a la adultez.

Para la evaluación nutricional de la embarazada menor de 20 años se utilizarán los puntos de corte del inicio del embarazo correspondiente a la gestante adulta para evaluar el estado nutricional a la captación.

En cuanto a la evolución del embarazo se utilizarán solamente las tablas de intervalos de ganancia de peso semanal por trimestres (Tabla 22.6) y acumulativas (Tabla 22.7). Esta selección se sustenta en que las adolescentes pueden presentar cambios de peso rápidos atribuibles al crecimiento lineal, proporciones corporales y del tejido adiposo propios de su etapa de crecimiento, que son adicionales a la ganancia ponderal de la gestación. Las recomendaciones para el uso de estas tablas en las gestantes adolescentes con peso deficiente y normal es el intervalo de ganancia de peso moderada, mientras que para las embarazadas con sobrepeso y las obesas es el intervalo de ganancia de peso baja. No obstante, la evaluación de las gestantes adolescentes debe ser personalizada con respecto a la edad, pues tal como indica el grupo de expertos del IOM del 2009, las más jóvenes pueden tener mayores ganancias de peso porque están más cercanas al momento de mayor de velocidad de crecimiento de la adolescencia; en las adolescentes de mayor edad los valores de la ganancia se aproximan más a los de la gestante adulta.

Procedimiento para la evaluación nutricional de la embarazada con gemelares

Se emplea la ganancia de peso por la metodología recomendada por el comité de expertos del IOM (2009). Plantea que al inicio del embarazo la gestante se evalúe por los puntos de corte de la adulta de feto único. En el caso de Cuba se identificaron los puntos de corte para gestante de embarazo único, que pueden ser utilizados en los casos de embarazos gemelares en la captación temprana.

Para monitorear la evolución del embarazo están disponibles las recomendaciones propuestas en Dynamed 2010 que aparecen en la tabla siguiente (Tabla 22.12).

Tabla 22.10. Pesos y tallas correspondientes al percentil 50 del IMC (peso deseable) de las tablas antropométricas de la embarazada

Estatura (cm)	Peso (kg)	Estatura (cm)	Peso (kg)	Estatura (cm)	Peso (kg)
140+	44,88	156+	55,73	172+	67,75
141+	45,53	157+	56,45	173+	68,54
142+	46,18	158+	57,17	174+	69,33
143+	46,83	159+	57,89	175+	70,13
144+	47,49	160+	58,62	176+	70,94
145+	48,15	161+	59,36	177+	71,74
146+	48,81	162+	60,10	178+	72,56
147+	49,48	163+	60,84	179+	73,37
148+	50,16	164+	61,59	180+	74,20
149+	50,84	165+	62,35	181+	75,02
150+	51,53	166+	63,10	182+	75,85
151+	52,21	167+	63,87	183+	76,69
152+	52,91	168+	64,63	184+	77,53
153+	53,61	169+	65,40	185+	78,38
154+	54,31	170+	66,18		
155+	55,02	171+	66,96		

IMC = 22,9 kg/m² (Percentil 50 del de las tablas antropométricas de la embarazada)

Tabla 22.11. Ejemplos de cálculos de la dieta de la embarazada

Mujer embarazada	Evaluación nutricional y cálculo de la dieta
	El IMC en el momento de la captación se encuentra entre el 18,8 y el 20,7 según las tablas antropométricas cubanas
	El estado nutricional de la embarazada de acuerdo con la clasificación, tiene un peso adecuado porque su IMC es $>18,8 \text{ kg/m}^2$ a $<25,6 \text{ kg/m}^2$
Edad: 22 años	Cálculo de la dieta:
Actividad física ligera	Se multiplica la TMB (38 kcal/kg de peso/día) por el peso deseable: 57,17 kg (que es el que corresponde con el P50 del IMC de las tablas cubanas):
Talla: 158 cm	$38 \text{ kcal/kg/día} \cdot 57,17 \text{ kg} = 2172,46 \text{ kcal}$
Peso: 50 kg	
	De acuerdo con el trimestre en que se encuentre la embarazada se le adicionará:
	1. ^{er} trimestre: 85 kcal $2172,46 + 85 = 2257,46 \text{ kcal}$ y se aproxima al patrón de 2300 kcal
	2. ^{do} trimestre: 285 kcal $2172,46 + 285 = 2457,46 \text{ kcal}$ y se aproxima al patrón de 2500 kcal
	3. ^{er} trimestre: 475 kcal $2172,46 + 475 = 2647,46 \text{ kcal}$ y se aproxima al patrón de 2800 kcal

Tabla 22.12. Ganancia de peso durante el embarazo gemelar

	Ganancia de peso (kg/semana) hasta las 20 semanas	Ganancia de peso (kg/semana) hasta las 20-28 semanas	Ganancia de peso (kg/semana) hasta las 28 semanas hasta el parto
Peso deficiente	0,57-0,79	0,68-0,79	0,57
Peso adecuado	0,45-0,68	0,57-0,79	0,45
Sobrepeso	0,45-0,57	0,45-0,68	0,45
Obesidad	0,34-0,45	0,34-0,57	0,34

Guías de alimentación para los niños cubanos hasta los dos años

Las guías de alimentación para los niños hasta los dos años, que difieren de la de los niños mayores de dos años hasta adultos, por sus necesidades básicas en su crecimiento y desarrollo. El primer mensaje consiste en comenzar y mantener la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de edad, continuando con lactancia complementaria hasta los 24 meses.

A partir de los 6 meses comienza la introducción de los alimentos de manera progresiva hasta completar la introducción a los 12 meses de edad. El número apropiado de comidas de los niños a partir de los seis meses está en dependencia de la densidad energética de los alimentos y las cantidades consumidas durante la comida (véanse las tablas 22.13 y 22.14).

Los alimentos están conformados en los mismos grupos que se establecieron en las recomendaciones alimentarias para los mayores de dos años.

El número de comidas que se deben ingerir está sujeto a múltiples factores. Por lo general, se sugiere iniciar con una comida e ir aumentando, de manera progresiva hasta dar cinco, más la leche materna.

Después del año, los niños se adaptan a los horarios de alimentación de la familia y se debe compartir siempre que se pueda el momento de las comidas con el resto de la familia. Los alimentos se deben presentar separados en el plato para estimu-

lar al lactante con la visión de diferentes colores y formas. Los vegetales se deben presentar como ensaladas para crear el hábito desde la temprana edad.

Tabla 22.13. Número apropiado de comidas recomendadas al día según la edad del niño

Edad en meses	Tipo de alimentación
Hasta los 6 meses	Lactancia materna a libre demanda
Entre los 6 y los 8 meses	Lactancia materna + 2-3 comidas
Entre los 9 y los 12 meses	Lactancia materna + 5 comidas
Entre 12 y 24 meses	Lactancia materna + 5 comidas

Resumen

Las recomendaciones nutricionales son la cantidad de un nutriente que en diferentes condiciones ambientales y situaciones de vida es capaz de facilitar un funcionamiento metabólico, físico y psíquico del ser humano, promover salud y calidad de vida, prevenir enfermedades carenciales e ingestiones excesivas y garantizar ciertas reservas para situaciones de emergencia. Este

concepto tiene implícito la protección casi la totalidad de la población (97,5 %), y se realizan sobre la base de los cálculos de los requerimientos nutricionales establecidos en individuos sanos.

Para los cálculos de las recomendaciones nutricionales para adultos en Cuba se utilizaron los valores de peso corporal correspondiente a un IMC igual a 21 y a los valores de ingestión de grasa del 20 % de la energía total que contribuyen a la prevención del sobrepeso corporal y de las enfermedades no transmisibles de alta prevalencia.

Los grupos de alimentos incluidos en las recomendaciones nutricionales realizadas en Cuba están en correspondencia con los aportes alimentarios de cada uno de ellos y su recomendación para la de ingestión de una alimentación variada, equilibrada y moderada. Se utilizan mensajes para la educación nutricional de la población sobre la base del consumo que debe realizarse de cada uno de estos grupos de alimentos.

El embarazo constituye una de las etapas de mayor vulnerabilidad nutricional en la vida de la mujer y en este periodo, existe una importante actividad anabólica que determina un aumento de las necesidades nutricionales maternas de casi todos los nu-

trientes, con relación al periodo preconcepcional, puesto que el feto se alimenta solo a expensas de la madre. Las recomendaciones para la embarazada protegen a la madre y contribuyen a un adecuado desarrollo del feto. Para la evaluación de la embarazada debe utilizarse la metodología validada para la población cubana que se evaluó y estableció a partir de embarazos únicos, en una mujer sana y recién nacidos con peso adecuado al nacer.

Se debe tener presente que el envejecimiento poblacional constituye una tendencia en Cuba y para ello hay que conocer cuánto necesita el adulto mayor para mantener su salud y contribuir a su calidad de vida.

Las guías de alimentación para los niños hasta los dos años son primordiales para reconocer en primer lugar que la lactancia materna es el primer alimento del recién nacido hasta los seis meses de edad y que la ingestión exclusiva favorece la salud de los niños en su desarrollo físico, metabólico y psíquico. La incorporación de los alimentos debe realizarse a partir de cumplir los seis meses paulatinamente teniendo en cuenta la madurez de su sistema digestivo y sus necesidades fisiológicas.

Tabla 22.14. Guía de alimentos que se deben introducir

Edad	Alimentos que se deben introducir
0-6 meses	Lactancia materna exclusiva. No agua y no jugos
6 meses	Lactancia materna Introducir los alimentos nuevos Jugos de frutas no cítricas o frutas majadas en puré: guayaba, piña, mamey, frutabomba, plátano, tamarindo, melón, y mango Puré de frutas y vegetales en conservas (compotas fortificadas) Puré de viandas y vegetales: papa, plátano, malanga, boniato, yuca, zanahoria, calabaza, acelgas, habichuelas y chayote Carnes de pollo y otras aves
7 meses	Lactancia materna Introducir los alimentos nuevos Cereales fortificados sin gluten: arroz, maíz Leguminosas: lentejas, frijoles negros, colorados, bayos y chícharos Oleaginosas: aceites vegetales, de maní, soya y girasol Yema de huevo cocinada Carnes: res, carnero y conejo
8 meses	Lactancia materna y carnes: pescado, hígado (una vez a la semana) Introducir los alimentos nuevos Cereales con gluten: trigo (pan, galletas, pastas alimenticias, coditos, espaguetis, fideos), avena Jugos y puré de piña, tomate y frutas cítricas: naranja, limón, lima, toronja, mandarina
9 meses	Lactancia materna y otras carnes: cerdo magra Introducir los alimentos nuevos Frutas y vegetales en trocitos Helado sin clara Arroz con leche, natilla, flan, pudín sin clara de huevo, harina de maíz con dulce (con bajos contenidos de azúcar)
10 meses	Lactancia materna Introducir los alimentos nuevos Mantequilla, judías y garbanzos
11 meses	Lactancia materna Introducir los alimentos nuevos Queso crema y gelatina
12 meses	Lactancia materna Introducir los alimentos nuevos Huevo completo, otros quesos, chocolate, remolacha, aguacate, pepino, col, coliflor, quimbombó, espinaca, alimentos fritos

Ejercicios

1. ¿Cuál es la definición de suministro dietario recomendado o recomendación dietética adecuada (RDA)? ¿En qué se diferencia de los requerimientos?
2. ¿Cuáles son las proporciones de proteínas, grasas y carbohidratos recomendados para una dieta adecuada en los lactantes?
3. ¿Cuáles son las proporciones de proteínas, grasas y carbohidratos recomendados para una dieta adecuada en las embarazadas?
4. ¿Se debe limitar el consumo de carbohidratos simples? Explique su respuesta.
5. ¿Por qué las recomendaciones de vitamina A se establecen en equivalentes de actividad de retinol?
6. ¿Cómo se expresa la actividad de vitamina E en la dieta?
7. ¿Por qué se utiliza el término equivalentes dietarios de folato (EDF)?
8. ¿Qué importancia tiene conocer los niveles máximos de ingestión tolerable (NMIT)? Mencione una vitamina para la cual se aplica este criterio.
9. ¿Cómo se realiza la evaluación nutricional de la embarazada?
10. ¿Cuál debe ser la distribución porcentual diaria de los alimentos en la embarazada?
11. Mencione los grupos de alimentos incluidos en las recomendaciones nutricionales.
12. Mencione los mensajes básicos diseñados para la educación nutricional de la población.
13. ¿Por qué se recomienda lactancia materna exclusiva los primeros seis meses de nacido?
14. ¿Cómo debe realizarse la introducción de los alimentos a partir de los seis meses? ¿Se abandona la lactancia a partir de este momento? Explique.


PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN
ecimed

Anexo 1. Recomendaciones para la ingestión adecuada de energía y macronutrientes. Sexo femenino

Grupos	Edad	Talla (m)	Peso (kg)	Energía		Proteínas		Grasas (g)	CHO (g)
				(kcal/día)	(kcal/kg peso)	(g/kg peso)	(g/día)		
Meses									
Niñas menores de 1 año	0-3	0,55	4,5	500	112	2,78	13	22	63
	3-6	0,63	6,6	630	95	2,39	16	28	79
	6-9	0,68	7,8	755	97	2,42	19	29	104
	9-12	0,73	8,6	917	107	2,67	23	36	126
Años									
Niñas y adolescentes	1-2	0,8	10,7	1190	111	3,36	36	46	158
	2-3	0,9	13,0	1330	102	3,08	40	52	176
	3-5	1,03	16,5	1501	91	2,73	45	42	236
	5-7	1,17	20,7	1667	81	2,42	50	46	263
	7-10	1,31	26,6	1851	70	2,09	56	47	301
	10-12	1,46	35,5	2074	59	1,75	62	53	337
	12-14	1,55	43,3	2228	52	1,54	67	57	362
	14-16	1,60	48,7	2295	47	1,41	69	51	390
Años									
Estilo de vida sedentario-ligero NAF = 1,55	18-30	1,60	53,8	1989	37	1,11	60	44	338
		1,70	60,7	2148	35	1,06	64	48	365
		1,80	68,0	2317	34	1,02	70	51	394
	30-60	1,60	53,8	1988	37	1,11	60	44	338
		1,70	60,7	2075	34	1,03	62	46	353
		1,80	68,0	2168	32	0,96	65	48	369
	≥60	1,60	53,8	1777	33	0,99	53	39	302
		1,70	60,7	1875	31	0,93	56	42	319
		1,80	68,0	1978	29	0,87	59	44	336
Años									
Estilo de vida activo NAF = 1,85	18-30	1,60	53,8	2374	44	1,32	71	53	404
		1,70	60,7	2564	42	1,27	77	57	436
		1,80	68,0	2765	41	1,22	83	61	470
	30-60	1,60	53,8	2373	44	1,32	71	53	403
		1,70	60,7	2477	41	1,22	74	55	421
		1,80	68,0	2587	38	1,14	78	57	440
	≥60	1,60	53,8	2121	39	1,18	64	47	361
		1,70	60,7	2238	37	1,11	67	50	380
		1,80	68,0	2361	35	1,04	71	52	401

(continuación Anexo1)

Grupos	Edad	Talla	Peso	Energía		Proteínas		Grasas	CHO
		(m)	(kg)	(kcal/día)	(kcal/kg peso)	(g/kg peso)	(g/día)	(g)	(g)
Años									
Estilo de vida muy activo NAF = 2,20	18-30	1,60	53,8	2823	52	1,57	85	63	480
		1,70	60,7	3049	50	1,51	91	68	518
		1,80	68,0	3289	48	1,45	99	73	559
	30-60	1,60	53,8	2821	52	1,57	85	63	480
		1,70	60,7	2945	49	1,46	88	65	501
		1,80	68,0	3077	45	1,36	92	68	523
	≥60	1,60	53,8	2523	47	1,41	76	56	429
		1,70	60,7	2661	44	1,32	80	59	452
		1,80	68,0	2808	41	1,24	84	62	477
	Trimestre								
Embarazadas	1. ^{ro}	0,63	6,6	+85		+1		25 % E*	
	2. ^{do}	0,68	7,8	+285		+10		25 % E*	
	3. ^{ro}	0,73	8,6	+475		+31		25 % E*	
Semestre									
Mujeres que lactan	1. ^{ro}	0,80	10,7	+500		+19		25 % E*	
	2. ^{do}	0,90	13,0	+400		+13		25 % E*	

Los intervalos de edad no incluyen el límite superior.

Peso y estatura: niñas <1 año: mediana en el punto medio del intervalo de edad de los datos de OMS,2006. Niñas y adolescentes: mediana en el punto-medio del intervalo de edad. Valores correspondientes a La Habana metropolitana, 2006. Adultas: peso ideal para IMC = 21

Proteínas: calculado como 10 % de la ingestión de energía diaria total hasta el año y 12 % para el resto de las edades. 50 % de la ingestión debe ser en forma de proteína animal. para niñas menores de 1 año, 70 %.

Grasas: calculada sobre la base de 40 % de la energía durante los primeros 6 meses, 35 % del segundo semestre a 2 años, 25 % de los 3-6 años y para mujeres excepcionalmente activas, embarazadas y mujeres que lactan, 23 % de 7-13 años y 20 % para el resto de los grupos de edad. El 60 % del consumo de grasa debe ser de origen vegetal.

CHO (carbohidratos): calculado por diferencia, una vez establecidas las cifras de proteínas y grasas. 75 % de la ingestión debe ser en forma de CHO complejos. La ingestión adecuada de fibra dietética total debe ser 25 g/d para mujeres de 19-50 años

* Calculado sobre la base del 25 % de la recomendación de energía.

Anexo 2. Recomendaciones para la ingestión adecuada de energía y macronutrientes. Sexo masculino

Grupos	Edad	Talla	Peso	Energía		Proteínas		Grasas	CHO
		(m)	(kg)	(kcal/día)	(kcal/kg peso)	(g/kg peso)	(g/día)	(g)	(g)
Meses									
Niños menores de 1 año	0-3	0,56	4,57	543	119,0	2,97	14	24	68
	3-6	0,65	7,23	693	96,0	2,40	17	31	87
	6-9	0,70	8,52	810	95,0	2,38	20	32	111
	9-12	0,76	9,27	983	106,0	2,65	25	38	135
Años									
Niños y adolescentes	1-2	0,81	11,3	1190	105,0	3,16	36	46	158
	2-3	0,91	13,4	1410	105,0	3,16	42	55	187
	3-5	1,04	16,8	1591	95,2	2,84	48	44	251
	5-7	1,18	21,3	1779	83,6	2,51	53	49	280
	7-10	1,31	26,6	1966	74,0	2,22	59	50	319
	10-12	1,43	33,6	2193	65,4	1,96	66	56	356
	12-14	1,54	41,3	2452	59,4	1,78	74	63	398
	14-16	1,67	51,9	2826	54,5	1,63	85	63	480
16-18	1,73	59,4	3011	50,7	1,52	90	67	512	
Años									
Estilo de vida sedentario-ligero NAF = 1,55	18-30	1,60	53,8	2328	43,0	1,30	70	52	396
		1,70	60,7	2489	41,0	1,23	75	55	423
		1,80	68,0	2661	39,0	1,17	80	59	452
	30-60	1,60	53,8	2309	43,0	1,29	69	51	393
		1,70	60,7	2432	40,0	1,20	73	54	413
		1,80	68,0	2563	38,0	1,13	77	57	436
	≥60	1,60	53,8	1887	35,0	1,05	57	42	321
		1,70	60,7	2013	33,0	0,99	60	45	342
		1,80	68,0	2146	32,0	0,95	64	48	365
Años									
Estilo de vida activo NAF = 1,85	18-30	1,60	53,8	2778	52,0	1,55	83	62	472
		1,70	60,7	2971	49,0	1,47	89	66	505
		1,80	68,0	3176	47,0	1,40	95	71	540
	30-60	1,60	53,8	2756	51,0	1,54	83	61	469
		1,70	60,7	2903	48,0	1,43	87	65	494
		1,80	68,0	3059	45,0	1,35	92	68	520
	≥60	1,60	53,8	2252	42,0	1,26	68	50	383
		1,70	60,7	2402	40,0	1,19	72	53	408
		1,80	68,0	2561	38,0	1,13	77	57	435

(continuación Anexo2)

Grupos	Edad	Talla	Peso	Energía		Proteínas		Grasas	CHO	
		(m)	(kg)	(kcal/día)	(kcal/kg peso)	(g/kg peso)	(g/día)	(g)	(g)	
Años										
Estilo de vida muy activo NAF = 2,20	18-30	1,60	53,8	3304	61,0	1,84	99	73	562	
		1,70	60,7	3533	58,0	1,75	106	79	601	
		1,80	68,0	3777	56,0	1,67	113	84	642	
	30-60	1,60	53,8	3278	61,0	1,83	98	73	557	
		1,70	60,7	3453	57,0	1,71	104	77	587	
		1,80	68,0	3638	54,0	1,61	109	81	618	
	≥60	1,60	53,8	2678	50,0	1,49	80	60	455	
		1,70	60,7	2857	47,0	1,41	86	63	486	
		1,80	68,0	3046	45,0	1,34	91	68	518	
	Años									
	Estilo de vida excepcionalmente activo NAF = 2,70	18-30	1,60	53,8	4054	75,0	2,26	122	113	639
			1,70	60,7	4336	71,0	2,14	130	120	683
1,80			68,0	4635	68,0	2,04	139	129	730	
30-60		1,60	53,8	4023	75,0	2,24	121	112	634	
		1,70	60,7	4237	70,0	2,09	127	118	667	
		1,80	68,0	4465	66,0	1,97	134	124	703	
≥60		1,60	53,8	3287	61,0	1,83	99	91	518	
		1,70	60,7	3506	58,0	1,73	105	97	552	
		1,80	68,0	3738	55,0	1,65	112	104	589	

Los intervalos de edad no incluyen el límite superior.

Peso y estatura: niños <1 año: mediana en el punto medio del intervalo de edad de los datos de OMS, 2006. Niños y adolescentes: mediana en el punto-medio del intervalo de edad. Valores correspondientes a La Habana metropolitana, 2006. Adultos: peso ideal para IMC = 21

Proteínas: calculado como 10 % de la ingestión de energía diaria total hasta el año y 12 % para el resto de las edades. 50 % de la ingestión debe ser en forma de proteína animal. Para niños menores de 1 año, 70 %.

Grasas: calculada sobre la base de 40 % de la energía durante los primeros 6 meses, 35 % del segundo semestre a 2 años, 25 % de los 3-6 años y para individuos excepcionalmente activos, 23 % de 7-13 años y 20 % para el resto de los grupos de edad. El 60 % del consumo de grasa debe ser de origen vegetal.

CHO (carbohidratos): calculado por diferencia, una vez establecidas las cifras de proteínas y grasas. 75 % de la ingestión debe ser en forma de CHO complejos. La ingestión adecuada de fibra dietética total debe ser 38 g/d para hombres de 19-50 años. La contribución del azúcar al total de energía no debe superar el 10 %.

Anexo 3. Recomendaciones de aminoácidos esenciales para la población cubana

Grupos	His	Ile	Leu	Lys	AAZ	AAA	Thr	Trp	Val	
(mg/kg/día) a										
Edad (años)										
	0.5	22	36	73	64	31	59	34	9,5	49
	1-2	15	27	54	45	22	40	23	6,4	36
	3-10	12	23	44	35	18	30	18	4,8	29
	11-14	12	22	44	35	17	30	18	4,8	29
	15-8	11	21	42	33	16	28	17	4,5	28
	Adultos	10	20	39	30	15	25	15	4,0	26
(mg/g proteína) b										
Edad (años)										
	0.5	20	32	66	57	28	52	31	8,5	43
	1-2	18	31	63	52	26	46	27	7,4	42
	3-10	16	31	61	48	24	41	25	6,6	40
	11-14	16	30	60	48	23	41	25	6,5	40
	15-8	16	30	60	47	23	40	24	6,3	40
	Adultos	15	30	59	45	22	38	20	6,0	39

His, histidina; Ile, isoleucina; Leu, leucina; AAZ, aminoácidos azufrados (metionina + cistina); AAA, aminoácidos aromáticos (fenilalanina + tirosina); Thr, treonina; Trp, triptófano; Val, valina

(a) Suma de los aminoácidos contenidos en el requerimiento dietario para el mantenimiento (proteína para mantenimiento por el patrón de adultos) y crecimiento (deposición histórica ajustada para un 58 % de eficiencia de utilización por el patrón histórico)

(b) Requerimientos de aminoácidos/requerimientos de proteínas para grupos de edad seleccionados

Anexo 4. Recomendaciones adecuadas para la ingestión diaria de vitaminas para la población cubana

Grupos	Edad	A	D	E	K	C	B1	B2	Niacina	B6	B12	Folatos	Pantoténico	Biotina
		(µgEAR)	(µg)	(αET)	(µg)	(mg)	(mg)	(mg)	(EN)	(mg)	(µg)	(EDF)	(mg)	(µg)
	Meses	(9)		(7)					(4)					
Niños menores de 1 año	0-3	375	5	4	5(2)	25	0,3	0,3	2	0,3	0,5	65	1,7	5
	3-6	375	5	4	5(2)	25	0,3	0,4	6	0,3	0,5	65	1,7	5
	6-9	400	5	6	10	30	0,4	0,5	6	0,6	0,8	80	1,8	6
	9-12	400	5	6	10	30	5,5	0,6	7	0,6	0,8	80	1,8	6
Años														
Niñas y Niños	1-2	400	5	6	15	30	0,6	0,7	8	0,9	1,1	150	2,0	8
	2-3	400	5	6	15	30	0,7	0,8	10	0,9	1,1	150	2,0	8
	3-5	450	5	6	20	30	0,8	1,0	11	1,3	1,7	200	3,0	12
Años														
Niñas	5-7	450	5	7	20	30	0,8	1,0	12	1,3	1,7	200	3,0	12
	7-10	400	5	7	25	35	0,9	1,1	13	1,6	2,1	300	4,0	20
	10-12	600	5	11	35-55	40	1,0	1,2	16	1,8	2,1	300	5,0	25
	12-14	600	5	11	35-56	40	1,1	1,3	16	1,8	2,4	300	5,0	25
	14-16	600	5	15	35-57	40	1,1	1,4	16	2,0	2,4	400	5,0	25
	16-18	600	5	15	35-58	40	1,1	1,4	16	2,0	2,4	400	5,0	25

(continuación Anexo 4)

Grupos	Edad	A (μgEAR)	D (μg)	E (αET)	K (μg)	C (mg)	B ₁ (mg)	B ₂ (mg)	Niacina (EN)	B ₆ (mg)	B ₁₂ (μg)	Folatos (EDF)	Pantoténico (mg)	Biotina (μg)
	Años	(9)		(7)					(4)					
Niños	5-7	450	5	7	20	30	0,9	1,1	13	1,3	1,7	200	3,0	12
	7-10	400	5	7	25	35	1,0	1,2	14	1,6	2,1	300	4,0	20
	10-12	600	5	11	35-55	40	1,1	1,3	16	1,8	2,1	300	5,0	25
	12-14	600	5	11	35-56	40	1,2	1,5	17	1,8	2,4	300	5,0	25
	14-16	600	5	15	35-57	40	1,4	1,7	19	2,0	2,4	400	5,0	25
	16-18	600	5	15	35-58	40	1,5	1,8	20	2,0	2,4	400	5,0	25
	Años													
Mujeres	18-30	500	5	15	55	75	1,2	1,4	16	2,0	2,4	400	5,0	30
	30-60	500	5(3)	15	55	75	1,2	1,4	16	2,0	2,4	400	5,0	30
	≥ 60	600(8)	15	15	55	75	1,1	1,3	16	2,0	2,4 (1)	400	5,0	30
	Años													
Hombres	18-30	500	5	15	65	90	1,5	1,8	21	2,2	2,4	400	5,0	30
	30-60	500	5(3)	15	65	90	1,5	1,8	21	2,2	2,4	400	5,0	30
	≥ 60	600(8)	15	15	65	90	1,2	1,5	17	2,2	2,4 (1)	400	5,0	30
Embarazo		800	5	15	55	100	1,6	1,7	18	2,6	2,6	600	6,0	30
Lactancia		850	5	15	55	120	1,7	1,9	21	2,5	2,8	500	7,0	35

(1) Sujetos >70 años 3 $\mu\text{g}/\text{día}$

(2) Requerimiento que no puede ser cubierto si solo se recibe lactancia artificial

(3) 10 μg para adultos 50-65 años, 15 μg para >65 años

(4) EN= 1 equivalente de niacina = 1 mg niacina= 60 mg triptófano dietario. hasta los 6 meses se recomiendan 8 EN/1000 kcal y después de los 6 meses 7EN/1000 kcal

(5) Como ácido nicotínico

(6) Mujeres y hombres >50 años requieren 1,5 y 1,7 mg/día

(7) 1 αET (equivalente α -tocoferol) =1 mg α -tocoferol

(8) >65 años = 600 μgRE

(9) 1 μgEAR (equivalentes de actividad de retinol) = 1 μg todo *trans* retinol, 12 μg β -carotenos y 24 μg de α -carotenos o β -criptoxantina

Anexo 5. Nivel máximo diario de ingestión tolerable (NMIT) de vitaminas

Grupo de edad	A (a) (µgER)	D (µg)	E (b,c) (αET)	K (µg)	C (mg)	B ₁ (mg)	B ₂ (mg)	Niacina (c) (EN)	B ₆ (mg)	B ₁₂ (µg)	Folatos (e,d) (EDF)	Pantoténico (mg)	Biotin (µg)
<1 año													
0-6 meses	600	25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7-8 meses	600	25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Niñas y niños													
1-3 años	600	50	200	ND	400	ND	ND	10	30	ND	300	ND	ND
4-8 años	900	50	300	ND	650	ND	ND	15	40	ND	400	ND	ND
Hombres y mujeres													
9-13 años	1700	50	600	ND	1200	ND	ND	20	60	ND	600	ND	ND
14-18 años	2800	50	800	ND	1800	ND	ND	30	80	ND	800	ND	ND
19-70 años	3000	50	1000	ND	2000	ND	ND	35	100	ND	1000	ND	ND
>70 años	3000	50	1000	ND	2000	ND	ND	35	100	ND	1000	ND	ND
Embarazo													
≤18 años	2800	50	800	ND	1800	ND	ND	30	80	ND	800	ND	ND
19-50 años	3000	50	1000	ND	2000	ND	ND	35	100	ND	1000	ND	ND
Mujeres que lactan													
≤18 años	2800	50	800	ND	1800	ND	ND	30	80	ND	800	ND	ND
19-50 años	3000	50	1000	ND	2000	ND	ND	35	100	ND	1000	ND	ND

NMIT = Es el nivel máximo de ingestión del nutriente que aparentemente no muestra riesgos de efectos adversos, mientras no se especifique, el NMIT representa la ingestión total diaria a partir de alimentos, agua y suplementos. Debido a la falta de datos seguros los valores de NMIT no pudieron ser establecidos para vitamina K, tiamina, riboflavina, vitamina B₁₂, ácido pantoténico, biotina y carotenos. En ausencia de valores de NMIT se debe prestar especial atención a consumir niveles superiores a los requerimientos.

ND = No determinado debido a la falta de datos o a efectos adversos en este grupo de edad y preocupación sobre el hecho de la falta de habilidad para utilizar cantidades en exceso. La fuente de ingestión debe ser a partir de la alimentación solamente para prevenir elevados niveles de ingestión.

(a) Solo como vitamina A preformada

(b) Como α-tocoferol, aplicable a cualquier forma de suplementos de α-tocoferol

(c) El NMIT para vitamina E, niacina y ácido fólico es válido para formas sintéticas obtenidas de suplementos, alimentos fortificados o combinaciones de ambos

(d) 1 EDF = 1,0 µg de folato contenido en los alimentos

1 EDF = 0,6 µg de folato añadido a los alimentos o tomado con los alimentos

1 EDF = 0,5 µg de suplementos medicamentosos de folato tomados con el estómago vacío

Anexo 6. Recomendaciones adecuadas para la ingestión diaria de minerales y elementos traza para la población cubana

Grupos	Edad	Na	Cl	K	Ca	P	Mg	Fe	Se	Mn(*)	Zn	Cu	I(*)	F	Mo(*)	Cr(*)
		(mg)	(mg)	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(µg)	(mg)	(mg)	(µg)	(µg)	(mg)	(µg)	(µg)
meses																
Niños menores de 1 año	0-3	120	180	0,5	300 (1)	200	50	10	10	0,3	3(2)	400	80	0,01	2	0,2
	3-6	120	180	0,5	300 (1)	200	50	10	10	0,3	3(2)	600	80	0,01	2	0,2
	6-9	200	300	0,7	400	275	70	11	15	0,6	5(2)	600	130	0,5	3	5,5
	9-12	200	300	0,7	400	275	70	11	15	0,6	5(2)	700	130	0,5	3	5,5
años																
Niñas y Niños	1-2	225	350	1,0	500	500	150	11	20	1,2	6(2)	900	70	0,7	17	11
	2-3	300	500	1,4	500	500	150	11	20	1,2	7(2)	900	70	0,7	17	11
	3-5	300	500	1,4	600	600	200	12	20	1,5	10	900	90	1,0	20	13
años																
Niñas	5-7	400	600	1,6	600	600	200	12	20	1,5	10	900	120	1,0	22	15
	7-10	400	600	1,6	800	800	250	12	25	1,6	11	900	120	2-3	30	20
	10-12	500	750	2,0	800	800	300	12	30	1,6	14	900	150	2-3	34	21
	12-14	500	750	2,0	800	800	300	18	40	1,6	14	900	150	2-3	34	21
	14-16	500	750	2,0	800	800	300	18	50	1,6	14	900	150	2-3	43	24
	16-18	500	750	2,0	800	800	300	18	50	1,6	14	900	150	2-3	43	24
años																
Niños	5-7	500	750	2,0	600	600	200	12	20	1,5	10	900	120	1,0	22	15
	7-10	500	750	2,0	800	800	250	12	25	1,6	11	900	120	2-3	30	20
	10-12	500	750	2,0	800	800	350	12	30	1,9	17	900	150	2-3	34	25
	12-14	500	750	2,0	800	800	350	16	40	1,9	17	900	150	2-3	34	25
	14-16	500	750	2,0	800	800	400	16	50	2,2	17	900	150	2-3	43	35
	16-18	500	750	2,0	800	800	400	16	50	2,2	17	900	150	2-3	43	35
años																
Mujeres	18-30	500	750	2,0	800	800	300	20	50	1,8	10	900	150	2-3	45	25
	30-60	500	750	2,0	800	800	300	20	50	1,8	10	900	150	2-3	45	25
	≥60	500	750	2,0	800	800	300	12	50	1,8	10	900	150	2-3	45	20
años																
Hombres	18-30	500	750	2,0	800	800	350	14	60	2,3	14	900	150	2-3	45	35
	30-60	500	750	2,0	800	800	350	14	60	2,3	14	900	150	2-3	45	35
	≥60	500	750	2,0	800	800	350	14	60	2,3	14	900	150	2-3	45	35
años																
Embarazo		500	750	2,0	1000	1000	500	30	60	2,0	□	900	200	2-3	50	30
Lactancia		500	750	2,0	1000	1000	500	18	70	2,6	◇	900	200	2-3	50	45

(*) Estas recomendaciones pueden ser utilizadas como metas a alcanzar en la ingestión individual de nutrientes. Para manganeso, flúor, cromo y calcio se presentan valores basados en ingestiones adecuadas, las cuales se consideran capaces de cubrir los requerimientos de todo el grupo. Los valores recomendados para el resto de los minerales son capaces de cubrir los requerimientos de 97 a 98 % de los individuos de una población.

(1) Si leche de vaca, en lugar de lactancia materna, valor = 400 mg

(2) Se establecieron sobre la base de una dieta de disponibilidad baja de Zn y de las antiguas recomendaciones cubanas

(□) Recomendación de Zn en embarazo: 11, 14 y 20 mg en el 1 er., 2 do. y 3 er. trimestre, respectivamente

(◇) Recomendación de Zn durante la lactancia: 19, 17,5 y 14,4 en el 1 er., 2 do. y 3 er. trimestre, respectivamente

Anexo 7. Nivel máximo diario de ingestión tolerable (NMIT) de minerales y oligoelementos

Grupo de edad	Ca (g)	Cu (µg)	F (mg)	I (µg)	Fe (mg)	Mg (mg)	Mn (mg)	Mo (µg)	P (g)	Se (µg)	Zn (mg)
<1 año											
0-6 meses	ND	ND	0,7	ND	40	ND	ND	ND	ND	45	4
7-8 meses	ND	ND	0,9	ND	40	ND	ND	ND	ND	60	5
Niñas y niños											
1-3 años	2,5	1000	1,3	200	40	65	2	300	3	90	7
4-8 años	2,5	1300	2,2	300	40	110	3	600	3	150	12
Hombres y mujeres											
9-13 años	2,5	5000	10	600	40	350	6	1100	4	280	23
14-18 años	2,5	8000	10	900	45	350	9	1700	4	400	34
19-70 años	2,5	10 000	10	1100	45	350	11	2000	4	400	40
>70 años	2,5	10 000	10	1100	45	350	11	2000	3	400	40
Embarazo											
≤18 años	2,5	8000	10	900	45	350	9	1700	3,5	400	34
19-50 años	2,5	10 000	10	1100	45	350	11	2000	3,5	400	40
Mujeres que lactan											
≤18 años	2,5	50	10	900	45	350	9	1700	4	400	34
19-50 años	2,5	50	10	1100	45	350	11	2000	4	400	40

NMIT = Es el nivel máximo de ingestión tolerable del nutriente que aparentemente no muestra riesgos de efectos adversos. Mientras no se especifique, el NMIT representa la ingestión total diaria a partir de alimentos, agua y suplementos. Debido a la falta de datos seguros los valores de NMIT no pudieron ser establecidos para arsénico, cromo y silicio. En ausencia de valores de NMIT se debe prestar especial atención a consumir niveles superiores a los requerimientos, aunque el NMIT no fue determinado para el arsénico, no existe justificación nutricional para añadir arsénico a los alimentos o suplementos. El NMIT para el magnesio representa la ingestión a partir de un agente farmacológico solamente y no incluye la ingestión a partir de alimentos o agua. ND = No determinado debido a la falta de datos o a efectos adversos en este grupo de edad y preocupación sobre el hecho de la falta de habilidad para utilizar cantidades en exceso. La fuente de ingestión debe ser a partir de la alimentación solamente para prevenir elevados niveles de ingestión.



Capítulo 23

Desbalances nutricionales

Malnutrición

La malnutrición energético-proteica (MEP), la deficiencia de vitamina A, los trastornos por deficiencia de yodo y las anemias nutricionales (principalmente resultado de la deficiencia de hierro o la pérdida de hierro) son los problemas nutricionales más comunes en la mayoría de los países de Asia, África, América Latina y el Cercano Oriente. Además, las enfermedades crónicas relacionadas con la dieta, tales como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, diabetes y algunas formas de cáncer existen o están emergiendo como problemas de salud en muchos países en desarrollo.

Se han realizado progresos en la reducción de la prevalencia de problemas nutricionales, y muchos países han tenido éxitos marcados en la solución de los aspectos de hambre y malnutrición. Los desbalances nutricionales, por defecto y por exceso, condicionan trastornos graves en los individuos. Los datos mundiales muestran que las causas que subyacen en la mayoría de los problemas nutricionales no han cambiado mucho en los últimos 60 años: la pobreza, la ignorancia y las enfermedades (principalmente las infecciosas). Estas causas están acopladas con suministros de alimentos inadecuados, ambientes insalubres, estrés social y discriminación.

Los problemas nutricionales permanecen sin cambio como una red de factores que interactúan, los cuales se combinan para crear condiciones en las cuales la malnutrición florece. La malnutrición, o el estado físico indeseable, o las enfermedades relacionadas con la nutrición pueden ser causados por la ingestión de muy poco o mucho alimento o una dieta desbalanceada que no contiene todos los nutrientes necesarios para un buen estado nutricional. Un prerrequisito esencial para prevenir la malnutrición en la comunidad es la disponibilidad de suficiente alimento para proveer los nutrientes necesarios para toda la población.

La condición de malnutrición energético-proteica tiene a menudo la forma de un iceberg, con solo un 20 % visible y un 80 % sumergido. Las formas severas de marasmo, kwashiorkor y kwashiorkor marasmático constituyen la punta expuesta del iceberg. Por otra parte, los niños con malnutrición moderada o ligera no tienen una manifestación clínica tan clara, más bien son

pequeños o delgados para su edad, con déficit del desarrollo psicomotor y quizás otros signos más difíciles de detectar.

En la actualidad para evaluar los niños, se utilizan los indicadores de peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) y peso para la talla (P/T).

El peso para la edad es el más utilizado, pero no discrimina entre malnutrición aguda o crónica. La talla para la edad es un indicador de malnutrición crónica pues evalúa el estado nutricional en el pasado, y el peso para la talla es una expresión del estado nutricional actual.

Estos indicadores permiten clasificar la malnutrición en:

- Emaciado: estado agudo, de corta duración, donde el peso para la edad y el peso para la talla son bajos pero la talla para la edad es adecuada.
- Baja talla: malnutrición crónica en el pasado, donde el peso y la talla para la edad es bajo, pero el peso para la talla es adecuado.
- Emaciado y baja talla: indicador de malnutrición crónica y aguda, donde los tres indicadores son bajos.

Estos indicadores permiten distinguir entre la influencia de la malnutrición actual y la pasada.

Marasmo

Esta enfermedad es ocasionada por una alimentación pobre en proteínas y contenido energético, donde predomina la deficiencia calórica. Aunque puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente que aparezca a partir del tercer año y medio de vida, como consecuencia de una lactancia prolongada, sin la incorporación adecuada de alimentación complementaria. Es posible que las causas precipitantes sean las enfermedades infecciosas y parasitarias de la infancia.

Se observa una acentuada pérdida de peso y disminución notable de los tejidos subcutáneo, muscular y panículo adiposo con glúteos extremadamente reducidos y flácidos, omóplatos salientes, tórax pequeño y abdomen distendido. En los brazos y las piernas donde los huesos se hacen visibles, aparecen cubiertos con una delgada capa de piel arrugada. La facies adquiere la apariencia senil y se observan además trastornos psicomotores.

El tratamiento de estos niños consiste básicamente en una dieta que les garantice el aporte de los requerimientos calóricos y proteicos, además de corregir o atenuar las complicaciones que puedan coexistir con la enfermedad nutricional.

Kwashiorkor

Es una enfermedad nutricional caracterizada por un retardo marcado del crecimiento, anemia, hipoproteinemia, acompañado de edemas e infiltración grasa del hígado, seguida de fibrosis. A menudo se observa atrofia del tejido acinar del páncreas, diarreas fermentativas y esteatorrea. Es más frecuente que aparezca durante el primer año de vida hasta los tres años, a diferencia del marasmo, pero puede ocurrir a cualquier edad.

La pérdida de las funciones pancreáticas impide la utilización de las escasas cantidades de proteínas en la dieta, lo cual agrava el déficit proteico. El daño renal presente incrementa la eliminación de los aminoácidos por la orina. Esta enfermedad se acompaña de despigmentación de la piel y deficiencia de vitaminas y minerales, edemas, emaciación, pobre crecimiento, infiltración grasa del hígado. Pueden estar presentes cambios de conducta, como apatía o irritabilidad.

Esta enfermedad se presenta en los niños que ingieren casi exclusivamente glúcidos y muy poca proteína, que puede ser además de baja calidad proteica, como la bananina del plátano, las presentes en las tortas de maíz o de yuca.

A menudo está asociado, o lo precipitan las enfermedades infecciosas, las diarreas, infecciones respiratorias, parásitos intestinales u otras infecciones.

Los síntomas responden adecuadamente al tratamiento de una dieta rica en proteínas de calidad. Estos niños son susceptibles a padecer de infecciones y pueden morir con consecuencia de ellas. El kwashiorkor se considera un problema de salud, en especial en los países en vías de desarrollo que sufren hambrunas o que tienen poblaciones muy pobres, desprovistas de asistencia alimentaria.

Obesidad

El término obesidad deriva de la expresión griega *ob-edere*, que significa “sobreingesta”, y ha sido considerado durante siglos como sinónimo de glotonería y expresión de un consumo excesivo de alimentos.

Puede definirse como un aumento de grasa corporal, que se traduce en un incremento de peso, debido a un ingreso energético en la alimentación que supera el gasto calórico (es decir, un balance de energía positivo) a lo largo de un tiempo prolongado.

Su patogenia sigue siendo poco conocida y se implican múltiples factores de tipo social, ambiental, cultural, metabólico y genético que a menudo determinan una carga hereditaria importante, de modo que los padres obesos suelen tener hijos obesos.

Por encima de estas connotaciones que obedecen a modelos meramente estéticos, y mucho más graves, se encuentran las comorbilidades que la acompañan: la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la

hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular (ECV), el síndrome metabólico (SM), apnea obstructiva del sueño, osteoartropatías y otras enfermedades, que la convierten en un auténtico problema de salud pública; por ello, la OMS la incluye con acierto entre las “epidemias del siglo XXI”.

En sentido estricto, la obesidad se define como el exceso de peso por acumulación de la masa grasa, ya que en otras situaciones el aumento de peso tiene lugar a expensas de la masa magra, como sucede en los deportistas. Sin embargo, la cuantificación de la masa grasa es compleja, por lo que clásicamente se han utilizado parámetros antropométricos como el peso corporal y su relación con la talla, donde se consideran como excesivos los valores que se asocian a una repercusión negativa sobre la salud.

Muchos estudios experimentales confirman que la ingesta calórica excesiva y mantenida provocaría un desequilibrio del balance energético y conduciría a la aparición de obesidad. Para algunos autores, los obesos no siempre consumen más calorías que las personas con normopeso, aunque también parece demostrado que, en general, la población obesa tiende a subestimar involuntariamente su ingesta calórica. Otros trabajos señalan que el obeso come más en respuesta a estímulos sensoriales que a la propia sensación fisiológica de hambre.

Entre los múltiples factores que predisponen al desarrollo de la obesidad, cabe citar la edad y el sexo, la dieta y los hábitos alimentarios, los factores psicológicos, los factores socioeconómicos, culturales y ambientales, etc. Los índices ponderales y la prevalencia de obesidad aumentan con la edad en los hombres y en las mujeres, con un valor máximo en torno a los 60 años y son mayores en mujeres que en hombres.

Las interacciones genes-dieta y la evidencia epidemiológica respaldan la asociación del consumo elevado de grasa y alcohol con la prevalencia de obesidad. Experimentos con alimentación controlada apoyan la teoría de que es más difícil restablecer el equilibrio energético en los periodos en que aumenta el consumo de grasa, cuyo exceso se acumula entonces en el tejido adiposo.

En los obesos son frecuentes alteraciones del comportamiento alimentario, entre las que se incluyen los hábitos inadecuados (por ejemplo, picoteo de alimentos, afición a los dulces); la costumbre de comer deprisa y de forma compulsiva; la ingesta de grandes cantidades de comida en poco tiempo; el hábito de levantarse a comer durante la noche; y ciertos trastornos cíclicos como el síndrome de hambre de hidratos de carbono, el síndrome premenstrual y el trastorno afectivo estacional, todos ellos con consumo compulsivo de hidratos de carbono.

Las alteraciones emocionales y psicológicas que podrían influir en la génesis de la obesidad desempeñan un importante papel en la cronificación de la enfermedad. Se trata de trastornos que pueden preceder a la ganancia de peso de forma que, tras la instauración de la obesidad, pueda llegar a cerrarse un círculo vicioso: sobrepeso- rechazo a la propia imagen-depresión y frustración-hiperfagia-mayor sobrepeso.

En algunos trabajos se ha observado una mayor prevalencia de obesidad en el entorno rural; por el contrario, la industrializa-

ción y urbanización rápida y el abandono del hábitat rural tienen una clara repercusión en la sobrecarga ponderal. La disponibilidad de medios de transporte y la disminución de la actividad física, observada particularmente en los adolescentes, conlleva un menor gasto calórico que favorece la obesidad.

La obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²) *per se* es un factor predictivo de muerte prematura, aunque en gran parte su trascendencia sanitaria radica en su asociación con un conjunto de situaciones clínicas (comorbilidades). Existen numerosos estudios epidemiológicos que correlacionan obesidad y cáncer (Fig. 23.1). La tabla 23.1 clasifica los riesgos de enfermedades crónicas asociados a la obesidad.

Tabla 23.1. Clasificación de la obesidad y riesgos asociados a enfermedades crónicas (incluye diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e hipertensión arterial)*

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgos de trastornos asociados
Normalidad	20-25	Medio
Obesidad grado I (sobrepeso)	27-29,9	Aumentado
Obesidad grado II	30-34,9	Moderado
Obesidad grado III	35-39,9	Alto
Obesidad grado IV (mórbida)	≥40	Muy alto

*Tomado y modificados de Gil Hernández Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición*. Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2da Edición.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) derivadas del proceso aterosclerótico constituyen la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y ya es un problema en la población cubana, probablemente debido al estilo de vida y al tipo de alimentación. Entre las afecciones más frecuentes, las enfermedades isquémicas del corazón se mantienen como la primera causa de muerte.

Está ampliamente descrito que los estilos de vida típicos de culturas más desarrolladas constituyen un importante factor de riesgo para el desencadenamiento y la progresión de muchas enfermedades, como es el caso de las que afectan al sistema cardiovascular. El estrés y la mala alimentación son los principales retos para reducir la incidencia de este tipo de enfermedades.

Dentro de las enfermedades del sistema cardiovascular, las más importantes son la aterosclerosis y la hipertensión, dos enfermedades que a su vez están relacionadas entre sí. Por otro lado, el engrosamiento de la pared arterial en los lugares afectados por placas va a inducir una alteración en el funcionamiento vascular, lo que propicia el desarrollo de la hipertensión.

Las recomendaciones nutricionales generales para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades se orientan al control de la cantidad (véase el capítulo 22) y la calidad de la grasa de la dieta (suministradas principalmente como grasa insaturada); a la disminución de alimentos que aporten colesterol, para conseguir controlar los niveles de lípidos plasmáticos, y, por otro lado, a la reducción del sodio (entre 2-3 g/día), para así prevenir la acumulación de líquidos y el desequilibrio electrolítico.

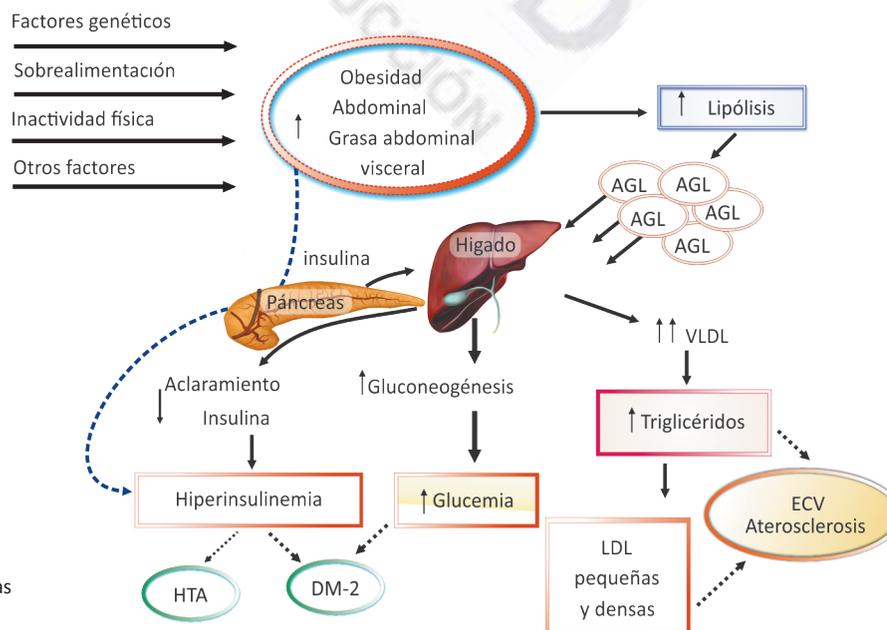


Fig. 23.1. Alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad y el síndrome metabólico.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por la acumulación de grasa en lugares específicos de la pared arterial, donde se producen procesos oxidativos, inflamatorios y necróticos que conducen a la formación de la placa de ateroma y, como consecuencia, a una disfunción del sistema cardiovascular. El desarrollo de la aterosclerosis está determinado por distintos factores genéticos, ambientales, hábitos de vida y factores nutricionales. El control de la alimentación no solo ayuda en el tratamiento de esta enfermedad, sino que también contribuye a su prevención.

Hipertensión

La hipertensión es una de las principales enfermedades del sistema cardiovascular, junto con la aterosclerosis, y, constituye un factor de riesgo importante para el resto de las enfermedades cardiovasculares. En este padecimiento se produce una disfunción vascular en la que el organismo es incapaz de mantener la correcta presión sanguínea, y se ocasionan múltiples complicaciones derivadas del mal funcionamiento vascular. El 95 % de los casos son de origen desconocido, lo que se denomina hipertensión esencial, y se ha comprobado que generalmente hay una predisposición genética heredable.

La terapia insiste en el establecimiento de estilos de vida sana, con especial énfasis en el control del peso corporal, el abandono del tabaco, la práctica de ejercicio físico moderado y la reducción del estrés; todo esto acompañado de una terapia nutricional que dirige la alimentación de los pacientes.

Las recomendaciones nutricionales son un complemento terapéutico en estos enfermos. La primera y más importante es el control del sodio en la alimentación: hay que evitar la sal a la hora de cocinar, aunque, dependiendo del grado de la enfermedad, el descenso ha de ser parcial o total. Por otro lado, se aconseja reducir la ingesta de grasas, principalmente las saturadas, y, de forma general, se propone una dieta rica en frutas y vegetales y se sugieren productos lácteos con bajo contenido en grasa.

Trastornos lipídicos

Se definen como trastornos en el metabolismo lipídico aquellos que inducen una alteración de los niveles normales de lípidos plasmáticos. Generalmente, sus causas son genéticas, y suelen estar ocasionados por un fallo en la síntesis o en el funcionamiento de alguna de las apoproteínas integrantes de las lipoproteínas circulantes. También puede existir algún problema en los receptores de LDL o un error en alguna de las enzimas que participan en el metabolismo de las lipoproteínas.

Las recomendaciones nutricionales para este tipo de enfermos están encaminadas a controlar los niveles de lípidos sanguíneos. Principalmente se aconseja vigilar la cantidad y la calidad de la grasa ingerida. Dependiendo del grado de la enfermedad, la dieta deberá ser más o menos estricta. En términos generales se re-

comienda reducir hasta un 20 % la ingesta de grasa. Está demostrado científicamente que los ácidos grasos procedentes del pescado disminuyen los triglicéridos plasmáticos, por lo que es importante destacar la necesidad de incrementar esta fuente de grasa en la alimentación de los individuos afectados por un trastorno lipídico.

El control del colesterol en la dieta también es importante para hacer bajar sus niveles plasmáticos. Además, un incremento en la ingesta de fibra soluble, presente principalmente en las frutas, el salvado de avena y las legumbres, resulta de gran interés, ya que este tipo de fibra es capaz de disminuir la absorción de colesterol y glucosa, y favorece el descenso de los niveles de lípidos plasmáticos.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) se considera como uno de los problemas principales de salud a escala mundial en la actualidad. Se caracteriza por un déficit absoluto o relativo de insulina, lo que origina hiperglucemia, con tendencia a afectación de pequeños y grandes vasos a largo plazo. La hiperglucemia mantenida se asocia a alteraciones a largo plazo de múltiples órganos, especialmente el riñón, los ojos, el sistema nervioso, el corazón y los vasos sanguíneos, en relación con la aparición de microangiopatía y macroangiopatía.

La diabetes mellitus afecta de forma universal a todas las poblaciones en el mundo. En todos los países desarrollados la frecuencia de la enfermedad es casi similar. El principal objetivo en los pacientes diabéticos es alcanzar un control glucémico aceptable, evitando el desarrollo tanto de hiperglucemia como de hipoglucemia.

No existe una dieta ideal única para esta afección, tanto en lo que respecta a los nutrientes como a sus diferentes formas clínicas y circunstancias de salud, trabajo, familia, actividades sociales y aficiones de cada paciente. Un exceso de hidratos de carbono puede empeorar la glucemia; un alto aporte de grasa puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular; un gran aporte de proteína en la dieta puede favorecer el desarrollo de nefropatía diabética. El tratamiento nutricional debe concertarse con los otros aspectos de la terapéutica de la diabetes mellitus: la actividad física y la medicación.

Cáncer

En la actualidad se dispone de una gran cantidad de datos epidemiológicos que sugieren que los factores dietéticos y ambientales desempeñan un papel relevante en el desarrollo de neoplasias en múltiples órganos. Las recomendaciones de las distintas sociedades científicas coinciden en incrementar la ingesta de frutas, verduras y cereales, reducir las grasas saturadas y los azúcares refinados y evitar el exceso de sal. Se sugiere mantener un peso corporal saludable, realizar actividad física regular y limitar la ingesta de alcohol a menos de dos bebidas al día en el caso de los varones y a una en las mujeres.

La recomendación de reducir la ingesta de grasa total se basa en una correlación positiva entre ingesta de grasa e incidencia de cáncer de mama, colon y próstata. Es recomendable aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3 provenientes del pescado. La evidencia en la que se basa la indicación de aumentar el consumo de fruta y verdura proviene de estudios que demuestran una correlación inversa entre incidencia de cáncer y niveles séricos de vitaminas. El efecto carcinogénico del alcohol se asocia a ingestas elevadas, especialmente en pacientes fumadores.

Aunque la evidencia científica que soporta las recomendaciones dietéticas en la prevención secundaria del cáncer es mucho más débil que en prevención primaria, es probable que la aplicación de las mismas pautas contribuya a reducir la aparición de una segunda neoplasia en el paciente oncológico. Existen datos convincentes sobre la asociación de obesidad con la recurrencia de cáncer de mama, así como la influencia pronóstica negativa de la obesidad en diversos tumores.

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar algunos de los cánceres más comunes, como el de mama, endometrio, colon y próstata.

Las recomendaciones de la American Cancer Society sobre nutrición y actividad física en la prevención del cáncer comprenden:

- Comer una dieta sana y variada con elevado consumo de alimentos de origen vegetal:
 - Tomar más o menos cinco raciones de frutas y verduras.
 - Seleccionar cereales integrales en lugar de productos refinados.
 - Limitar el consumo de carnes rojas, especialmente las procesadas y ricas en grasa.
 - Elegir alimentos que ayuden a mantener un peso saludable.
- Estilo de vida activo:
 - Adultos: actividad física moderada 30 min/día cinco días por semana. Unos 45 min/día de actividad enérgica realizada cinco días por semana pueden contribuir a reducir el riesgo de cáncer de mama y colon.
 - Niños y adolescentes: 60 min/día de actividad moderada-enérgica cinco días por semana.
- Mantener un peso saludable a lo largo de toda la vida (IMC: 18,5-25 kg/m²).
 - Equilibrar la ingesta calórica con la actividad física.
 - Perder peso en caso de sobrepeso u obesidad.
- Limitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Malnutrición de vitaminas y minerales

Déficit de vitamina A, xeroftalmía

El término xeroftalmía significa literalmente “ojo seco”. Sin embargo, la sequedad, o la xerosis que también afecta a otras partes del cuerpo, es solo parte del proceso anormal experimentado por este órgano en la deficiencia de vitamina A. La xerosis está confinada a las estructuras epiteliales del ojo, o sea, la con-

juntiva y la córnea. Solo la conjuntiva que cubre el globo ocular, conocida como conjuntiva bulbar, y no la que recubre los párpados o la conjuntiva palpebral, es afectada por la xerosis.

La deficiencia de vitamina A también afecta la retina, y como consecuencia, la función de los bastoncillos está afectada desde el principio, lo cual da por resultado la deficiencia de la visión nocturna. El término xeroftalmía incluye todos estos cambios del ojo.

En gran medida, los signos oculares que se muestran en la tabla 23.2 se enumeraron en orden ascendente de gravedad. Esto significa que la función retiniana es la última en afectarse, después de la xerosis, que afecta primero la conjuntiva y luego la córnea. La licuefacción de la córnea de creciente gravedad es normalmente una etapa muy posterior. Las cicatrices corneales no son parte del proceso activo de deficiencia, estas pueden ser consideradas como resultado de la deficiencia de vitamina A como causa.

Tabla 23.2. Clasificación de la xeroftalmía por los signos oculares presentes

Ceguera nocturna	(XN)
Xerosis conjuntival	(X1A)
Manchas de Bitot	(X1B)
Xerosis corneal	(X2)
Ulceración corneal/queratomalacia <1/2 superficie corneal	(X3A)
Ulceración corneal/queratomalacia ≥1/2 superficie corneal	(X3B)
Deformación cicatrizal de la córnea	(XS)
Fondo xeroftálmico	(FX)

La xeroftalmía no se incluía generalmente entre las enfermedades clásicas de deficiencia de vitaminas cuando estas se identificaron por primera vez en el siglo XIX y principios del siglo XX. El beriberi, escorbuto, pelagra y raquitismo se consideraban generalmente juntas, y rara vez se incluía la xeroftalmía.

La xeroftalmía corneal se asocia generalmente con un grado intenso de deficiencia de vitamina A que a menudo se acompaña de malnutrición generalizada aguda (malnutrición calórico-proteica) e infecciones graves.

La estrecha relación entre la deficiencia de vitamina A y la sensibilidad a las infecciones se observó en animales de laboratorio y en niños hace muchos años.

La deficiencia de vitamina A es un problema de salud pública mundial de gran significación, donde la pobreza es amplia y los recursos son limitados. Se ha documentado la asociación entre la deficiencia de vitamina A y el incremento de la prevalencia y gravedad de las enfermedades infecciosas en la niñez, ceguera y mortalidad. La deficiencia de vitamina A en la mujer embarazada y que da de lactar, está también asociada a la pobre salud materna y de los niños.

Los elementos hierro y yodo ahora se asocian muy comúnmente con la vitamina A y los llamados trastornos por desnutrición de micronutrientes.

En Cuba existe un Programa Materno-infantil que cubre la población del país y tiene establecida la vigilancia nutricional de embarazadas y niños, especialmente en edad preescolar. A través del mismo no se han detectado signos clínicos que indiquen una deficiencia extrema de esta vitamina en los grupos de mayor riesgo. Solo se han detectado deficiencias séricas que pudieran estar asociadas a las infecciones y a la anemia de los niños en edad preescolar.

Déficit de yodo, hipotiroidismo y cretinismo

Las manifestaciones de deficiencia de yodo como el bocio y el cretinismo son conocidas desde las antiguas civilizaciones. Actualmente, los desórdenes por deficiencia de yodo (DDY), como se denomina al conjunto de los trastornos encontrados asociados a este micronutriente, constituyen uno de los problemas nutricionales más prevalentes en el mundo en desarrollo y con acciones concretas para la prevención de sus consecuencias.

La carencia de yodo es responsable no solo de la extensión del bocio y del cretinismo endémico, que constituye la parte expuesta del iceberg de los desórdenes por deficiencia de yodo, sino también del retraso en el crecimiento físico y en el desarrollo intelectual, y de una variedad de otras condiciones.

La importancia del conocimiento de los desórdenes por deficiencia de yodo se debe a que:

- Alrededor de una cuarta parte de la población del mundo consume cantidades insuficientes de yodo.
- Sus consecuencias tienen un importante impacto en la persona y en la sociedad.
- De las principales enfermedades por carencia nutricional, estos desórdenes son los más fáciles de controlar.

En las poblaciones donde están presentes estas anomalías son visibles y los profesionales de la salud las pueden diagnosticar por examen físico en la parte anterior del cuello en forma relativamente fácil. La parte más grande del iceberg se encuentra sumergida, incluye agrandamientos pequeños y menos visibles de la glándula tiroidea y una serie de otras anomalías. En muchas áreas de América Latina, Asia y África, la carencia de yodo es una causa de retardo mental y de incapacidad en los niños para el desarrollo pleno de su potencial psicológico. También se asocia con mayores tasas de pérdidas fetales (incluso abortos espontáneos y mortinatos), sordomudez, ciertos defectos congénitos y anomalías neurológicas.

Durante décadas, la medida principal para controlar los desórdenes por deficiencia de yodo ha sido yodar la sal, que cuando se ejecuta y vigila de modo correcto, ha demostrado ser muy efectiva en muchos países. La reducción de las enfermedades por carencia de yodo, la causa principal en el mundo de retraso mental, ha sido un éxito internacional con la práctica de utilizar sal yodada, que resulta un método seguro, barato y eficaz.

El contenido de yodo de diversos alimentos varía ampliamente, pero la cantidad de yodo en los alimentos básicos comunes, como cereales o raíces depende más del contenido de yodo del suelo donde se cultiva la siembra, que del alimento en sí. Muchas áreas donde el bocio endémico es o ha sido predominante son mesetas, áreas de montaña o tierras planas lejos del mar. Los alimentos del mar, incluso almejas, pescado y productos vegetales, como las algas marinas, son por lo general ricos en yodo.

Una causa menos importante de los desórdenes por deficiencia de yodo es el consumo de varios alimentos que se dice son bociogénicos o que contienen bociógenos. Los bociógenos son “antinutrientes” que afectan en forma adversa la absorción y utilización adecuada de yodo o tienen actividad antitiroidea. Los alimentos como repollo, col rizada y colza y semillas de mostaza contienen bociógenos, lo mismo que algunas raíces como yuca y nabos. A diferencia de los vegetales bociogénicos, la yuca es un alimento básico en ciertas áreas y el consumo de yuca se ha visto como una importante causa de bocio, no así en Cuba.

La hipertrofia de la glándula tiroidea es la manifestación clínica de falta de yodo más obvia, y descrita con más frecuencia. Se cree que cuando los consumos alimentarios de yodo están por debajo de 50 µg por día en adultos, la tiroidea empieza a compensar el déficit con una hipertrofia lenta a través del tiempo. Donde existe una carencia alimentaria crónica de yodo, la tiroidea casi siempre empieza a crecer durante la infancia, y de modo más notorio alrededor de la pubertad, sobre todo en las niñas. En muchas áreas donde el bocio es endémico, casi todas las personas presentan alguna evidencia de aumento de la tiroidea. La enfermedad predomina más en mujeres, sobre todo en la pubertad y durante el embarazo.

La tiroidea controla el metabolismo e influye en la tasa de metabolismo basal (TMB), puede afectar el ritmo cardíaco y también el crecimiento en los niños.

Las personas con bocio quizá tienen, más que otras, manifestaciones de función tiroidea insuficiente, en especial hipotiroidismo. Un bocio grande y sobre todo el que crece detrás de la parte superior del esternón, puede presionar la tráquea y el esófago, lo que puede interferir con la respiración, causar tos irritativa o cambios en la voz, y ocasionalmente también afectar la deglución.

Cualquier agrandamiento de la glándula tiroidea se denomina bocio, si el bocio es común o endémico en una comunidad o distrito, entonces la causa generalmente es nutricional. El bocio endémico casi siempre se debe a la falta de yodo, y donde el bocio es endémico, también se puede esperar el predominio de otros trastornos por carencia de yodo.

Hipotiroidismo. Si por cualquier motivo se produce muy poca hormona tiroidea, la TMB se reduce y se presenta el estado de hipotiroidismo, que puede llevar a la condición clínica llamada mixedema. En el adulto esta enfermedad se caracteriza por aspecto de obeso, piel seca y algunas veces rostro en luna llena. Con frecuencia hay sobrepeso, pulso bajo y astenia. Las pruebas de laboratorio revelan una tasa de metabolismo basal (TMB) baja y niveles insuficientes de hormona tiroidea en la sangre.

En áreas endémicas, las tasas de hipotiroidismo son altas. En muchos casos el hipotiroidismo es moderado y no tan obvio como el mixedema clásico, pero los niveles de hormona tiroidea son bajos, y la TMB baja, una menor productividad y un funcionamiento mental más lento pueden ser crónicos.

Sin embargo, el hipotiroidismo infantil es motivo de preocupación para los países en desarrollo, debido a la evidencia de ser causa de retardo mental y bajo crecimiento físico. El retardo mental varía desde el grave que es fácil de reconocer, hasta el leve, difícil de diagnosticar. En áreas con alta prevalencia de los desórdenes por deficiencia de yodo gran número de niños no alcanzan a desarrollar su potencial intelectual debido a un rendimiento deficiente en el colegio y a un cociente intelectual (CI) bajo, en comparación con grupos similares en áreas sin carencia de yodo. Más adelante, cuando esos niños sean adultos, no podrán aportar a la sociedad y al desarrollo nacional como lo habrían hecho si sus madres hubiesen consumido cantidades adecuadas de yodo.

Cretinismo. El cretinismo endémico, que incluye sordomudez y retardo mental, empieza en la infancia. La carencia de yodo en una mujer durante el embarazo puede llevar al nacimiento de un niño con cretinismo. El lactante puede parecer normal al nacer, pero luego crece y se desarrolla con lentitud, es de tamaño pequeño, lento en el aprendizaje, atrasado en el desarrollo. Muchos de estos niños son sordomudos. A medida que el niño crece puede tener la apariencia típica de un cretino: piel gruesa, características burdas, nariz aplastada, lengua larga y saliente y estrabismo común.

A los dos años de edad, el niño aún no puede caminar sin ayuda, y a los tres no puede hablar o entender órdenes sencillas.

El daño neurológico, el retardo mental y el enanismo son irreversibles aun con tratamiento. Se puede detener el empeoramiento de la situación, pero no el daño permanente que se ocasionó durante el embarazo. Por lo tanto, es un deber enfatizar la importancia de la prevención y, por consiguiente, evitar la carencia de yodo en las mujeres de edad fértil.

Actualmente se sabe que el bocio coloidal endémico no es la consecuencia más relevante para la salud pública de la deficiencia de yodo. El desarrollo del cerebro en la vida fetal y posnatal temprana puede retrasarse y son mucho más comunes menores grados de retraso que el cretinismo clínico.

En la década del 70 se exploraron áreas montañosas y a partir de ese momento se consideró que en Cuba existían zonas con bocio endémico. En general, se consideraron las zonas bociosas y con sospechas de serlo, y estas se ubicaban en regiones montañosas del país.

En los años 90 se comenzó la yodación de la sal en Cuba con el apoyo de la cooperación internacional, como forma de priorizar la atención de esta deficiencia en el país.

Déficit de hierro, anemia

Durante mucho tiempo se consideró que la deficiencia de hierro era solo importante para la salud pública como causa de anemia. Ahora se sabe que la capacidad de trabajo puede verse

afectada seriamente y en los jóvenes el desarrollo mental y la capacidad para aprender pueden sufrir alteraciones.

Las anemias nutricionales son altamente prevalentes en el mundo, pero a diferencia de la malnutrición energético proteica, la deficiencia de vitamina A y de yodo, las anemias nutricionales ocurren tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados, y Cuba no es una excepción.

La causa más común es la deficiencia de hierro, pero también pueden ser causa las deficiencias de ácido fólico, cobalamina, vitamina A y proteínas. Para la síntesis de hemoglobina son necesarios también el ácido ascórbico o vitamina C, la vitamina E, cobre, piridoxina o vitamina B₆, y la riboflavina o vitamina B₂.

El balance de hierro está regulado por el control de la absorción en el tracto gastrointestinal. Las causas principales de la deficiencia de hierro son una dieta insuficiente en hierro biodisponible y las pérdidas de hierro.

La anemia nutricional se define como la condición en la cual el contenido de hemoglobina o eritrocitos circulantes es más bajo que el normal para la edad y estado fisiológico de la persona afectada. Es considerada una enfermedad independiente de su causa. La anemia por deficiencia de hierro es la etapa final de la deficiencia de hierro y es la causa nutricional más frecuente.

El diagnóstico se establece solo por métodos de laboratorio con la estimación de las concentraciones de hemoglobina (Hb). Cuando no esté disponible la determinación de Hb, puede utilizarse como método alternativo la determinación de hematócrito (Hto) (Tabla 23.3).

Tabla 23.3. Criterios diagnósticos de anemia según niveles de hemoglobina (Hb) o hematócrito (Hto)

Grupo por edad y sexo	Hb (g/dL)	Hto (%)
Niño de 6 meses a 5 años	<11,0	<33
Niño de 5 a 11 años	<11,5	<34
Niño de 12 a 14 años	<12,0	<36
Mujer a partir de 15 años (no embarazada)	<12,0	<36
Mujer embarazada	<11,0	<33
Varón a partir de 15 años	<13,0	<39

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2001

Nota: las unidades de concentración de hemoglobina que actualmente se utilizan están dadas en g/L. para calcular los datos de hemoglobina en g/L se debe multiplicar por 10 el valor que se encuentra dentro de la tabla.

Los valores de Hb o Hto, para considerar anemia, han estado relacionados con la aparición de efectos adversos a la salud en una etapa de la vida y sexo determinado, por estudios realizados en diversas poblaciones del mundo.

Los grupos de población con mayor probabilidad de sufrir deficiencia de hierro son los lactantes, niños preescolares, los adolescentes, las embarazadas y las mujeres en edad reproductiva.

En el primer año de vida las consecuencias de la deficiencia de hierro suelen ser determinantes para el resto de la vida del niño. El primer periodo comprende las primeras 6 a 8 semanas de nacido, el niño nace con aproximadamente 170 g/L (17,0 g/dL) de Hb y durante estas semanas se produce una disminución progresiva de los niveles, que llegan su nivel más bajo a los dos meses de vida como consecuencia de la disminución de la eritropoyesis producto de un aumento del tenor de oxígeno en la vida extrauterina. El hierro liberado de la destrucción de los eritrocitos, es suficiente para cubrir las necesidades durante este tiempo, y el que no se utiliza, se almacena para satisfacer las demandas siguientes. Es importante recalcar que la caída de la Hb que se aprecia a esta edad constituye un fenómeno fisiológico, no puede considerarse como anemia y no son aplicables los criterios anteriores de Hb para su evaluación.

El segundo periodo dentro del primer año se caracteriza por inicio de la eritropoyesis, a expensas fundamentalmente del hierro almacenado como producto de la destrucción de los hematíes en la etapa anterior, que se traduce en un incremento de los niveles de Hb.

El tercer periodo comienza entre el cuarto al sexto mes donde alcanza la concentración de Hb promedio del lactante considerado como adecuado (110 g/L) y se caracteriza por un incremento progresivo de la dependencia de hierro alimentario para garantizar una eritropoyesis eficiente. Esto hace que sea necesario asegurarle al lactante una dieta rica en hierro, que garantice un suministro adecuado de este nutriente. De ahí la importancia de una buena alimentación complementaria a partir del sexto mes de vida.

Los principales factores que condicionan las necesidades de hierro en el primer año de vida son: Las reservas de hierro al nacer, las necesidades de crecimiento y las pérdidas basales. El niño varón tiene, comparativamente, requerimiento de hierro más alto que el hombre adulto.

Los niños que nacen bajo peso son más susceptibles a la deficiencia de hierro debido a las reservas disminuidas de este nutriente y el aumento de la demanda de una más rápida velocidad de crecimiento. En el prematuro, esta situación se hace más crítica porque durante el embarazo la mayor acumulación de hierro en el feto ocurre en el tercer trimestre. En este grupo es prudente monitorear estrechamente el estado de hierro para observar su desarrollo postnatal.

No debe indicarse estimaciones de Hb o Hto antes del sexto mes de vida para evaluación de anemia, pues no existen valores de referencias poblacionales antes de esta edad.

La anemia por deficiencia de hierro puede tener como consecuencia en los niños menores de dos años alteraciones en el desarrollo cognitivo y psicomotor, menor rendimiento escolar en etapas posteriores de la vida y menor actividad física. Muchas veces estas consecuencias parecen no ser reversibles, aún a largo plazo, a pesar del tratamiento oportuno y satisfactorio de la anemia, lo que pone de relieve la importancia de la prevención.

En las mujeres en edad fértil puede producir cansancio, fatiga, debilidad muscular, baja capacidad de concentración y productiva, disminución de la capacidad física y, de gran importancia, bajas reservas de hierro para enfrentar el embarazo.

En la embarazada también se encuentra cansancio, fatiga, debilidad muscular y complicaciones en el parto, incremento de riesgo de parto prematuro, aumento del riesgo de mortalidad materna posparto (en las anemias graves), retardo del crecimiento fetal y riesgo de bajo peso al nacer. La desnutrición al comienzo del embarazo está asociada al desarrollo de anemia durante la gestación. La prevención de la anemia es fundamental en los grupos de riesgo, debe ser en todo momento dentro del ciclo de vida.

Un aspecto a tener en cuenta por el personal médico es la ligadura oportuna del cordón umbilical, que garantizará al lactante las cantidades suficiente de eritrocitos para que en el momento que ocurra el recambio de Hb fetal a Hb A acumule suficiente hierro para la prevención de la anemia. La OMS recomienda que debe esperarse entre 1-3 min, después de un nacimiento sin complicaciones, para realizar la ligadura del cordón umbilical.

En los primeros seis meses de vida la mejor forma de prevenir la anemia es mediante una alimentación con lactancia materna exclusiva ya que la absorción del hierro presente en esta leche es superior a la de cualquier otro alimento.

Una correcta alimentación complementaria que contenga alimentos ricos en hierro también garantiza un buen estado nutricional hasta los dos años. Se deben indicar alimentos fortificados después de los seis meses para ayudar a cubrir las recomendaciones de hierro y suplementación con preparados farmacéuticos de hierro en el caso que lo requieran.

La mujer en edad fértil requiere una alimentación acorde con sus elevados requerimientos de hierro. En situaciones de riesgo tales como menstruaciones abundantes, puerperio y periodo de lactancia, es recomendable aumentar el consumo de este nutriente.

La prevención de la anemia en el embarazo es clave, ya que una vez establecida es muy difícil de curar. Existe el riesgo de que un niño nacido de madre anémica pueda padecer esta enfermedad durante el primer año.

Debido a las posibilidades de ocurrencia de anemia por parásitos expoliadores de sangre, se recomienda el chequeo periódico de la parasitosis intestinal desde que el niño comienza caminar, para identificar posibles causas del padecimiento.

Las infecciones a repetición en la infancia y la inflamación por diferentes causas pueden llevar al desarrollo de anemia por déficit de hierro. En estos estados, el hierro queda secuestrado en el organismo e impide su absorción por los alimentos, que no lo hace disponible para su utilización en la síntesis de hemoglobina, llevando a la anemia. La obesidad produce un estado inflamatorio que puede tener las mismas consecuencias, lo que ha llevado a explicar de la anemia que se presenta en las personas obesas. Estas pudieran ser dos de las condiciones que estén incidiendo en las dificultades que presentan los sistemas de salud para la prevención y el control de la anemia en las poblaciones de riesgo.

La sobrecarga de hierro es por otra parte, el resultado de trastornos genéticos que afectan el control de la absorción de hierro y los trastornos hematológicos. Tanto la deficiencia de hierro como la sobrecarga tienen consecuencias importantes para la salud.

Déficit de tiamina, beriberi

El beriberi fue una enfermedad con alta prevalencia en el siglo XIX y principios de XX, particularmente en los países consumidores de arroz de Asia. Ahora aparece esporádicamente.

Es causado principalmente por el déficit de tiamina o vitamina B1, actualmente es difícil encontrar deficiencias de tiamina aisladas, sino en conjunción con las deficiencias de otras vitaminas del complejo B, lo que el cuadro clínico deja de ser específico. La deficiencia es prevalente en la actualidad en los casos de alcoholismo crónico, con diferentes manifestaciones del beriberi.

La enfermedad tiene diferentes manifestaciones clínicas:

- Beriberi seco.
- Beriberi húmedo.
- Beriberi infantil.
- Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

El beriberi seco es una deficiencia menos severa y más prolongada con disminución de la ingestión de alimentos con altos contenidos de carbohidratos. Produce una neuritis periférica ascendente y simétrica, debilidad, rigidez y calambre en las piernas, incapacidad para caminar largas distancias. Entumecimiento del dorso de los pies y los tobillos. A medida que avanza la enfermedad se pierden los reflejos del tobillo, la debilidad muscular se expande hacia arriba incluyendo primero los músculos extensores del pie, después la pantorrilla.

El beriberi húmedo está dado por la alta ingesta de carbohidratos unido a la actividad física. Se producen dilatación de las arteriolas con flujo sanguíneo rápido, pulso y tensión arterial alta, incremento de la tensión venosa yugular llegando al fallo cardíaco y edemas. El signo de fallo cardíaco puede verse sin neuropatía periférica. Las dilataciones arteriolar y posiblemente el edema pueden resultar de los incrementos de las concentraciones circulantes de lactato y piruvato y resulta de la actividad disminuida de la piruvato deshidrogenasa y junto con esto, las disminuciones de las concentraciones de ATP en el corazón.

Existe un cuadro clínico denominado beriberi pernicioso agudo que resulta fulminante, donde hay fallo cardíaco sin incremento del gasto cardíaco, no hay edemas periféricos y está asociado a acidosis láctica severa.

El beriberi infantil ocurre en los lactantes entre 2 y 6 meses de edad que reciben cantidades inadecuadas de leche materna, resultado de una inadecuada concentración de tiamina de madres deficientes que a menudo no tienen síntomas de la enfermedad. Es una forma aguda donde desarrollan disnea, cianosis y pueden morir por fallo cardiovascular. En los casos crónicos el signo clásico es la afonía, están emaciados con diarrea y vómitos y con el avance de la enfermedad pueden desarrollar marasmo.

El síndrome de Wernicke-Korsakoff constituye la deficiencia de tiamina asociada al consumo de alcohol, debido a lesión en el sistema nervioso central. Se encuentra confusión mental, nistagmo horizontal, parálisis de uno o más músculos oculares, hemorragias y necrosis de los nervios y la mielina, particularmente en los cuerpos mamilares del tálamo. Este síndrome también puede desarrollarse de forma aguda.

Déficit de riboflavina

La deficiencia es relativamente común, con afectaciones particularmente en piel y sistema nervioso central (SNC). Los síntomas principales son queilosis (lesiones en los márgenes de los labios), queilitis (estomatitis angular), glositis (lengua magenta) y dermatitis seborreica usualmente encontrada en la región nasolabial, cerca del canto interno y externo del ojo, detrás de las orejas y la superficie posterior del escroto.

La glositis y la dermatitis pueden deberse también a deficiencias asociadas a otras vitaminas.

Tiene manifestaciones oculares de fotofobia, prurito, sensación quemante, congestión capilar circuncorneal con invasión del estrato superficial de los vasos sanguíneos, blefaroespasmos y blefaritis angular.

En el sistema nervioso central se observan cambios de conducta, disminución de la fuerza de las manos, disminución del desarrollo intelectual y cambios en el electroencefalograma.

Un aspecto interesante es la producción de discrasia sanguínea produciendo anemia hipocrómica como resultado, una deficiencia secundaria de hierro. En ocasiones, la deficiencia de riboflavina puede ir acompañada de una anemia microcítica.

La deficiencia de riboflavina aparece de forma casi invariable en combinación con el déficit de otras vitaminas hidrosolubles como son la piridoxina y la niacina.

Déficit de piridoxina

La deficiencia es rara ya que esta vitamina está ampliamente distribuida en los alimentos y la flora intestinal sintetiza relativamente grandes cantidades. La carencia de vitamina B6 puede ser común en enfermos de tuberculosis tratados con isoniacida.

Los síntomas generales encontrados en su deficiencia son inespecíficos como astenia y anorexia. También dermatitis seborreica en ojos, nariz, boca, detrás de las orejas y áreas intertriginosas, queilosis, glositis y estomatitis.

La sintomatología asociada al SNC puede estar dada por convulsiones, alteraciones del electroencefalograma, irritabilidad, depresión, debilidad, ataxia y neuropatía sensorial.

Se puede encontrar anemia microcítica e hipocrómica por participar en el primer paso de la síntesis del grupo hemo de la Hb que es piridoxal dependiente y afectar la absorción del hierro. Ha estado asociado a alteraciones de la inmunidad celular y humoral.

Parece que esta vitamina facilitaría tanto la absorción del hierro como su movilización a partir de los depósitos de ferritina.

Déficit de niacina, pelagra

En los mamíferos la niacina no es realmente una vitamina, pues resulta sintetizada a partir del triptófano. La conversión de triptófano en niacina es estimulada por la conversión hormonal de estrógeno-progesterona encontrada en anticonceptivos orales, lo que realmente disminuye los requerimientos de la vitamina.

La deficiencia primaria de niacina está asociada a dietas con cantidades inadecuadas de triptófano, como es el caso de las poblaciones consumidoras de maíz como principal cereal sin una adecuada complementación proteica.

Sus signos tempranos son inespecíficos como lasitud, anorexia, debilidad, trastornos digestivos e inflamación de las membranas (estomatitis, glositis, esofagitis, uretritis, vaginitis o proctitis). En el sistema nervioso central se encuentra ansiedad, irritabilidad, depresión, cefalea, fatiga, pérdida de la memoria y puede desarrollarse un síndrome neurasténico similar al causado por la deficiencia de tiamina.

Las manifestaciones de la pelagra pueden dividirse en cutáneas y digestivas. Las cutáneas pueden ser de cuatro tipos principalmente: eritemas, intertrigo, hipertrofia cutánea con induración, fisuración y pigmentación en los puntos de depresión, y atrofia crónica con cambios ictióticos. La distribución de las lesiones cutáneas es características y usualmente se encuentra en las partes del cuerpo expuestas a la luz del sol, dorso de las manos, antebrazos y partes descubiertas como rodillas y codos.

Las manifestaciones digestivas están limitadas inicialmente a sensación quemante indeterminada, *discomfort* epigástrico posprandial, distensión gaseosa, eructos, flatulencia y vómito ocasional. Seguidamente puede aparecer una diarrea severa y extensa que puede ser sanguinolenta en el caso de ulceración intestinal, alternando con episodios de estreñimiento.

Se produce atrofia de la mucosa gástrica con ulceración superficial y hemorragias petequiales. La secreción gástrica y pancreática está disminuida, que puede ser la causa subyacente de la pobre digestión y la diarrea.

En la fase final de la enfermedad se encuentran las 4 "D": diarrea, demencia, dermatitis y muerte (*death*).

Los efectos de la deficiencia de niacina, tiamina y otras vitaminas no son siempre claramente distinguibles, en los pacientes sospechosos de pelagra la deficiencia de tiamina puede ser concurrente y responsable de algunas de las sintomatologías del SNC y es responsable de cualquier neuropatía periférica evidente.

La riboflavina participa en la conversión de piridoxina en piridoxal fosfato que, a su vez, es un cofactor en la transformación del triptófano en niacina. La deficiencia combinada de vitaminas del complejo B exacerba la deficiencia de pequeñas cantidades en una sola de ellas.

Déficit de vitamina D, raquitismo y osteomalacia

La principal causa de ambas entidades es la falta de calcio en los huesos. El raquitismo se presenta en los niños cuyos huesos

aún están creciendo y la osteomalacia en los adultos con los huesos completamente formados.

La condición se presenta por la deficiencia de vitamina D y no por la falta de calcio en la dieta. La vitamina D se obtiene de las fuentes animales de la dieta y de la exposición a la luz solar (véase el capítulo 19).

El raquitismo se presenta en poblaciones donde los niños apenas están expuestos al sol. Los casos severos ocurren en niños menores de 4 años que consumen pequeñas cantidades de alimentos de origen animal y que por alguna razón no tienen una adecuada exposición al sol. La deformidad de los huesos se observa ya en los niños mayores. Los niños con raquitismo, a diferencia de la apariencia de otras deficiencias, son rechonchos y parecen bien nutridos porque la ingestión de energía es generalmente adecuada. Sin embargo, los niños no tienen un adecuado tono muscular. Tienen un deterioro del desarrollo y tardan en aprender a sentarse, caminar o tener dientes, con *discomfort* gástrico y excesiva transpiración en la cabeza.

El principal signo es la deformación ósea, con hinchazón de las epífisis de los huesos largos, y donde primero se observa es en las muñecas, donde el afectado es el radio. También se observa en las epífisis de la fíbula, la tibia y el fémur. Otro sitio clásico es la unión de las costillas con el cartílago costal donde la hinchazón produce la apariencia de cuentas de rosario y se conoce como "rosario raquítrico".

Una vez que el niño comienza a pararse y caminar, desarrolla deformidades por la debilidad de los huesos. La deformidad más común son las piernas arqueadas hacia afuera y donde las rodillas no se tocan.

La osteomalacia es más común en mujeres que han tenido varios niños y que se han depletado de calcio como resultado de los sucesivos embarazos y la lactancia, que tienen insuficiente vitamina D.

La osteomalacia está caracterizada por dolor en los huesos, particularmente en la pelvis, espalda baja y las piernas. Los pacientes caminan con los pies muy separados, al estilo de los patos. Puede ocurrir tetania y se manifiesta con contracciones involuntarias de los músculos de la cara o espasmos carpopedal, en el cual la mano tiene un espasmo con el pulgar presionado sobre la palma. Pueden ocurrir fracturas espontáneas en estos casos.

No debe confundirse la osteomalacia con la osteoporosis, en la cual la característica principal es la descalcificación.

Déficit de vitamina C o escorbuto

El déficit básico de la deficiencia de vitamina C es un deterioro en la formación normal de la matriz de base intercelular (principalmente mesenquimatoso), es el colágeno en el caso de la proliferación fibroblástica, condroide y osteoide en el caso del esqueleto, o el cemento intercelular que es el responsable de la cohesión de las células endoteliales capilares. Esta propiedad de fijación celular explica la cicatrización pobre y la lentitud en el proceso de curación de las heridas que se ve en personas con carencia de ácido ascórbico.

Como deficiencias tempranas se encuentran signos clínicos inespecíficos de debilidad, lasitud, irritabilidad, dolores vagos en músculos y articulaciones y en los niños deterioro del crecimiento.

La enfermedad se puede encontrar en personas que consumen dietas pobres en frutas y vegetales ricos en vitamina C, personas con úlceras gastrointestinales; ancianos o personas que viven solas y preparan alimentos rápidos de fácil confección y, que no contienen cantidades adecuadas de vitamina C.

Aunque no existe un almacén específico de vitamina C en el organismo, los signos clínicos de deficiencia no se desarrollan hasta que el sujeto, previamente bien nutrido, ha sido privado de la vitamina de 4 a 6 meses, y en el cual la concentración del tejido y del plasma ha caído considerablemente.

En los niños el escorbuto se desarrolla generalmente entre los 5 a 14 meses, no tienen ganancia de peso, están irritables y lloran fácilmente, tienen poco apetito y aversión para mover las extremidades por el dolor que les produce el movimiento.

Entre los signos patognomónicos de la enfermedad están hiperqueratosis folicular y hemorragias petequiales perifoliculares en la piel, generalmente en extremidades inferiores y conducen a una pigmentación carmelitosa. El cabello se enrolla en forma de tirabuzón, hemorragias en mucosas tanto gingivales como del tracto urinario. La anemia es secundaria a la deficiencia de hierro porque disminuye la absorción de hierro inorgánico en el tracto gastrointestinal y disminuye la concentración de ácido fólico.

En el sistema osteomioarticular se encuentra la osteoporosis con fracturas espontáneas, artralgia con derrames articulares y el rosario escorbútico en la articulación condroesternal, con depresión del esternón.

Se observa un defecto en la formación de los dientes e incremento en la susceptibilidad a las infecciones. Existe dificultad en la cicatrización de las heridas porque tiene la función de la hidroxilación de la prolina y la lisina que participan en la formación del colágeno.

El efecto conductual observado puede presumiblemente atribuirse al deterioro de la síntesis de catecolaminas y, en casos avanzados, se pueden reconocer cambios emocionales tales como hipocondriasis, histeria, depresión y disminución en la ejecución de los movimientos.

La mayor parte de los estudios sobre la vitamina C y el resfriado común concluyen que no tiene efecto alguno sobre la incidencia del resfriado, aunque se utilicen megadosis (1 g/día). No obstante, sí han encontrado efecto sobre la duración e intensidad de los episodios en algunos grupos de población, gracias a su acción antihistamínica. Sin embargo, se requieren más investigaciones en este campo.

Déficit de ácido pantoténico

Es una entidad rara por encontrarse esta vitamina ampliamente distribuida en los alimentos. Se reporta el síndrome de pie ardiente donde hay parestesias de manos y pies (sensación de quemazón), dolores en los pies con entumecimiento y hormigueo

asociado con otros cuadros neurológicos inespecíficos como apatía, depresión, debilidad muscular y reflejo tendinoso hiperactivo.

Se refieren trastornos gastrointestinales como dolor, vómito, disminución de la acidez gástrica y el incremento de la susceptibilidad a infecciones en el tracto respiratorio superior.

Déficit de biotina

La deficiencia clínica manifiesta de biotina es rara e incluso parece improbable en los seres humanos porque se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos y es sintetizada por la flora intestinal en cantidades suficientes para hacer innecesaria una fuente externa. Sus concentraciones en sangre son muy inferiores en comparación con el resto de las vitaminas.

Se puede encontrar como sintomatología asociada la dermatitis periorificial, palidez grisácea, glositis, cambios mentales y neurológicos como depresión, somnolencia e insomnio. La anorexia, náuseas, vómitos, lasitud, dolores musculares y otros síntomas son inespecíficos de esta deficiencia. Las manifestaciones cutáneas son similares a la deficiencia de ácidos grasos esenciales. Se ha reportado que la deficiencia subclínica puede conducir a afecciones teratogénicas con micrognatia, paladar hendido y micromielia.

Déficit de ácido fólico y cobalamina

La deficiencia de ácido fólico y cobalamina puede conducir al desarrollo de la anemia megaloblástica; esta anemia por deficiencia de folato se puede observar en el 2,5 al 5 % de las embarazadas en los países desarrollados, con una mayor incidencia en los países en vías de desarrollo.

La prevalencia real no es bien conocida, se asume que de un cuarto a más de la mitad de algunas poblaciones son probablemente deficientes. Su mayor prevalencia está en mujeres, ancianos y personas institucionalizadas.

La deficiencia de cobalamina tiene mayor incidencia en vegetarianos ya que la cobalamina no es sintetizada ni por los animales ni por los vegetales, solo existe en los vegetales que están contaminados con microorganismos. La ingesta principal de esta vitamina está dada por el consumo de carnes.

La aclorhidria disminuye la absorción de cobalamina de los huevos, carnes y pescado. La malabsorción de cobalamina se ha encontrado en los casos de cirugía gástrica previa, atrofia gástrica y los que reciben drogas inhibitoras de los receptores H₂, y ocasionalmente en otras condiciones tales como deficiencia de hierro y abuso de alcohol, en la cual la función gástrica está alterada.

La deficiencia de folato produce desórdenes psiquiátricos, principalmente depresión y más raramente están presentes los desórdenes en los nervios periféricos y médula espinal, a diferencia de la deficiencia de cobalamina donde son los desórdenes en los nervios periféricos y médula espinal el hallazgo más común.

La demencia es igualmente común en ambas deficiencias y la anemia perniciosa, que es una anemia megaloblástica. La anemia perniciosa se caracteriza por dolor en los bordes de la lengua, se-

guido de incremento gradual de la sensación de fatiga, debilidad, disnea, dolor de cabeza, trastornos digestivos, severa palidez con ligero tinte icterico amarillo limón. Cuando la enfermedad progresa, el sistema nervioso central puede afectarse con sensación de entumecimiento y parestesias (hormigueo) en brazos y piernas, eventualmente con dificultades al caminar y ataxia espática.

La desmielinización es discontinua, difusa y progresiva llevando a una neuropatía insidiosa que suele comenzar por los nervios periféricos y se extiende en dirección central para afectar los cordones posteriores y laterales de la médula y el cerebro.

El daño neurológico del déficit de cobalamina puede ocurrir en ausencia de signos hematológicos de deficiencia, especialmente si la ingestión de folatos es adecuada. La lesión de desmielinización puede ser reversible en sus etapas tempranas. La causa de la desmielinización y degeneración combinada subaguda de la médula espinal es un fallo en la metilación de la mielina.

El déficit aislado de ácido fólico puede conducir a anemia megaloblástica que recuerda a la anemia perniciosa pero no están involucrados signos de afección del SNC. Se encuentra glositis, lesión del tracto gastrointestinal, diarrea y malabsorción intestinal.

La deficiencia de folato junto con la deficiencia de vitamina C puede ser epifenomenal ya que las principales fuentes de alimentos de folatos son las mismas que del ácido ascórbico. Contrario a lo que se pensaba, la ingestión de vitamina C no parece interferir significativamente con la disponibilidad de cobalamina en el alimento.

La concentración elevada de homocisteína en sangre se asocia con la enfermedad vascular, ya que este aminoácido podría estar implicado en la oclusión vascular y en la trombogénesis. El acúmulo de homocisteína se puede producir por dos vías diferentes: su conversión en metionina y su metabolización a cisteína. En la primera de estas vías se necesita el concurso de los folatos y de la vitamina B₁₂. En la segunda vía se necesita el concurso del piridoxal fosfato (véase el capítulo 19).

La implicación de los folatos en la metabolización de la homocisteína explica el hecho de que la suplementación con ácido fólico pueda ser efectiva en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia y, por tanto, en la prevención de las lesiones vasculares a distintos niveles.

Algunos datos relacionan la hiperhomocisteinemia con la enfermedad cerebrovascular, la demencia senil y, específicamente, la enfermedad de Alzheimer, lo que subraya el importante papel de los folatos en la prevención de estas enfermedades.

Prevención de los defectos del tubo neural. Los defectos de cierre del tubo neural (DTN) son malformaciones que afectan a la formación del tubo neural. En sus diferentes formas (anencefalia, meningocele, espina bífida), son especialmente graves y muchas veces incompatibles con la vida. La etiología de estos defectos es multifactorial y en ella están implicados factores tanto genéticos como ambientales, entre los que el estado nutricional en folato desempeña un papel importante.

Sin embargo, los estudios de intervención, en los que se ha determinado el efecto de la suplementación materna con ácido

fólico durante la gestación sobre la prevalencia de defectos del tubo neural en los hijos han sido los más definitivos para establecer el papel preventivo del ácido fólico en las primeras etapas de la gestación.

Déficit de vitamina E

La deficiencia de vitamina E no es frecuente aún en personas que viven con dietas escasas. La disfunción neurológica en los adultos con deficiencia de vitamina E generalmente es el resultado de una malabsorción de grasa y vitamina E durante 10-20 años, y demuestra la importancia de esta vitamina en el desarrollo y mantenimiento óptimos de la función e integridad del sistema nervioso y del músculo esquelético; fibrosis quística, algunas formas de enfermedad crónica hepática y α - β lipoproteinemia congénita. En los niños deficientes en vitamina E los síntomas se desarrollan dentro de los primeros 18-24 meses.

El recién nacido, particularmente el prematuro, es vulnerable a su deficiencia a causa de sus deficientes reservas corporales, deterioro de la absorción y disminución de la capacidad de transporte sanguíneo por bajas concentraciones de LDL.

Los radicales libres han estado asociados a la patogénesis de la fibroplasia retrolental, la displasia broncopulmonar, la anemia hemolítica del recién nacido y la hemorragia ventricular.

La mayoría de las secuelas secundarias al déficit de vitamina E son subclínicas, se han descrito alteraciones neuropatológicas y miopáticas en paciente en riesgo, con manifestaciones más frecuentes de diversos grados de arreflexia, trastornos de la marcha y de la propiocepción, disminución del sentido vibratorio, oftalmoplejia, e inmunodeficiencia.

Los cambios neuropatológicos incluyen distrofia neuroaxonal que afecta primaria y bilateralmente el núcleo *gracili* del bulbo raquídeo, se observan alteraciones de las secciones del segmento cervical y torácico de la médula espinal, no así en la sección lumbar y sacra.

La mayoría de los efectos de la deficiencia de vitamina E pueden ser atribuidos al daño de la membrana por acumulación de lisofosfatidil colina, la cual es citolítica. El sistema nervioso periférico muestra pérdida selectiva de los axones sensoriales mielinizados de gran calibre, la cual es más severa en los segmentos distales del axón como en los nervios ulnar y sural.

El modo preciso de acción de la vitamina E en el tejido nervioso no ha sido establecido, pero se conoce que es esencial en el mantenimiento de la integridad y estabilidad de la membrana axonal.

Los síntomas neurológicos presentes en pacientes con desórdenes crónicos de la absorción de grasas, generalmente atribuidos al déficit de cobalamina, puede ser responsabilidad de un déficit prolongado de vitamina E.

Es importante recordar que, en el presente, las manifestaciones constitucionales del déficit nutricional son menos dramáticas y más generalizadas (y generalmente menos apreciadas) como retardo en el crecimiento, debilidad, pérdida de peso, incremento

de la susceptibilidad a las infecciones, convalecencia de las enfermedades mayor tiempo, anemia ligera, depresión mental, disminución del manejo de situaciones de estrés biológico.

Todas estas manifestaciones son considerablemente más difundidas y también probablemente más significativas que impresionantes, pero comúnmente menos atendidas.

Estudios epidemiológicos demuestran que tanto la vitamina E como otros antioxidantes de la dieta alteran la incidencia y crecimiento de algunos tumores gracias a su acción como secuestradores de radicales libres y sus productos. Se ha observado que aumenta el riesgo de padecer cáncer en aquellos individuos con concentraciones plasmáticas de vitamina E bajas, encontrando mayor riesgo en hombres para el cáncer de pulmón y en mujeres para el cáncer de mama. Otro tipo de cáncer muy influenciado por la dieta es el de colon, en donde la vitamina E tiene un papel importante. No está totalmente determinado el potencial de dicha vitamina en la atenuación e incluso en la prevención de la aterosclerosis.

Déficit de calcio

Son raras las enfermedades o malformaciones ocasionadas primariamente por el déficit de calcio.

En los adultos se asume que alcanzan cierto balance cuando la ingestión de calcio es baja. Las mujeres que enfrentan embarazos y lactancia de largo tiempo pueden perder calcio y tener riesgo de osteomalacia, sin embargo, es la deficiencia de vitamina D y no el calcio la que está más involucrada en esta condición.

En los niños el raquitismo es resultante de la deficiencia de vitamina D y no de la falta de calcio en la dieta. El balance de calcio en los niños es generalmente positivo y la deficiencia de calcio no se ha visto que tenga influencia adversa en el crecimiento.

La osteoporosis es una enfermedad común del envejecimiento, especialmente en las mujeres. Es esqueleto llega a desmineralizarse, conduciendo a fragilidad de los huesos y comúnmente a fracturas de cadera, vértebras y otros huesos, particularmente en las mujeres mayores.

El ejercicio parece reducir la pérdida de calcio en los huesos. Está clara la asociación entre las hormonas estrogénicas de las mujeres en la prevención de la osteoporosis.

Déficit de magnesio

Se considera un déficit de magnesio cuando su concentración plasmática es menor de 1 mEq/L, y generalmente se produce cuando existe hipocalcemia e hipopotasemia.

Entre las distintas causas que pueden originar déficit de magnesio, se encuentran: aporte insuficiente de magnesio en la dieta, especialmente por el elevado consumo de productos cultivados químicamente, alcoholismo (disminuye la absorción y aumenta la excreción en heces), vómitos frecuentes, diarreas, malabsorción intestinal, poliuria, diuresis excesiva por diuréticos, alimentación parenteral prolongada, y una gran diversidad

de patologías, como la enfermedad de Adisson, enfermedades ulcerosas, pancreatitis aguda, insuficiencia renal crónica, cirrosis, cáncer, diabetes mellitus, nefritis crónica, insuficiencia cardiaca, acidosis metabólica, hiperaldosteronismo, hiperparatiroidismo e hipotiroidismo.

La hipomagnesemia puede ocasionar multitud de alteraciones, entre las que se encuentran: fatiga, tetania, espasmos, temblor, convulsiones, irritabilidad neuromuscular, agitación, confusión, vértigos, trastornos simpáticos, alteración en el ECG, accidentes cardiovasculares, trombosis, trastornos digestivos, lesiones hepatocelulares, trastornos del metabolismo glucídico, disminución de las reservas de glucógeno en hígado y músculo, y disminución del metabolismo del calcio, y este puede depositarse en exceso en miocardio, riñón, paredes vasculares, etc.

Déficit de cinc

El cinc se encuentra en muchos alimentos de origen animal o vegetal, pero las fuentes más ricas son las fuentes ricas en proteínas como las carnes, pescados y huevos. Las personas que adoptan dietas ovo-lacto-vegetarianas constituyen un grupo de riesgo de deficiencia de cinc.

La deficiencia de cinc es responsable de una enfermedad congénita rara conocida como acrodermatitis enteropática en la que están alterados su absorción y su metabolismo.

La deficiencia de cinc de origen nutricional se observa en comunidades o personas que ingieren poca cantidad de proteínas de origen animal (carnes de vacuno, ave, pescados, mariscos). A ello se suma la disminución de la biodisponibilidad del cinc en dietas con un elevado contenido en fitatos, componente de diversos productos vegetales (especialmente, semillas, raíces, leguminosas y tubérculos).

El efecto clínico observado es un compromiso del crecimiento, tanto en estatura como en peso (en las deficiencias más graves), con poco desarrollo genital y retraso en el inicio de la pubertad. También hay evidencias parciales de que la deficiencia nutricional de cinc durante el embarazo puede aumentar el riesgo de prematuridad y de bajo peso al nacimiento.

Existen evidencias de que la deficiencia nutricional de cinc favorece la adquisición de infecciones, especialmente digestivas, respiratorias y dérmicas. En el caso de las diarreas, puede aumentar tanto su frecuencia como su duración, pero, además, el aumento de las pérdidas intestinales de cinc contribuye a agravar la intensidad de su deficiencia. En los países subdesarrollados con un elevado riesgo de deficiencia grave de cinc, esta se asocia a mayor riesgo de mortalidad, debido a infecciones digestivas y respiratorias.

Déficit de cobre

La deficiencia de cobre se ha considerada está asociada a la anemia en prematuros y en personas con malnutrición energética proteica. Se produce en etapas de gravedad creciente (deficiencias marginal, moderada y grave o clínica).

Las manifestaciones clínicas asociadas al déficit de cobre son inespecíficas y solo aparecen en la deficiencia grave de este metal, por lo que no son de utilidad para la detección precoz de esta deficiencia ni para estudios poblacionales.

La deficiencia adquirida de cobre se produce principalmente en lactantes, es más frecuente en recién nacidos pretérmino especialmente en los de bajo peso al nacer, debido a sus reducidos depósitos de cobre en el momento del nacimiento, al menor tamaño relativo del hígado y a sus elevados requerimientos por su mayor velocidad de crecimiento, aunque también ha sido descrita en otras edades, incluso en el adulto.

Los lactantes alimentados con leche de vaca están más predispuestos a desarrollar una deficiencia de cobre, debido al bajo contenido y la pobre absorción de esta leche.

Por el contrario, la leche materna tiene un mayor contenido y una mejor absorción, probablemente debido a su menor contenido de caseína o por otros factores presentes en la leche materna.

La deficiencia de cobre se ha descrito en individuos con síndromes de malabsorción, como la enfermedad celíaca, el *esprue* tropical y no tropical, la fibrosis quística o el intestino corto. Un aumento de las pérdidas gastrointestinales también puede causar un déficit de cobre; por ello, esta condición debe ser investigada en personas con diarrea recurrente o prolongada, pérdidas biliares anormales, resecciones intestinales extensas o pérdidas de contenido intestinal por fístulas intestinales.

Las dosis altas de cinc disminuyen la absorción de cobre y predisponen a una deficiencia de este mineral.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la deficiencia de cobre son anemia, neutropenia y alteraciones óseas. La trombocitopenia es un hallazgo menos frecuente. La anemia es de tipo normocítica o macrocítica, normocrómica o hipocrómica, que se acompaña de un recuento de reticulocitos disminuido e hipofefermia. En una pequeña proporción de los casos, la anemia es microcítica.

Esta anemia se debe a un defecto en la movilización del hierro, debido a una disminución de la actividad de la ceruloplasmina donde el hierro queda atrapado en el sistema reticuloendotelial y no está disponible para la eritropoyesis (deficiencia funcional de hierro). Otros mecanismos involucrados en la anemia son una disminución de la eritropoyetina y un acortamiento de la vida de los eritrocitos, como consecuencia de una menor capacidad de defensa ante el estrés oxidativo.

Las alteraciones óseas pueden semejar a las observadas en el escorbuto e incluyen osteoporosis, fracturas de huesos largos y costillas, separación de las epífisis y deformación en copa de las metáfisis con formación de espolones y neoformación ósea subperióstica.

En adultos, la deficiencia de cobre es uno de los factores causales de una disminución de la mineralización ósea. Manifestaciones menos frecuentes son las siguientes: hipopigmentación del pelo, hipotonía, alteración del crecimiento, aumento de la incidencia de infecciones, así como alteraciones de la capacidad fagocítica de los neutrófilos y la inmunidad celular.

Las principales causas de las carencias de cobre y cinc son los depósitos reducidos al nacer (prematuridad, bajo peso de nacimiento), aportes inadecuados (deficiencia y/o baja disponibilidad de estos microminerales de la dieta), aumento de los requerimientos (crecimiento, embarazo) y pérdidas gastrointestinales aumentadas por diarrea aguda y/o crónica.

Una enfermedad congénita extremadamente rara y que se conoce como enfermedad de Menke, se debe a fallas en la absorción de cobre.

Déficit de flúor

La carencia de fluoruro se suele presentar en individuos que viven en lugares donde el agua de bebida contiene menos de 1 mg/L, manifestándose su déficit por la aparición más frecuente de caries dental.

Déficit de selenio

La enfermedad de Keshan es una cardiomiopatía endémica de ciertas áreas de China que afecta a los niños y a las mujeres en periodo fértil y ocurre por deficiencia de selenio. La enfermedad en el ser humano estaba ligada a alguna deficiencia en el agua o en el suelo.

La mayor incidencia de enfermedad de Keshan se asocia a bajo contenido de selenio en muestras de sangre humana, pelo y otros tejidos, además de bajo contenido en la dieta, especialmente en los cereales.

Se ha descrito que ciertas cepas no-virulentas de un pequeño poxvirus (el virus Coxsackie, cepa B3) cuando infecta ratones deficientes en selenio muta hacia la formación de cepas virulentas y causa daños cardíacos. Esto podría explicar la aparición de cardiomiopatía en los niños con enfermedad de Keshan, que usualmente se infectan con este tipo de virus.

La enfermedad de Kashin-Beck es una osteoartropatía endémica que ha sido ligada también al estado nutricional deficiente de selenio. Esta enfermedad afecta a niños entre 5 y 13 años de ciertas regiones de China y de la antigua Unión Soviética. El principal cambio patológico es una degeneración múltiple y necrosis del cartílago hialino, aunque se desconoce cuál es la implicación del selenio en la formación de este tejido conectivo.

El selenio presenta un efecto inhibitor del cáncer. Los niveles sanguíneos de este elemento bajan significativamente con la enfermedad, y todavía en mayor medida en los individuos con cáncer en estadios más avanzados. Se desconoce si este resultado es consecuencia o causa de la enfermedad.

También se ha relacionado con la prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV). En estudios en humanos se ha apreciado el descenso significativo de las concentraciones séricas o plasmáticas de selenio en pacientes con diferentes problemas cardiovasculares como infarto agudo de miocardio (IAM), aterosclerosis, cardiomiopatía isquémica, fallo congénito del corazón, hipertensión arterial, etc. Sin embargo, no se sabe si tales diferencias son factores etiológicos o efectos biológicos de las enfermedades cardiovasculares.

Déficit de manganeso

Los datos disponibles sobre los efectos fisiológicos que resultan de la deficiencia de manganeso están limitados prácticamente a los resultados obtenidos en estudios animales. En los animales, la deficiencia de este elemento da lugar a un pobre crecimiento, alteración de la capacidad reproductiva, incapacidad para estar de pie o en posición supina y causa hinchamiento y desorganización del retículo endoplásmico, así como defectos en la membrana mitocondrial. La deficiencia en los animales gestantes causa anomalías del esqueleto de las crías y ataxia.

En los humanos la deficiencia ocasiona enrojecimiento de la piel del torso superior y resorción neta de la estructura ósea. Asimismo, se descubrió un caso de déficit en el hombre en el que la coagulación sanguínea defectuosa no se corregía con vitamina K, a menos que se suministrase previamente este elemento. La escasez de manganeso en la dieta y, en consecuencia, un bajo estado nutricional en este elemento, se ha relacionado con osteoporosis, diabetes, epilepsia, aterosclerosis y falla en la cicatrización de heridas. Los lactantes son los que con mayor frecuencia pueden sufrir una deficiencia en manganeso por la baja concentración presente en la leche materna, así como por los niveles variables existentes en las fórmulas infantiles.

Déficit de cromo

El cromo hístico no parece estar en equilibrio con el cromo plasmático y, por consiguiente, los niveles plasmáticos no son un buen indicador del estado de deficiencia de cromo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que concentraciones mucho más bajas que los niveles considerados como normales pueden indicar la presencia de una deficiencia grave. Asimismo, los niveles séricos elevados pueden ser indicadores útiles de exposición excesiva al cromo.

De acuerdo con las evidencias actuales un estado deficiente de cromo puede ser responsable en parte de algunos casos de intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hipoglucemia, glucosuria y refracción a la insulina e hipercolesterolemia.

Déficit de molibdeno

La actividad reducida de la xantina deshidrogenasa (XDH) se asocia a la aparición de xanturia, un defecto genético caracterizado por la baja excreción de ácido úrico y elevadas concentraciones de xantina e hipoxantina. El depósito de estas sustancias en el músculo origina una miopatía menos grave. Bajas ingestas reducen la actividad de la XDH, pero no existen evidencias convincentes de que la menor actividad de esta enzima cause cambios clínicos relevantes.

La deficiencia de molibdeno coexiste con la deficiencia de selenio, por lo que se ha sugerido que parte de la sintomatología de la enfermedad de Keshan pueda deberse a la deficiencia de molibdeno. Por otra parte, estudios epidemiológicos y de experimentación animal, sugieren que la deficiencia de molibdeno

origina una mayor susceptibilidad al cáncer esofágico, gástrico y mamario. El efecto del molibdeno sobre la prevención de la caries dental aún no ha sido aclarado.

Toxicidades de vitaminas y minerales

Vitamina A. La hipervitaminosis A es un problema de menor envergadura en comparación con su deficiencia. Se puede clasificar en aguda, cuando se ingieren muy altas dosis en muy corto tiempo y crónica, más común, resultante del consumo elevado de altas dosis por meses o años. El problema es serio cuando se utilizan suplementos con altas dosis de retinol. Los casos de toxicidad de vitamina A, a partir de fuentes dietéticas son raras.

En la hipervitaminosis aguda se produce en niños descamación de la piel, dolor de cabeza con abultamiento y pulsaciones de la fontanela en los niños más pequeños. Náuseas, vómitos, anorexia y somnolencia, ocasionalmente fiebre, vértigo y desorientación visual.

En los adultos se pueden presentar dolores de cabeza, vértigo, náuseas, vómitos, enrojecimiento y descamación de la piel de la cara, tronco y palma de las manos.

El consumo mantenido de suplementos en dosis de 25 000 UI/día puede conducir a la intoxicación crónica, que es difícil de reconocer si no se tiene una buena historia clínica. El consumo de hígado de pescado se ha reportado como causa de intoxicación crónica. La hipervitaminosis crónica se puede presentar en los niños anorexia, sequedad y prurito en la piel, alopecia, cabello grueso y tosco, incremento de la tensión endocraneal, fisuras angulares con agrietamiento de los labios e irritabilidad, hepatomegalia. Fallo en el crecimiento, pérdida de peso, hiperostosis, con extremidades sensibles, entumidas y cambios óseos.

Las mismas lesiones se observan en los adultos, pero tienen menos hepatomegalia y más alopecia, con cambios en piel y uñas. En las mujeres se producen cambios menstruales.

Existe un alto riesgo de efectos teratogénicos en el primer trimestre del embarazo asociados con los suplementos de vitamina A antes o durante el embarazo. Este criterio ha sido muy discutido y para la prevención de esta situación se ha recomendado limitar la ingestión de retinol (tanto en alimentos como en suplementos) a un máximo de 10 000 UI/día, no aconsejándose el consumo de hígado en esta etapa del embarazo. Tanto el exceso como la deficiencia de vitamina A pueden generar malformaciones congénitas, muerte fetal o signos de deficiencia en la descendencia.

No obstante, a pesar del papel fundamental de la vitamina A en la salud ósea, la ingesta excesiva se ha asociado con desmineralización ósea y una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas.

Vitamina D. Como otras vitaminas liposolubles, los excesos en el consumo de vitamina D pueden no ser bien tolerados y estar causados, en este caso, por el consumo de preparados de aceite de pescado. Puede conducir a hipercaliemia, pérdida del apetito y el peso, lo que puede llevar a desorientación y finalmente a fallo renal.

Vitamina E. La toxicidad aguda y crónica por vía oral es baja, indicando que las altas dosis no son mutagénicas, carcinogénicas o teratogénicas. Una dosis por debajo de los 1000 mg/día es segura y está libre de efectos secundarios. No se han observado hipervitaminosis ni siquiera después de la administración de dosis elevadas durante muchos años.

Se presentan pocos efectos colaterales con malestar en las mamas, desórdenes emocionales, debilidad muscular y desórdenes gastrointestinales en algunas personas.

Piridoxina. La toxicidad aguda es baja, pero el consumo prolongado de cantidades considerablemente superiores a las cantidades recomendadas puede producir neurotoxicidad con neuropatía periférica con marcha atáxica, ausencia de reflejos en las extremidades, alteración de la sensibilidad táctil, alteraciones de la sensibilidad vibratoria, ausencia de potenciales de acción en los nervios sensitivos, dolores óseos y debilidad muscular.

Niacina. Las cantidades excesivas de niacina pueden producir hipotensión, mareos, prurito, trastornos gastrointestinales, en los asmáticos puede agravar el cuadro clínico que puede ser explicado por la liberación de histamina causada por esta vitamina.

Ácido nicotínico. El ácido nicotínico produce efectos secundarios como enrojecimiento de la piel, hiperuricemia, lleva a la artritis gotosa, acantosis nigricans en la piel, anomalías de la función hepática, en algunas ocasiones se pueden encontrar hiperglucemia.

Ácido fólico. Con dosis moderadas de ácido fólico no se han encontrado sintomatologías de toxicidad, pero en grandes dosis se ha asociado al insomnio. Los suplementos de ácido fólico en dosis no muy elevadas (350 µg/día) pueden inhibir la absorción del cinc, aunque los efectos y la magnitud de esta interacción no han sido claramente definidos.

Una preocupación actual con la suplementación con altas dosis (por encima de las recomendaciones diarias) está en el hecho de sus funciones en la metilación de las bases nitrogenadas del ADN y producir cambios epigenéticos que conducen a trastornos en la transcripción. Los cambios epigenéticos están asociados en la actualidad con el desarrollo de enfermedades crónicas.

Tiamina. La sintomatología que se puede presentar a partir de la ingestión excesiva de tiamina es cefalea, irritabilidad, insomnio, taquisfigmia, debilidad y se han reportado reacciones anafilácticas por su administración parenteral.

Ácido ascórbico. Su toxicidad es baja pero pueden observarse efectos adversos con elevadas cantidades de suplemento de ascorbato, como hipoglucemia, uricosuria inducida, formación de cálculos renales de oxalato, dependencia o efecto de rebote, interferencia con la acción de la vitamina E, resulta prooxidante en altas dosis, incrementa la absorción de hierro, hemólisis, disminución del tiempo de protrombina en asociación con la terapia anticoagulante, incremento de toxicidad a los metales pesados, potencia la ulceración gástrica inducida por la aspirina, trastornos menstruales, abortos y formación de metabolitos mutagénicos.

Hierro. Es improbable que una ingesta elevada de hierro produzca una sobrecarga en un individuo normal, debido a los potentes mecanismos homeostáticos que regulan la absorción de hierro.

Un exceso de hierro puede deberse a una ingesta aumentada de hierro, a alteraciones del metabolismo del hierro y a una sobrecarga secundaria de hierro que se observa en algunos trastornos de la eritropoyesis que presentan un aumento de la absorción de hierro, la que se observa principalmente en anemias asociadas a un aumento de la eritropoyesis inefectiva (p. ej., talasemia mayor, anemias sideroblásticas, anemia diserythropoyética congénita). También esta sobrecarga secundaria puede observarse en pacientes sometidos a transfusiones a repetición. En las sobrecargas secundarias la acumulación de hierro se produce en el sistema reticuloendotelial, lo que es más inocuo que cuando la sobrecarga se produce en las células parenquimatosas.

La hemocromatosis hereditaria es la alteración genética del metabolismo de hierro con atención y tratamiento específico por los hematólogos.

Yodo. La toxicidad del yodo ha sido cuidadosamente estudiada en los humanos y en los animales. Wolf definió cuatro grados de exceso en el ser humano.

El primer grado consiste en un exceso moderado, caracterizado por que se incrementa de manera temporal su captación por el tiroides y la formación de yodo orgánico, sin inhibición de la capacidad de liberarlo en respuesta a las demandas fisiológicas.

El segundo grado se caracteriza por que el exceso inhibe la liberación de las hormonas tiroideas. El tercer grado inhibe la formación de yodo orgánico y se origina un proceso de bocio por exceso. En el cuarto grado, elevados niveles de yodo saturan el mecanismo de transporte activo y aparecen efectos tóxicos agudos.

Una ingesta igual o superior a 2 mg/día se considera potencialmente peligrosa para la salud. Usualmente, la dieta no suministra más de 1 mg/día, excepto en algunas poblaciones que ingieren cantidades elevadas de alimentos marinos, como peces o algas, en donde la ingesta puede llegar a 80 mg/día. En estas situaciones la excreción urinaria excede los 20 mg/día, es decir, 100 veces los niveles normales.

El yodo puede dar lugar a hipertiroidismo; esto ocurre en poblaciones en las que se llevan a cabo programas de enriquecimiento de la sal o el pan y en sujetos mayores de 40 años, aunque la situación remite espontáneamente o se controla con la administración de fármacos antitiroideos. La gota nodular tóxica de desarrollo lento también puede derivar de una exposición excesiva al yodo.

Los individuos con enfermedad autoinmune del tiroides, con bocio nodular o que han sufrido una deficiencia previa, son especialmente sensibles a ingestas de yodo en el entorno de los niveles máximos permitidos de ingesta en la dieta diaria para no tener efectos adversos.

Calcio. No suelen darse ingestiones excesivas de calcio de procedencia alimentaria, pero sí puede ocurrir por el consumo de suplementos de este mineral.

Dosis superiores a 2 g/día pueden ocasionar hipercalcemia, sobre todo si se ingieren suplementos de calcio y vitamina D combinados. La intoxicación por hipercalcemia puede tener

efectos más o menos graves dependiendo de la intensidad de la misma.

Además de interferir en la absorción de otros cationes divalentes, tales como hierro, magnesio, manganeso y cinc, la hipercalcemia puede ocasionar estreñimiento, náuseas, poliuria y cálculos renales y, en situaciones extremas, la pérdida del tono muscular, el coma y la muerte.

Fósforo. La hiperfosfatemia no se suele dar por ingestión excesiva en individuos sanos, pero sí en ciertas enfermedades como insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, glomerulonefritis aguda y crónica, en casos de crecimiento excesivo de los huesos, como sucede en los niños de bajo peso al nacer y en los acromegálicos, y también aparece tras la administración demasiado rápida por vía intravenosa de fosfato. El exceso de fósforo es responsable de síntomas fundamentalmente musculares, como la tetania.

Magnesio. La hipermagnesemia aparece en situaciones patológicas como la insuficiencia renal aguda, la enfermedad de Addison, o la nefritis crónica, ocasiona somnolencia, arritmias cardíacas, y depresión del sistema nervioso central, entre otros síntomas.

Flúor. La ingestión de cantidades elevadas de fluoruro se produce por sobrefluoración del agua de bebida o por contaminación industrial. El exceso de flúor puede ocasionar una condición llamada fluorosis dental en la cual los dientes aparecen matizados o carcomidos. La causa principal es su consumo excesivo en los suministros de agua que tienen altas concentraciones.

Las altas ingestiones de flúor pueden causar cambios en los huesos con un aumento de la densidad ósea, esclerosis y calcificaciones ligamentarias, especialmente en la columna vertebral (espondilitis deformante), en la inserción de los músculos y exostosis debido a la formación de fluoroapatita, que son cristales más grandes y menos solubles que los de hidroxapatita, y el hueso se hace más estable y, por tanto, más envejecido. A dosis muy elevadas se producen alteraciones tiroideas, retraso del crecimiento y lesiones renales.

Cinc. Dada la distribución del cinc en alimentos y en otros productos potencialmente tóxicos, es poco frecuente su exceso. Se han comunicado casos aislados de ingestiones excesivas con signos clínicos digestivos (vómitos, diarrea).

Algunos estudios de suplementación con este mineral han mostrado que dosis muy elevadas pueden conducir a una interferencia en la absorción de otros minerales, sobre todo cobre e hierro.

Se ha encontrado una acumulación excesiva de cinc a nivel hepático en algunas formas de colestasia progresiva grave, sugiriendo que este exceso puede ser parte en la evolución de la enfermedad, unido a la acumulación esperable de cobre.

Cobre. La toxicidad crónica de origen ambiental es infrecuente. Esta suele ocurrir en conglomerados en áreas geográficas muy específicas. La ingestión de cantidades altas de cobre en forma crónica puede producir daño hepático.

Selenio. La toxicidad crónica por selenio se caracteriza por pérdida de pelos y cambios en la morfología de las uñas de los

dedos. En algunos casos aparecen lesiones de la piel y anomalías en el sistema nervioso, tales como parestesia, parálisis y hemiplejía. En los animales, el daño hepático es el hecho común de la selenosis crónica. Su toxicidad probablemente se debe a que este metal es un potente catalizador de la oxidación de grupos sulfidri- lo y esto puede ejercer un efecto inhibitorio de la síntesis proteica.

Manganeso. El manganeso es el menos tóxico de los elementos traza cuando se ingiere por vía oral. En el hombre no se tiene constancia de intoxicaciones asociadas a una elevada ingesta dietética, aunque sí se conoce la intoxicación en mineros o trabajadores sobreexposados a altos niveles en el aire y humos. El umbral de toxicidad es desconocido, pero cuando se inhala en cantidades elevadas, hecho que ocurre en algunas minas e industrias, da lugar a alteraciones psiquiátricas denominadas globalmente como la "locura del manganeso". La progresión de la toxicidad da lugar a alteraciones permanentes del sistema extrapiramidal con lesiones muy similares a las de la enfermedad de Parkinson.

Puesto que el manganeso presente en el agua de bebida y suplementos puede presentar una biodisponibilidad superior a la de los alimentos, hay que tener una especial precaución cuando se empleen suplementos de manganeso, sobre todo en individuos vegetarianos estrictos, pues podrían aparecer problemas de sobredosificación. En estos, sus dietas a base de plantas ya aportan cantidades elevadas.

También los sujetos con hepatopatías pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos derivados de una ingesta excesiva.

Cromo. La toxicidad por ingestión oral del Cr^{+3} , forma predominante en los alimentos, es poco plausible, ya que su absorción es escasa. Se ha indicado que este elemento tiene un efecto inductor de fallo renal crónico. La toxicidad por cromo ocurre en los ambientes industriales bajo la forma de Cr^{6+} en los que el contacto con la piel de este elemento y su inhalación es frecuente. Su exposición crónica tiene un efecto cancerígeno a nivel pulmonar en el ser humano y puede ser inductor de dermatosis.

Molibdeno. Este es un elemento escasamente tóxico y se necesitan dosis orales muy elevadas de 10 a 15 mg/día para alterar el mecanismo homeostático de control de este elemento que origina un síndrome semejante a la gota. Su intoxicación se acompaña de un amplio rango de síntomas, algunos atribuibles a la inducción de una deficiencia de cobre secundaria. La molibdenosis da lugar a osteogénesis alterada y deformidades esqueléticas, fracturas subepifisarias y exostosis mandibular, probablemente por una alteración en el metabolismo del fósforo. La fosfatasa alcalina y el contenido de proteoglicanos del cartílago también disminuyen.

Las bases del efecto antagónico y recíproco del molibdeno en la utilización del cobre son, en primer lugar, la reacción del molibdato con el sulfuro generado por la reducción bacteriana del sulfato en el tracto gastrointestinal y, en segundo lugar, la reacción con cobre de los tiomolibdatos producidos, dando lugar a compuestos en los que el cobre no puede ser utilizado. Otras

consecuencias de la intoxicación de molibdeno *per se* incluye la inhibición de la formación de fosfoadenín-fosfosulfato. Debido a esta interacción, sujetos con ingestas dietéticas deficientes en cobre o con alguna disfunción en su metabolismo presentan un riesgo aumentado de toxicidad por molibdeno.

Resumen

La prevalencia de obesidad va en aumento tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, constituye una pandemia, es considerada por la OMS un problema de salud pública, en razón del alto número de comorbilidades que conlleva, en especial diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedad cardiovascular y el llamado síndrome metabólico.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países desarrollados. Los principales factores de riesgo que facilitan el desencadenamiento de las enfermedades vasculares son la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y la vida sedentaria, además de una alimentación desequilibrada. La terapia nutricional como complemento a la intervención farmacológica resulta de especial relevancia en esta enfermedad, son fundamentales los cambios en el estilo de vida, el control de la alimentación, el aumento del ejercicio físico y la disminución o eliminación del tabaquismo. Se aconseja un control de la ingesta de grasa en la dieta, primordialmente de colesterol y grasas saturadas como recomendación general común a todas las personas con enfermedades cardiovasculares. Alimentos ricos en fibra y pobres en sodio, frutas y vegetales, pescado y aceite de oliva virgen son los más indicados para este tipo de enfermos.

La diabetes mellitus se considera también como uno de los problemas principales de salud. Su prevalencia aumenta a medida que se incrementa la esperanza de vida de la población.

Las recomendaciones coinciden en incrementar la ingesta de frutas, verduras y cereales, reducir las grasas saturadas y los azúcares refinados y evitar el exceso de sal. Se sugiere mantener un peso corporal saludable, realizar actividad física regular y limitar la ingesta de alcohol.

La deficiencia de vitamina A constituye uno de los micronutrientes, junto a la deficiencia de hierro y yodo, que produce mayores discapacidades en los niños menores de 5 años en los países en desarrollo. Desde la sintomatología más leve como es la ceguera nocturna a la más dramática que constituye la xerosis u "ojo seco" son expresiones de la deficiencia de esta vitamina; puede llevar a la ceguera por pérdida de la córnea. Otras sintomatologías asociadas son los cambios epiteliales.

El déficit de yodo puede conducir a los DDY incluyen desde hipotiroidismo a cretinismo en los niños, con retraso en el crecimiento físico y en el desarrollo intelectual, y de una variedad de otras condiciones. Esta deficiencia afecta a una gran cantidad de personas en el mundo, haciendo la diferencia la facilidad y bajo costo con la que se pueden controlar con intervenciones de fortificación de la sal de consumo.

Las principales causas de la anemia por carencia de hierro son los depósitos reducidos al nacer (prematurnidad, bajo peso de nacimiento, ligadura precoz del cordón umbilical), aporte inadecuado

(cantidad insuficiente o baja disponibilidad del hierro de la dieta, síndromes de malabsorción), aumento de los requerimientos (crecimiento, embarazo, menstruación) y pérdidas aumentadas (gastrointestinal o ginecológicas) por hemorragia oculta o manifiesta o por parásitos hematófagos. La infección e inflamación produce una disminución de la disponibilidad del hierro para síntesis de Hb. La anemia que se encuentra en la infancia temprana ha estado asociada a las infecciones bacterianas o virales a repetición y a la obesidad, que ha ido en incremento en muchos países del mundo en las últimas décadas. Los grupos de población con mayor probabilidad de sufrir deficiencia de hierro son los lactantes, los niños preescolares, los adolescentes, las embarazadas y mujeres en edad reproductiva.

La vitamina D cuando no se sintetiza en cantidades suficientes o no se ingiere por la dieta, puede llevar al raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos, por falta de depósito de calcio en los huesos.

Es particularmente importante destacar la asociación entre la deficiencia de folatos con los defectos de cierre del tubo neural, lo cual conlleva a enfermedades graves en los fetos que pueden llegar a ser incompatibles con la vida. No obstante, los excesos de ingestión de ácido fólico, por encima de las recomendaciones de folatos, pueden llevar a trastornos de la salud que no pueden ser totalmente predecibles.

Las deficiencias de vitaminas del complejo B no se ven aisladas en la actualidad, por lo que resulta muy difícil realizar el diagnóstico de la deficiencia pura de alguna de estas vitaminas.

El cobre (Cu) y el cinc (Zn) son elementos traza esenciales para el ser humano. Ambos elementos son indispensables para la actividad de numerosas enzimas y funciones corporales. Además, ambos regulan la expresión de múltiples genes; el cinc, a su vez, participa en la mantención de la integridad estructural de las proteínas. Las principales causas de las carencias de cobre y cinc son las siguientes: depósitos reducidos al nacer (prematurnidad, bajo peso de nacimiento), aportes inadecuados (deficiencia y/o baja disponibilidad de estos microminerales de la dieta), aumento de los requerimientos (crecimiento, embarazo) y pérdidas gastrointestinales aumentadas por diarrea aguda y/o crónica. Las modificaciones y/o diversificaciones de la dieta, la fortificación de alimentos y la suplementación son las principales estrategias utilizadas para prevenir las deficiencias de estos micronutrientes.

Las toxicidades mejor conocidas son las producidas por la vitamina A, con gran importancia por los efectos teratogénicos que se producen las altas ingestiones en el primer trimestre del embarazo. En el caso de otras vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles, y de los minerales las toxicidades se producen por el consumo de suplementos con altas dosis durante tiempos prolongados, que pueden producir interferencias en la absorción de otros nutrientes. Debe, de manera general, controlarse el consumo de suplementos alimentarios y mantenerse dentro de los rangos de las recomendaciones nutricionales para evitar efectos adversos a la salud.

Ejercicios

1. ¿Cuáles son las principales deficiencias nutricionales más comunes en el mundo?
2. ¿Qué enfermedades crónicas han estado asociadas a desbalances en la dieta?
3. ¿Cuáles son las deficiencias asociadas al déficit de ingestión de carbohidratos y proteínas?
4. ¿Cuáles son las enfermedades que se encuentran asociadas a la obesidad?
5. ¿Qué factores condicionan el desarrollo de la obesidad?
6. ¿Cuáles son los tres micronutrientes de mayor deficiencia en el mundo?
7. ¿En qué grupos de riesgo ocurren las deficiencias de estos micronutrientes?
8. ¿Cuál es el cuadro clínico que caracteriza cada uno de ellos?
9. ¿Se encuentran estas deficiencias aisladas? ¿Cuál es la relación entre deficiencia de vitamina A y anemia?
10. Describa los cuadros clínicos de la deficiencia de vitamina D.
11. ¿Cuál es la causa principal de la intoxicación por vitaminas y minerales?
12. Describa la toxicidad producida por un exceso de ingestión de vitamina A.

Resumen de la sección

El ser humano depende de una continua adquisición de sustancias exógenas para el crecimiento, el desarrollo y el normal mantenimiento de la vida. De tal manera que se prioriza la obtención de energía de los alimentos a partir de los carbohidratos y, si estas no cubren las necesidades, se utilizan los lípidos y proteínas con este propósito. Los carbohidratos aportan 4 kcal/g, los lípidos 9 kcal/g y las proteínas 4 kcal/g.

La energía resulta imprescindible para la supervivencia, pero también son necesarios las proteínas y los lípidos para la formación de los tejidos. Las vitaminas y los minerales participan activamente en el metabolismo y sus deficiencias o excesos producen daños en el funcionamiento de cada tejido, órgano y sistema, por lo que no se puede prescindir de su ingestión.

Cubrir los requerimientos energéticos del ser humano permite mantener la salud, garantizar el crecimiento y realizar una actividad física apropiada. La demanda energética basal, la tasa de metabolismo basal (TMB), es la energía necesaria para el mantenimiento de los procesos vitales en condiciones de reposo total. La actividad física es un factor para tener presente en la evaluación de los requerimientos de energía y es el factor más variable dentro de su evaluación. El crecimiento, el embarazo y la lactancia son condiciones en las que se precisa un aporte extra que permita el adecuado desarrollo del feto y el recién nacido.

Los requerimientos de proteínas tienen en cuenta la cantidad y la calidad de las proteínas. La calidad de una proteína se mide por su valor biológico, y se debe tener en cuenta su digestibilidad. Es importante conocer la composición de aminoácidos de

las proteínas debido a que existe una proporción de aminoácidos esenciales que debe cubrirse para lograr un adecuado desarrollo.

Los lípidos deben mantenerse entre un 15-30 % en la ingestión de alimentos, y se recomienda incluir ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados en mayor proporción que los saturados.

Las vitaminas son sustancias orgánicas que no pueden ser sintetizadas por el organismo y necesitan ser ingeridas por los alimentos. Los minerales desempeñan múltiples funciones en la formación de determinadas estructuras y en la acción de algunas enzimas, entre otras funciones.

Las cantidades de macronutrientes y micronutrientes ingeridas deben cubrir las necesidades individuales y poblacionales, por lo que el conocimiento de los requerimientos de cada uno de ellos y sus recomendaciones deben ser de comprensión del profesional de la salud. El conocimiento de los variados aspectos incluidos en la nutrición le permite al médico realizar un adecuado trabajo de educación en la población y valoración de los hábitos alimentarios de las familias que atiende, de forma tal que puedan adoptar estilos de vida saludables para la prevención de enfermedades.

Para poder contribuir con este objetivo, en la siguiente tabla se exponen las porciones de algunos alimentos seleccionados, tomado y modificado del listado de códigos, medidas comunes y peso aproximado de los alimentos.

Alimentos	Porciones
I- Cereales y viandas	
Cereales	
Arroz	1 taza = 160 g 1 cda = 10 g
Pastas	1 taza = 170 g
Galletas soda/sal	Unidad = 5 g
Pan	Cuota = 50 g Hamburguesa = 80 g
Harina de trigo	1 cda. = 10 g 1 taza = 120 g
Harina de maíz seco	1 taza = 245 g
Viandas	
Boniato	1 mediano = 175 g
Malanga	1 mediana = 80 g
Papa	1 mediana = 100 g = ½ taza de puré
Plátano vianda	1 pequeño = 150 g
Aguacate	¼ de 1 mediano = 105 g
II- Vegetales	
Vegetales crudos	
Lechuga	5 hojas promedio = 25 g
Pepino con cáscara	6 ruedas grandes = 50 g
Tomate maduro	1 grande = 200 g 1 mediano = 160 g
Zanahoria	1 mediana = 75 g
Vegetales de hoja (promedio)	1 taza = 60 g
Vegetales cocidos	

Acelga	½ taza = 70 g
Calabaza	½ taza = 100 g
Habichuela	½ taza = 100 g
Quimbombó	9 vainas = 100 g
Remolacha	½ taza = 100 g 1 mediana = 135 g
Maíz mazorca	1 mediana = 100 g
Zanahoria	1 mediana = 75 g ½ taza = 145 g
Otros vegetales (promedio)	½ taza = 100 g

III- Frutas

Frutas cítricas	
Limón	1 mediano = 50 g 1 cda = 10 g
Mandarina	1 mediana = 100 g
Naranja	1 pequeña = 100 g 1 mediana = 130 g
Toronja	½ de 1 mediana = 100 g
Jugo de frutas	1 taza = 247 g

Otras frutas

Fruta bomba	½ taza picada = 100 g 1 taza cuadritos = 165 g
Guayaba	1 pequeña = 50 g
Mamey	¼ mediano = 80 g 1 mediano = 325 g
Mango	1 mediano = 145 g
Melón de agua	1 taza picado = 150 g
Piña	1 taza picada = 140 g
Plátano fruta	Unidad = 100 g

IV- Carnes, pescados, pollo, huevo, frijoles y vísceras

Picadillo	1 cda. = 15 g
Perro caliente	1 Unidad = 50 g
Carnes cerdo, carnero, conejo, res	1 onza = 30 g 1 onza = 30 g 1 muslo grande = 45 g
Aves	1 contramuslo = 80 g ¼ pollo = 125 g 1 pechuga mediana = 76 g
Pescado	1 onza = 30 g
Vísceras	1 onza = 30 g
Huevo gallina entero	1 unidad = 50 g
Huevo codorniz entero	1 unidad = 9 g

Leguminosas

Frijoles (granos + líquido)	1 taza = 120 g
-----------------------------	----------------

V- Leche y productos lácteos

Leche fluida	1 taza = 240 g
Leche en polvo (descremada/entera)	1 cda. = 6 g
Yogurt	1 taza = 245 g
Queso	1 onza = 30 g

VI- Grasas

Aceites	1 cda. = 14 g
---------	---------------

Mantequilla	1 cda. = 5 g 1 cda. = 15 g
Mayonesa	1 cda. = 15 g
Semillas oleaginosas	

Maní	1 taza = 160 g 1 cda. molido = 10 g
Ajonjolí	1 cda. = 10 g

VII- Azúcar y dulce

Azúcar refino	1 cda. = 12 g
Azúcar morena	1 cda. = 14 g
Miel de abeja	1 cda. = 20 g
Dulce en almíbar (promedio)	½ taza = 120 g

Leyenda: cda., cucharada; cda., cucharadita

Bibliografía

- Aller, E. J. G., Abete, I., Astrup, A., Martinez, J. A., van Baak, M.A. (2011). Starches, Sugars and Obesity. *Nutrients*, 3, 341-69.
- Brand-Miller, J., Nantel, G., Slama, G., Lang, V. (2001). Glycaemic Index and Health: The Quality of the Evidence. Nutrition and Health Collection Danone Vitapole/FAO. John Libbey Eurotext, Paris.
- Butte, N.F. (2005). Energy requirement of infants. *Public Health Nutrition*; 8 (7A), 953-67.
- Cabezas, E., Oliva, J.A., Ortega, M., Piloto, M., Sosa, M., Díaz, M.E., Padrón, M., Zayas, G.M., Sierra, D., Muñiz, A.M., Luna, C., Gandul, L., Zambrano, A., Marcheco, B. (2013). *Manual de Procedimientos para la atención de grupos priorizados (mujer) dirigidos a Médicos y Enfermeras (os) de la Familia*. MINSAP-MDGIF –UNICEF-AP. La Habana, 114.
- Coppack, S.W. (2010). Cap 10. Metabolic Fuels and Obesity. En: *Clinical Obesity in Adults and Children*, Third Edition Edited by Peter G. Kopelman, Ian D. Caterson and William H. Dietz Blackwell Publishing Limited, Singapur. 115-133.
- Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari H. (2016). Considerations concerning the definition of sarcopenia. Review. *Osteoporos Int*. Revisado en Internet 30 jun 2016. DOI 10.1007/s00198-016-3674-8.
- Díaz, M.E. (2008). Tablas antropométricas para la evaluación nutricional de la embarazada. Díptico. INHA-Unicef-Minsap.
- Díaz, M.E. (2009). Tablas antropométricas para la evaluación nutricional de la embarazada. Tríptico. INHA-Unicef-Minsap.
- Díaz, M.E., Montero, M., Jiménez, S., Wong, I., Moreno, V. (2009). Tablas antropométricas para la evaluación nutricional de la mujer embarazada. Trabajos Premiados en el XXXIV Concurso "Premio Anual de la Salud 2009", Boletín del CNSCS No. 3. ISSN 2073-9281. Disponible en: <http://files.sld.cu/boletincnscs/files/2009/11/respub2009dramaria-elena.pdf>.
- _____ (2009). Tablas antropométricas para la evaluación nutricional de la gestante. *Rev Chil Nutr*; 36 (1), 382 (263).
- _____ (2011). Nuevos patrones antropométricos de la embarazada como instrumento para la vigilancia nutricional materna en Cuba. *Nutr. clín. diet. hosp.*; 31(supl. 1), 34.
- Díaz, M.E., Jiménez, S., Gámez, A.I., Puente, I., Pita, G., Castañedo, R., Zayas, G.M., González, S. (2013). Consejos sobre alimentación y nutrición para la embarazada. *Manual para profesionales de salud*. La Habana. Editorial Lazo Adentro.

- _____. (2013). Consejos sobre alimentos y nutrición para la embarazada. La Habana, INHA-Minsap-Unicef.
- Díaz, M.E., Jiménez, S., Rodríguez, A., Montero, M., Moreno, V. (2010). Tablas antropométricas de la embarazada, Anexo: Ganancia de peso gestacional. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.
- _____. (2008). Diseño y confección de las tablas antropométricas de la embarazada cubana. Unicef-INHA, 24.
- _____. (2010). Tablas de referencias para el monitoreo del estado nutricional de la mujer embarazada. *Nutrición Hospitalaria*, 25 (Suplemento 1), 157.
- Díaz, M.E, Wong, I. (2010). Técnicas antropométricas para la evaluación nutricional de la mujer embarazada. INHA-Unicef.
- _____. (2010). A weight gain chart for Cuban pregnant women. *Public Health Nutrition*; septiembre, 13, (9 A), 138.
- _____. (2011). Patrones antropométricos para la evaluación nutricional de la embarazada cubana. Memorias del II Congreso Iberoamericano de Antropología Anthropolos. ISBN: 978-959-7091-77-6.
- _____. (2011). Evaluación antropométrica del estado nutricional de la gestante- Texto *Alimentación, Nutrición y Salud*, Editorial Cámara del Libro, La Habana, Cuba, ISBN 978-959-7003-37-3.
- Díaz Sánchez, M.E. (2012). Nutrición y embarazo. En: Colectivo de autores. *Obstetricia y perinatología. Diagnóstico y tratamiento*. La Habana. Ecimed.
- Díaz Sánchez, M.E., Jiménez Acosta, S., Gámez Bernal, A.I., Pita Rodríguez, G., Puentes Márquez, I., Castañedo Valdés, R.J., Zayas Torriente, G.M, González O'Farril, S. (2013). Consejos útiles sobre la alimentación y nutrición de la embarazada. Manual para los profesionales de la Salud. Ed: Lazo Adentro.
- Dulloo AG. (2010). Cap 6. Energy Balance and Body Weight Homeostasis. 2da Parte Biology of Obesity. En: *Clinical Obesity in Adults and Children*, Third Edition Edited by Peter G. Kopelman, Ian D. Caterson and William H. Dietz Blackwell Publishing Limited, Singapore, 67-81.
- FAO/WHO/UNU. (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Report Series 935. Geneva (Switzerland): WHO.
- Ferro-Luzzi, A. (2005). The conceptual framework for estimating food energy requirement. *Public Health Nutrition*;8 (7A):940-52.
- Gil Hernández, Ángel. (2010). *Tratado de Nutrición (rústica)* Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2da Ed.
- Gorgojo Martínez, Juan José. (2005). Nutrición y cáncer. Cap. 4.40. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1:1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Guideline. (2015). Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization.
- Hernández Triana, M., Porrata Maury, C., Jiménez Acosta, S., Rodríguez Suárez, A., Carrillo Farnés, O., García Uriarte, A., Valdés Fraga, L., Esquivel Lauzurique, M. (2009). Recomendaciones nutricionales para la población cubana, Instituto de Investigaciones de la Industria Alimenticia, La Habana.
- _____. (2008). Dietary Reference Intakes for the Cuban Population. *MEDICC Review*, Fall 2009, 11, No 4, 9-16.
- _____. (2009). *Alimentación, nutrición y salud*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, La Habana, Cuba
- Hernández Triana, M. (2005). Requerimiento de energía alimentaria para la población cubana adulta. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [revista en la Internet]. [citado 2015 Ene 28]; 43(1), Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032005000100004&lng=es
- _____. (2004). Recomendaciones nutricionales para el ser humano: actualización. *Rev Cubana Invest Biomed*, 23(4), 266-92.
- _____. (2008). Recomendaciones nutricionales para adultos con sobrepeso corporal. *Rev Cubana Invest Biomed* [revista en la Internet]. Jun [citado 2015 Ene 28]; 27(2): Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v27n2/ibi02208.pdf>.
- Jiménez Acosta, S., Pineda Pérez, S., Sánchez Ramos, R., Rodríguez Suárez, A., Domínguez Ayllón, Y. (2009). Guías alimentarias para niños y niñas cubanos menores de 2 años de edad. Documento técnico para los equipos de salud, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Dirección Nacional Materno Infantil. Ministerio de Salud Pública, La Habana.
- Jiménez Acosta SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. (2012). Aplicación de las referencias nacionales para la evaluación antropométrica de las embarazadas en la vigilancia nutricional en Cuba. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.*; 38(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol38_2_12/gin06212.htm [07/06/2012 17:58:52].
- Johnson, R.K., Appel, L.J, Brands, M., Howard, B.V, Lefevre, M., Lustig, R.H., Sacks, F., Steffen, L., Wylie-Rosett, J. (2009). Dietary Sugars Intake and Cardiovascular Health. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 120, 1011-20.
- Keim Nancy L., Levin Roy J., Havel Peter J. (2014). Chap 2. Carbohidratos. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th Edition. Ed: Catharine Ross A., Caballero Benjamin, Cousins Robert J., Tucker Katherine L., Ziegler Thomas R. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
- Latham, M.C. (2002). Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma. Colección FAO: Alimentación y nutrición N° 29.
- Layman, D.K, Anthony, T.G, Rasmussen, B.B, Adams, S.H, Lynch, C.J, Brinkworth, G.D, Davis, T.A. (2015). Defining meal requirements for protein to optimize metabolic roles of amino acids. *Am J Clin Nutr*;101(Suppl), 1330S-8S.
- Macías Matos, C., Basabe Tuero, B., Cabrera Martínez, A. (2013). Vitamina A y salud materno-infantil. *Manual de capacitación para el equipo de salud*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Ed. Molinos Trade, La Habana.
- Martínez Augustin, Olga, Puerta Fernández, Víctor, Suárez Ortega, María Dolores. (2005). Cap. 1.24. Vitamina D. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- McLaren, D.S., Frigg, M. (2001). Xerophthalmia Capítulo 5. En: *Sight and Life Manual on vitamin A Deficiency Disorders* (VADD). 2nd Ed. Task Force Sight and Life: 51-62.
- Michaelsen, M.F., Greer, F.R. (2014). Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr*; 99 (suppl), 718S-22S.
- Miján de la Torre, A., de Mateo Silleras, B., Pérez García, A.M. (2005). Nutrición y enfermedad cardiaca. Cap. 4.20. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.

- Montero M, Díaz ME, Jiménez S, Wong I. V. Moreno. (2012). Modelación de indicadores del estado nutricional de la embarazada desde un enfoque multinivel. *Revista Colombiana de Estadística Número especial en Bioestadística*. Junio, 35, (2), 271-87.
- Navarro Alarcón, M., Gil Hernández, F., Gil Hernández, Á. (2005). Cap. 1.30. Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Nelson, D.L., Cox, M.M. (2005). Cap 7. Carbohydrates and Glycobiology. In: *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th Ed, Freeman WH, New York, 238-72.
- _____ (2005). Cap 27. Digestion, absorption and transport of carbohydrates. In: *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th Ed, Freeman WH, New York, 238-72.
- Olivares Grohnert, M., Castillo Durán, C., Uauy Dagach-Imbarach, R. (2010). Cobre y Cinc. Cap. 28 En: *Tratado de Nutrición* (rústica). Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición.; Edición: 2; EAN: 9788498353464 Ed: Gil A.
- Olivares Grohnert, M., Arredondo Olguín, M., Pizarro Aguirre, F. (2010). Hierro, Cap. 27. En: *Tratado de Nutrición* (rústica). Tomo 1. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición.
- OMS. (2004). Estrategia mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles, Resolución WHA53.17, Documento A53/14, Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, mayo.
- _____ (2008). Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: aplicación de la estrategia mundial, Informe de la Secretaría, 61ª Asamblea Mundial de la Salud, A61/8, punto 11.5 del orden del día provisional, Ginebra, 18 de abril.
- Ortega Anta, R.M., Mena Valverde, María del C., Carvajales, Pedro A. (2005). Cap.1.23. Vitamina A. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1:1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Pérez de la Cruz, A. J., Moreno-Torres Herrera, R., Mellado Pastor, C. (2005). Cap. 4.18. Nutrición y obesidad. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Pérez Llamas, F., Garaulet Aza, M., Gil Hernández, Á., Zamora Navarro, S. (2005). Cap.1.27. Calcio, fósforo, magnesio y flúor. Metabolismo óseo y su regulación. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Phillips, SM, Fulgoni, III VL, Heaney, RP, Nicklas, TA, Slavin, JL, Weaver, CM. (2015). Commonly consumed protein foods contribute to nutrient intake, diet quality, and nutrient adequacy. *Am J Clin Nutr*; 101, 1346S–52S.
- Porrata Maury, C., Hernández Triana, M., Argüelles Vázquez, J. (1996). Recomendaciones nutricionales y Guías de alimentación para la población cubana. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Editorial Pueblo y Educación, La Habana.
- Porrata Maury, C., Castro, D., Rodríguez, L., Martín, I., Sánchez, R., Gámez, A.I., et al. (2009). *Guías alimentarias para población cubana mayor de 2 años de edad*, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. 2.ª reimpresión, Molinos Trade, La Habana.
- Ramírez Tortosa, María del C., Quiles Morales, José L. (2005). Cap 1.20. Vitamina C, vitamina E y otros antioxidantes de origen alimentario. En: *Tratado de Nutrición*. Tomo 1:1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Rodríguez, A., Jiménez, S., Díaz, M.E, Castañedo, R, Pita, G. (2011). Manual para los protocolos de Actuación de los Consejeros Nutricionales. La Habana: INHA.
- Sánchez de Medina Contreras, F. (2005). Cap. 1.21. Vitaminas con función de coenzimas. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Sullivan Shelby, Alpers David, Klein Samuel. (2014). Chap 42. Nutritional Physiology of the Alimentary Tract. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th Edition. Ed: Catharine Ross A., Caballero Benjamin, Cousins Robert J., Tucker Katherine L., Ziegler Thomas R. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
- Smith Colleen, M., Allan D. Marks., Lieberman, M. A, Dawn B. Marks, and Dawn B. Marks. (2005). Sección V Carbohydrate Metabolism p. 473-578. En: Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Tappy L. (2012) Q&A: 'Toxic' effects of sugar: should we be afraid of fructose? *BMC Biology*, 10:42. Revisado en Internet 8 jun 2012. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7007-10-42.pdf>.
- Trayhurn P. (2010). Cap 9. Adipocyte Biology 2da Parte Biology of Obesity. En: *Clinical Obesity in Adults and Children*, Third Edition Edited by Peter G. Kopelman, Ian D. Caterson and William H. Dietz Blackwell Publishing Limited, Singapur, 103-114.
- van Raaj, J.M.A. (2000). Energy, protein and recommended daily allowances. International Course on Food and Nutrition, Wageningen, The Netherland.
- Valero Zanuy, M.Á., León Sanz, M. (2005). Cap. 4.21. Nutrición en la diabetes mellitus. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Varela Moreiras, G. (2005). Ácido fólico y vitamina B12. Cap. 1.22. En: *Tratado de Nutrición* Tomo 1:1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Wang, J., Pantopoulos K. (2011). Regulation of cellular iron metabolism. *Biochemical Journal*. 434 (3), 365-381.
- WHO. (2012). Report: Priorities in the assessment of vitamin A and iron status in populations, Panama City, Panama, 15-17 September 2010. Geneva, World Health Organization.
- Zarzuelo Zurita, A., Gálvez Peralta, J. (2005). Cap. 1.10. Fibra dietética En: *Tratado de Nutrición*, Tomo 1, 1-1294. Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, Editor: Gil Hernández Ángel.
- Zulueta Torres, D., Terry Berro, B., Flores Cubas, E., De la Paz Luna, M., Alavez Martín, E., Valdespino Breto, F. (2007). Experiencia cubana en la eliminación sostenible de desórdenes por deficiencia de yodo. Periodo 2001-2006. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, La Habana.



Índice de materias

A

- alanina/ 119, 123
ACAT/ 97, 99, 105
aceite/ 189, 191, 194, 205, 209, 258, 259, 261, 299, 302
 de oliva/ 259, 302
acetaldehído/ 236
acetil-CoA/ 4, 5, 6, 7, 8, 9, 16, 18, 30, 31, 51, 52, 60, 78, 79, 80, 83,
 84, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 105, 123, 135, 136, 144, 145, 147,
 187, 204, 235
 carboxilasa/ 78, 79, 86, 90, 91, 136, 144, 145, 147, 235
acetilcolina/ 205, 219, 260
acetoacetato/ 123
acetoacetil-CoA/ 88, 89, 123
acetona/ 87, 88, 90, 155
ácido
 acético/ 184, 236
 araquidónico/ 29, 81, 104, 189, 212, 261
 ascórbico/ 25, 194, 203, 204, 213, 222, 231, 291, 294, 296
 aspártico/ 5, 7, 126, 136, 239
 cítrico/ 6, 7, 9, 78, 136, 138
 clorhídrico/ 141, 201, 215, 222
 esteárico/ 80
 fosfatídico/ 81, 104, 106
 fumárico/ 3, 6, 7, 126
 glucurónico/ 210
 glutámico/ 7, 128, 198
 isocítrico/ 6
 linolénico/ 81
 lipoico/ 6, 52, 195, 205
 málico/ 5, 7, 53
 nicotínico/ 194, 196, 197, 235, 300
 palmítico/ 78, 79, 80, 89, 207
 pantoténico/ 79, 194, 195, 205, 213, 256, 257, 295
 propiónico/ 184
 ribonucleico/ 239
 succínico/ 3, 6, 9, 12, 17, 31, 88
 úrico/ 125, 127, 187, 236, 237, 299
ácido aspártico/ 5, 7, 126, 136, 239
ácidos nucleicos/ 75, 126, 162, 173, 217, 235, 239, 258
acil-CoA/ 71, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 97, 99, 144
ACTH/ 99, 147, 155, 218
adenilato/ 46, 144, 146, 151, 153
adenina/ 16, 22, 126, 138, 142, 144, 204, 240
adenosina/ 187, 201
ADN/ 14, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 126, 140, 141, 142, 147, 158,
 162, 163, 199, 200, 202, 203, 217, 219, 220, 231, 235, 239,
 240, 300
ADP/ 2, 7, 15, 16, 17, 18, 31, 50, 53, 56, 60, 121, 138, 139, 142, 144,
 145, 151, 152
adrenalina/ 46, 86, 90, 145
alanina/ 56, 60, 121, 124, 125, 128, 151, 155, 156, 205
albúmina/ 71, 74, 77, 83, 90, 175, 196, 198, 199, 208, 216, 228, 229,
 231, 232, 235, 236, 239
alcohol/ 6, 104, 106, 186, 191, 197, 206, 242, 253, 254, 286, 288,
 289, 293, 295, 302
aldehídos/ 26
aldolasa/ 49, 57, 237
alfacetoácido/ 119, 120, 121
almidón/ 39, 40, 42, 61, 182, 183, 184, 185, 188, 196, 197, 236, 257,
 258, 261
amilopectina/ 257
amilosa/ 182, 183, 188, 257
aminas/ 122, 124
 biógenas/ 124
aminoácido/ 56, 103, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127,
 128, 135, 175, 178, 179, 180, 181, 197, 258, 296
 no esenciales/ 113, 118, 119, 122
aminoácidos/ IX, XIV, 4, 8, 25, 53, 56, 60, 113, 115, 116, 118, 119,
 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 138, 145,
 148, 151, 154, 155, 156, 163, 164, 165, 171, 173, 174, 175,
 176, 178, 179, 180, 181, 182, 198, 199, 200, 215, 216, 219,
 222, 232, 235, 236, 239, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261,
 280, 286, 303
 esenciales/ IX, 113, 119, 174, 175, 178, 179, 181, 258, 260, 261,
 280, 303
 glucogénicos/ 123, 124
aminos/ 121, 124, 125, 128
aminotransferasa/ 53, 121, 124
amoníaco/ 121, 128
amonio/ 125, 128, 129, 176
AMP/ 46, 47, 53, 56, 60, 87, 96, 108, 138, 142, 144, 145, 149, 151,
 154, 155, 162, 166, 187, 217
AMPC/ 45, 46, 47, 61, 86, 90, 99, 138, 145, 146, 147, 154, 156, 164
anabolismo/ XXIII, 1, 3, 30, 142, 174, 219
anaerobiosis/ 60, 62

andrógenos/ 105

anfóbico/ 8

antígenos/ 22, 25

ap Al/ 73, 75

apo

A/ 72, 75

A1/ 72

A2/ 72

All/ 72, 73

B/ 72, 74

B48/ 74

B100/ 72, 74

C/ 72, 74, 75

C1/ 72

C2/ 72

C3/ 72

Cl/ 73

D/ 74, 75

E/ 72, 74, 75

apoenzimas/ 196

arginina/ 25, 126, 152, 257

argininosuccinato/ 126

asparagina/ 121

aspartato/ 5, 53, 121, 124, 127

aterosclerosis/ 20, 22, 30, 67, 75, 92, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 162, 188, 191, 193, 212, 263, 287, 288, 297, 298, 299

átomo/ 23, 81, 93, 94, 127, 128, 174, 199, 201, 221, 236

ATP/ XXIII, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 15, 16, 17, 18, 22, 27, 30, 31, 32, 37, 41, 42, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 73, 75, 79, 83, 84, 92, 97, 115, 116, 117, 118, 123, 126, 135, 136, 138, 139, 142, 144, 145, 146, 151, 152, 153, 155, 158, 162, 166, 187, 190, 217, 218, 227, 229, 231, 239, 242, 293

como efector alostérico/ 136, 149, 151

síntesis de/ XXIII, 12, 16, 17, 18, 31, 145, 190

sintetasa/ 16, 18

ayuno prolongado/ 88, 90, 91, 106, 133, 150, 153, 156, 157, 165, 166, 186

azúcar/ 183, 236, 256, 258, 262, 263, 274

azufre/ IX, 10, 17, 173, 198, 202, 215, 236

B

bases

pirimidínicas/ 127

purínicas/ 127

beriberi/ 194, 195, 196, 289, 293

betaoxidación/ 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 147, 151, 155

β oxidación/ 2, 15

β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA/ 137, 142, 143, 144

bicapa/ 75

bicarbonato/ 70, 201

bilirrubina/ 24

bioenergética/ 87

biomoléculas/ 1, 21, 22, 25, 28, 29, 30, 31, 82, 118, 119, 122, 123, 124, 126, 128, 135, 162, 177, 245

bioquímica/ 19, 153, 204, 210, 235, 238

biosíntesis/ 78, 79, 80, 87, 89, 91, 93, 99, 106, 174, 176, 189, 238

biotina/ 8, 79, 194, 195, 204, 205, 213, 256, 295

C

Ca²⁺/ 7, 16, 18, 26, 28, 69, 70, 117, 151, 154

calcio/ 25, 86, 101, 104, 116, 117, 164, 179, 210, 211, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 239, 240, 241, 257, 260, 261, 262, 294, 297, 300, 302

calcitonina/ 216

caloría/ 243

cana de cloro/ 70

canal/ 18, 31, 70, 264

cáncer/ 22, 26, 30, 31, 78, 117, 158, 165, 192, 206, 212, 213, 214, 232, 239, 240, 254, 257, 258, 259, 263, 285, 287, 289, 297, 298, 299, 305

carbamil fosfato/ 126, 127

carbano/ IX, 27, 44, 58, 69, 71, 77, 79, 80, 81, 83, 84, 104, 106, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 173, 174, 196, 199, 201, 209, 210, 217, 219, 235, 236, 242, 243, 253, 259, 260, 286, 288

carboxibiotina/ 79

carboxilación/ 194, 204, 212

carboxilo/ 8, 81, 83, 115, 119, 122, 124

cardiolipina/ 104

carnitina/ 5, 83, 84, 86, 90, 91, 128, 174, 204

caseína/ 175, 231, 298

catabolismo/ XIV, XXIII, 1, 3, 4, 8, 27, 30, 72, 73, 101, 107, 113, 115, 116, 118, 122, 123, 125, 128, 142, 174, 242

de aminoácidos/ 122

catálisis/ 120, 121, 236

catecolaminas/ 145, 151, 154, 176, 202, 295

CDP/ 104, 106

CDP-alcohol/ 104, 106

CDP-colina/ 104

CDP-diacilglicerol/ 104, 106

célula/ XII, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 39, 45, 59, 71, 86, 87, 90, 97, 100, 101, 116, 118, 120, 121, 132, 135, 138, 143, 144, 145, 147, 150, 152, 158, 162, 175, 199, 200, 201, 202, 204, 207, 208, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 235, 243, 262

celulosa/ 39, 40, 42, 184, 191

centrifugación/ 72

ceramida/ 97

cerebro/ 41, 42, 48, 52, 59, 60, 87, 88, 89, 91, 125, 153, 154, 162, 164, 174, 195, 200, 204, 228, 230, 237, 240, 246, 262, 291, 296

ceruloplasmina/ 24, 173, 222, 226, 231, 232, 261, 298

cetoacidosis/ 88, 90

cetogénesis/ 78, 88, 89, 90, 155, 156, 157, 162, 164

cetólisis/ 78, 88, 89, 91, 186

cetonuria/ 90, 155, 164

cetosis/ 78, 90, 91, 106, 155, 162, 165, 182, 186

cianocobalamina/ 201

cianuro/ 201

ciclasa/ 46, 93, 146

ciclo

de Cori/ 54, 151

de Krebs/ XI, XXIII, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 30, 31, 52, 53, 59, 78, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 122, 123, 124, 126, 128, 135, 136, 142, 174, 237

de las pentosas/ 37, 42, 48, 58, 59, 60, 62, 78, 92, 135, 136

de la urea/ 125, 126, 128, 234
de los ácidos tricarboxílicos/ 9
cinc/ 180, 215, 229, 230, 231, 235, 239, 241, 260, 297, 298, 300, 301, 302
cisteína/ 10, 13, 24, 25, 27, 79, 89, 103, 116, 118, 121, 178, 179, 198, 202, 222, 232, 234, 235, 236, 239, 296
cistina/ 123, 258, 261
citocromo
a/ 11
a3/ 11, 13
b/ 12
b5/ 81
c/ 10, 12, 13, 17, 22, 31, 231, 232
c1/ 12, 13
c oxidasa/ 17, 31
citoesqueleto/ 117, 118
citoplasma/ 5, 53, 60, 71, 85, 86, 90, 92, 141, 142, 148, 155, 157, 202, 220, 222, 225, 226, 231
citosina/ 126
citosol/ 5, 23, 24, 27, 28, 41, 47, 53, 78, 86, 92, 94, 97, 120, 125, 126, 136, 142, 144, 147, 154, 158, 164, 204, 224, 231
citrato/ 6, 7, 9, 53, 56, 60, 78, 86, 136, 216, 239
cítrico/ 6, 7, 9, 78, 136, 138, 202, 222
citrulina/ 126
clatrina/ 97, 98
clorofila/ 206, 259
coenzima/ 6, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 22, 25, 31, 52, 79, 83, 84, 88, 120, 135, 195, 197, 204, 205, 240
coenzimas/ 121, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 213, 306
cofactores/ XXIII, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 16, 17, 18, 27, 31, 52, 59, 61, 62, 83, 86, 126, 136, 137, 149, 151, 165
colágeno/ 101, 105, 173, 204, 216, 238, 294, 295
colesterol/ 7, 8, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 85, 87, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 135, 136, 137, 142, 143, 144, 147, 153, 157, 162, 184, 189, 191, 193, 208, 210, 212, 230, 232, 235, 256, 259, 260, 262, 263, 287, 288, 302
colesterol acil transferasa/ 72, 73, 97, 99
colina/ 81, 104, 106, 199, 205, 260, 296
complejo
de Golgi/ 94, 95, 143
I/ 10, 12, 17, 31
II/ 12, 14, 16, 17, 31
III/ 12, 13, 14, 17, 31
IV/ 12, 13, 14, 17, 31
respiratorio/ 6, 12, 18
V/ 12
compuestos/ XIV, XXIII, 1, 2, 14, 37, 40, 48, 53, 60, 61, 62, 67, 69, 71, 78, 81, 105, 106, 113, 118, 125, 127, 128, 162, 171, 174, 189, 194, 195, 197, 199, 200, 205, 207, 211, 212, 214, 215, 228, 229, 233, 235, 236, 240, 242, 256, 257, 258, 259, 301
concentración/ 5, 12, 16, 23, 24, 26, 28, 48, 53, 59, 60, 69, 72, 74, 75, 76, 86, 88, 97, 99, 103, 125, 128, 136, 137, 138, 142, 144, 145, 149, 151, 153, 154, 155, 161, 166, 179, 188, 195, 199, 202, 204, 211, 214, 216, 217, 218, 220, 221, 225, 227, 230, 231, 235, 236, 237, 239, 243, 244, 262, 291, 292, 293, 295, 296, 297, 299
condensación/ 6, 88, 92, 93, 105, 202, 243

conformación/ 6, 15, 79, 138, 139, 145, 146, 148, 189
conjugación/ 208, 211, 213
contracción/ 138, 144, 151, 152, 153, 154, 164, 173, 210, 216, 218
control
enzimático/ IX
hormonal/ IX
conversión/ 37, 53, 76, 78, 82, 88, 90, 93, 99, 113, 138, 139, 146, 175, 177, 190, 199, 202, 204, 208, 222, 232, 234, 235, 236, 244, 294, 296
corrección/ 179
corrina/ 201
corteza/ 105, 147, 151, 155, 219
corticotropina/ 147, 155, 230
cortisol/ 86, 145, 147, 148, 149, 155, 166, 197
cotransporte/ 42, 228
creatina/ 2, 128, 151, 152, 153, 174, 217, 237
crestas/ 4, 5, 190
cromatina/ 27, 118, 140
cromatografía/ 12
CTP/ 106
curva/ 185

D

deficiencia
de hierro/ 219, 236, 241, 257, 285, 291, 292, 293, 295, 302
de vitamina/ 211, 285, 289, 291, 294, 296, 297, 299, 302, 303
de vitaminas/ 286, 289
desaminación/ 113, 119, 121, 123, 124, 125, 128, 197
desaminasa/ 124
desaminasas/ 122
desaturasa/ 80, 81
descarboxilasa/ 92, 144
desfosforilación/ 27, 44, 46, 47, 52, 53, 61, 139, 140, 142, 144, 145, 154, 196
deshidrogenación/ 6, 9, 85, 86
deshidrogenasa/ 3, 5, 6, 7, 9, 12, 16, 22, 24, 49, 50, 51, 52, 53, 58, 61, 78, 81, 84, 88, 89, 121, 122, 124, 125, 137, 190, 233, 236, 237, 293, 299
desoxiadenosilcobalamina/ 202
desoxi-Hb/ 221
desoxirribonucleótidos/ 219
detergente/ 12, 70
detoxificación/ 23, 125
diabetes mellitus/ 22, 29, 30, 31, 78, 87, 90, 91, 106, 129, 133, 158, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 170, 186, 188, 192, 257, 262, 263, 286, 287, 288, 297, 302, 306
diacilglicerol/ 81, 82, 104, 106
diferenciación celular/ 25, 173, 206, 210, 214
digestión/ XIII, 37, 39, 40, 42, 67, 69, 70, 71, 76, 77, 81, 82, 90, 99, 106, 115, 118, 141, 175, 176, 182, 183, 184, 185, 191, 199, 201, 206, 222, 261, 294
dihidrofolato/ 199
dihidrolipoil deshidrogenasa/ 6
dihidroxiacetona/ 5
dinucleótido/ 22, 196, 204, 240
dióxido de carbono/ 4, 6, 8, 9, 18, 30, 31, 37, 52, 53, 62, 122, 123, 176, 184, 204, 209, 242, 243, 244

disacaridasas/ 40, 42, 61, 182
 disacárido/ 182, 183
 disacáridos/ 39, 40, 61, 182
 disulfuro/ 24, 145
 dominio/ 45, 79, 93, 94, 95, 103, 144, 147, 224
 dopamina/ 204
 2 fosfoglicérico/ 50
 dTMP/ 202

E

efectores alostéricos/ 56, 136, 149, 165
 elastina/ 238
 electroforesis/ 72
 electrones/ XI, XXIII, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 30, 31, 50, 52, 84, 85, 87, 128, 142, 190, 220, 221, 222, 229, 231
 endergónico/ 10
 endergónicos/ 1
 endocitosis/ 92, 105, 208, 222, 224
 enfoque/ 306
 enlace/ 6, 8, 10, 27, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 79, 80, 82, 83, 84, 94, 97, 103, 104, 106, 116, 118, 120, 141, 182, 195, 200, 201, 205
 enoil-CoA/ 84
 enolasa/ 50
 enteropeptidasa/ 115
 envejecimiento/ 19, 26, 30, 88, 158, 174, 209, 238, 246, 255, 263, 274, 297
 enzimas/ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 16, 17, 18, 21, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 52, 53, 54, 56, 58, 60, 61, 69, 70, 72, 73, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 89, 90, 91, 92, 95, 97, 98, 99, 106, 107, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 124, 127, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 149, 156, 157, 166, 173, 175, 184, 194, 195, 199, 200, 201, 204, 206, 208, 210, 212, 213, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 229, 230, 231, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 259, 261, 262, 288, 302, 303
 epilepsia/ 299
 epinefrina/ 122
 ergosterol/ 210
 eritrocito/ 54, 59, 61, 202, 226
 eritropoyetina/ 298
 escualeno/ 92, 93, 95, 105
 esfingolípidos/ 67, 135
 esfingomielina/ 97, 260
 esfingomielinasa/ 97
 especialización/ 58, 99, 132, 135
 especificidad/ 40, 41, 42, 52, 69, 75, 76, 77, 115, 120, 121, 122, 124, 139, 140, 229, 264
 ésteres/ 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 82, 85, 92, 97, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 135, 191, 206, 207, 208
 esteroides/ XIV, 67, 92, 97, 98, 99, 101, 105, 145
 esterolés/ 76, 87, 89, 91, 94, 95, 96, 103, 105, 143, 189
 éter/ 104
 eucariontes/ 23, 28, 87
 evolución/ 119, 121, 148, 149, 150, 158, 163, 264, 266, 270, 272, 301
 excreción/ 75, 90, 113, 125, 129, 151, 162, 176, 177, 179, 199, 202, 204, 210, 214, 217, 218, 219, 221, 227, 228, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 240, 243, 297, 299, 300

exergónico/ 10
 extracto/ 197, 198

F

factor
 de crecimiento/ 158, 179, 219
 de iniciación/ 144, 147
 de liberación/ 156
 de transcripción/ 27, 28, 86, 94, 96, 97, 142, 155, 156, 157
 FAD/ 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 52, 84, 86, 196
 FADH₂/ 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 22, 31, 84, 85, 90
 fagocitosis/ 22, 162, 219
 farnesil pirofosfato/ 93
 fenilalanina/ 53, 122, 175
 fenotipo/ 87
 fermentación/ 184, 189, 191
 FE-S/ 10
 fibrinógeno/ 216
 fibroblastos/ 75, 157
 fibrosis/ 70, 286, 296, 298
 fijación/ 204, 226, 236, 294
 filamentos/ 151, 153
 filoquinona/ 212, 213, 214
 flavina/ 22
 flavoproteína/ 10, 12, 84
 flujo de electrones/ 17, 18
 FMN/ 10, 11, 12, 84, 196, 198
 FMNH₂/ 11
 folato/ 198, 199, 200, 201, 202, 257, 258, 275, 295, 296
 formación de ATP/ 18, 50, 51, 52, 145
 fosfatasa/ 28, 41, 42, 45, 46, 47, 52, 53, 54, 58, 82, 90, 139, 140, 141, 144, 145, 147, 151, 154, 155, 156, 198, 219, 301
 fosfatidilcolina/ 104, 106, 260
 fosfatidiletanolamina/ 104, 106
 fosfatidilinositol 4,5 bifosfato/ 104
 fosfato/ 2, 5, 16, 22, 24, 29, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 81, 82, 83, 86, 90, 104, 106, 120, 122, 126, 127, 135, 137, 138, 139, 144, 151, 152, 154, 156, 159, 162, 187, 197, 198, 204, 210, 212, 215, 216, 217, 218, 219, 233, 237, 238, 240, 241, 294, 296, 301
 fosfocreatina/ 127, 151, 152
 fosfoenolpiruvato/ 235
 fosfofructoquinasa
 1/ 49, 52, 53, 54, 56, 60
 2/ 53, 60
 fosfoglicerato/ 122
 fosfoglucomutasa/ 41, 43, 45, 47, 56, 219
 fosfogluconato/ 58
 fosfolipasa/ 70, 74, 86, 104
 fosfolípidos/ 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 104, 106, 202, 205, 208, 217, 239
 fosfomanosa isomerasa/ 56
 fosfoproteína fosfatasa/ 45, 140, 141, 145, 147
 fosforilación a nivel de sustrato/ 6, 9, 50
 fosforilación/ XI, XXIII, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 27, 30, 31, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 50, 52, 53, 57, 59, 60, 61, 84, 86, 87, 90, 104, 139, 140, 142, 144, 145, 146, 151, 154, 187, 195, 196, 198, 208, 217, 219, 220

de enzimas/ 142
de la glucosa/ 42, 59
oxidativa/ XI, XXIII, 4, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 30, 31, 84, 142, 145, 219, 220
fosforilasa/ 41, 45, 46, 47, 140, 145, 151, 154, 156
fraccionamiento celular/ 12
fructoquinasa/ 187, 219
fructosa/ 37, 40, 42, 48, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 60, 61, 91, 138, 139, 154, 182, 183, 187, 188, 189, 231, 236, 258
fructosa 1,6 bisfosfato/ 49, 52, 53, 54
fructosa 2,6 bisfosfato/ 49, 53, 60
fructosa 6 fosfato/ 53
fuerza protón motriz/ 14, 84
fumarasa/ 7, 9
fumarato/ 123, 126, 128
fumárico/ 3, 6, 7, 9, 126

G

GABA/ 122, 237
galactosa/ 37, 40, 42, 56, 57, 61, 182
galactosa uridil transferasa/ 56
galactosemia/ 56, 57
GDP/ 6, 7, 145, 146
gen/ 70, 73, 86, 89, 94, 95, 101, 103, 140, 142, 148, 151
genoma/ 166
geranilpirofosfato/ 93
glándula/ 74, 89, 91, 115, 196, 215, 216, 227, 228, 232, 290
gliceraldehído/ 22, 57, 135, 136
glicerofosfato deshidrogenasa/ 5
glicerol/ 4, 5, 29, 49, 53, 54, 60, 69, 71, 74, 76, 78, 81, 82, 83, 86, 90, 104, 135, 136, 144, 155, 159, 163, 182, 187
glicerol-3-fosfato/ 49, 78, 81, 82, 83, 90, 135, 144, 159
glicina/ 24, 117, 128, 135, 152, 199, 235
globina/ 221
glóbulos/ 221, 230
glucagón/ 46, 47, 53, 60, 61, 82, 86, 87, 89, 90, 96, 97, 105, 137, 145, 146, 147, 149, 154, 155, 156, 162, 166, 174, 186, 190, 239
glúcidos/ XII, 4, 8, 37, 39, 40, 42, 45, 58, 61, 78, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 100, 104, 106, 119, 135, 144, 145, 147, 165, 170, 187, 188, 193, 203, 205, 286
glucocorticoides/ 96, 105, 148, 155, 217, 218, 236
glucogénicos/ 123, 124
glucogenina/ 44, 62
glucógeno/ XII, 37, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 58, 59, 61, 62, 85, 140, 144, 145, 147, 148, 151, 153, 154, 156, 159, 173, 176, 181, 182, 186, 188, 193, 239, 250, 253, 260, 297
degradación del/ 45, 46, 47, 186
fosforilasa/ 41, 45, 46, 47, 140, 145, 151, 154, 156
sintasa/ 44, 45, 47, 62
síntesis de/ 43, 44, 47, 59, 62, 147, 153
glucolípidos/ 182
glucólisis/ 2, 15, 37, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 122, 135, 136, 138, 139, 144, 147, 151, 154, 162, 163, 187, 237, 239
aerobia/ 15
anaerobia/ 54, 60

balance energético de la/ 52
etapa de la/ 48, 49, 50, 52
etapas de la/ 48
reacciones de la/ 60
gluconeogénesis/ 7, 8, 37, 48, 52, 53, 54, 56, 59, 60, 61, 62, 83, 90, 91, 123, 136, 139, 144, 147, 148, 151, 154, 155, 156, 163, 165, 174, 182, 186, 187, 204, 255
regulación de la/ 56, 61
glucoproteína/ 224, 229
glucoquinasa/ 41, 42, 52, 59, 86, 162
glucosa/ XII, 2, 4, 7, 8, 24, 29, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 82, 86, 90, 91, 104, 123, 124, 125, 135, 137, 138, 139, 144, 145, 147, 148, 149, 151, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 175, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 212, 217, 219, 230, 233, 235, 236, 239, 256, 257, 258, 262, 287, 288, 299
degradación de la/ 2, 7, 8, 37, 48
fosforilación de la/ 42, 59
glucosa 1 fosfato/ 56
glucosa-1-fosfato/ 43, 45, 47, 62
glucosa-6-fosfatasa/ 41, 42, 46, 47, 54, 58, 151, 154, 155, 156
glucosa-6-fosfato/ 2, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 52, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 78, 82, 86, 90, 135, 138, 151, 154, 156, 162, 212, 233
glucosa en sangre/ 29, 44, 48, 60, 61, 137
glucosil transferasa/ 44
glucosuria/ 162, 299
glutamato/ 120, 121, 122, 124, 125, 194, 199, 200, 235
glutamina/ 25, 121, 125, 128
glutaminasa/ 121, 125, 128
glutaril-CoA/ 88, 137, 142, 143, 144
glutación/ 23, 24, 25, 27, 30, 127, 174, 204, 215, 232, 233, 234
gota/ 85, 86, 90, 190, 237, 300, 301
gradiente de protones/ 16, 18, 31
grasa/ 5, 69, 71, 77, 89, 100, 158, 165, 174, 185, 188, 189, 190, 191, 193, 203, 205, 206, 208, 211, 212, 213, 219, 243, 245, 247, 250, 253, 255, 256, 257, 259, 260, 261, 263, 274, 286, 287, 288, 289, 296, 302
animal/ 259
de la dieta/ 189, 287
insaturada/ 287
saturada/ 259
GSH/ 23, 24, 27, 232, 233
GTP/ 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 31, 53, 121, 124, 126, 145, 146, 236
guanina/ 26, 126, 145
guanosina/ 26, 29

H

Hb. Véase hemoglobina
HDL/ 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 97, 98, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 153, 190, 191, 208, 235
hélice/ 94, 219
hemo/ 7, 8, 13, 127, 128, 220, 221, 222, 226, 238, 241
hemoglobina/ 127, 173, 198, 215, 220, 221, 222, 241, 259, 261, 291, 292, 293, 302
hemoproteínas/ 10, 11, 128, 221
hepatocito/ 40, 42, 59, 144, 208, 227

hexoquinasas/ 41, 42, 48, 52, 59, 60, 61, 151, 162, 219
 hexosa/ 187
 hexosas/ 41, 42, 48, 56
 hidrolasa/ 86, 199
 hidrólisis/ 2, 3, 6, 8, 12, 41, 43, 58, 74, 82, 86, 90, 101, 115, 126, 142, 151, 153, 154, 156, 157, 184, 187, 191, 199
 hidroxibutirato/ 90
 hidroxicolecalciferol/ 99
 hidroxilasa/ 81, 210, 211, 238
 hígado/ 2, 25, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 97, 98, 99, 101, 102, 105, 115, 121, 122, 123, 125, 127, 128, 129, 133, 138, 142, 144, 145, 148, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 173, 174, 175, 177, 182, 186, 187, 188, 189, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 220, 221, 222, 226, 227, 228, 229, 230, 232, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 245, 246, 262, 274, 286, 297, 298, 299
 hiperconetemia/ 90, 155
 hipercolesterolemia/ 92, 105, 106, 184, 299
 hiperglucemia/ 29, 40, 44, 47, 48, 59, 61, 82, 86, 90, 91, 145, 160, 161, 162, 164, 288, 299, 300
 hipofísis/ 155, 156, 204, 219, 237
 hipoglucemia/ 46, 47, 48, 59, 60, 61, 87, 90, 91, 145, 155, 184, 257, 262, 288, 299, 300
 hipotálamo/ 155, 156, 158, 159, 160, 162, 230, 237
 hipoxantina/ 236, 299
 histamina/ 300
 histidina/ 119, 122, 123, 175, 222, 229, 231, 232, 239
 histonas/ 27, 135, 140
 HMG CoA/ 106, 107, 108
 homeostasis/ 19, 21, 22, 23, 60, 62, 73, 87, 107, 108, 125, 128, 129, 150, 151, 167, 190, 192, 214, 221, 231, 240, 255
 homocisteína/ 103, 199, 200, 202, 296
 hormonas/ 82, 86, 87, 89, 92, 96, 99, 101, 104, 105, 122, 144, 145, 149, 150, 156, 166, 173, 174, 176, 177, 186, 188, 190, 193, 215, 216, 217, 227, 228, 232, 236, 237, 240, 297, 300
 horquilla/ 225

I

icosanoides/ 101
 IgG/ 261
 IMC/ 190, 249, 250, 251, 252, 255, 264, 265, 266, 270, 271, 272, 273, 274, 287, 289
 inducción/ 89, 96, 156, 210, 301
 infarto/ 92, 103, 161, 165, 258, 263, 298
 infección/ 177, 226, 302
 inhibición/ 7, 17, 28, 42, 78, 89, 90, 95, 105, 136, 138, 142, 151, 162, 210, 300, 302
 inhibidor/ 12, 18, 90, 121, 138, 139, 141, 151, 186, 192, 298, 301
 inositol/ 104, 147, 237
 insulina/ 22, 40, 42, 44, 47, 52, 53, 59, 60, 61, 72, 82, 86, 87, 89, 90, 96, 97, 105, 133, 137, 143, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 153, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 174, 175, 179, 183, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 235, 257, 262, 288, 299
 interacciones/ 10, 71, 86, 94, 148, 236, 286

intolerancia/ 40, 42, 57, 186, 188, 287, 299
 ion/ 10, 21, 22, 116, 201, 228, 229, 231, 238
 isocitrato deshidrogenasa/ 6, 7, 9, 16, 237
 isoenzimas/ 41
 isoleucina/ 119, 123, 174, 175, 178
 isomerasa/ 49, 56, 58, 84, 93
 isómeros/ 93, 262
 isopentenil pirofosfato/ 93, 105
 isopreno/ 92, 93, 105, 206
 isoprenoides/ 105, 211

J

joule/ 243, 244
 jugo gástrico/ 201

K

Krebs/ XI, XXIII, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 30, 31, 52, 53, 59, 78, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 122, 123, 124, 126, 128, 135, 136, 142, 174, 237

L

lactasa/ 40, 42, 61, 186
 lactato/ 60, 187, 293
 lactosa/ 39, 40, 42, 61, 182, 186, 188, 216, 261
 lanosterol/ 92, 93, 94, 95, 96, 105
 lanzadera/ 5
 del glicerol fosfato/ 5
 del glicerol-fosfato/ 5
 del malato-aspartato/ 5
 LDL/ 20, 25, 30, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 97, 98, 99, 102, 103, 105, 106, 107, 162, 191, 193, 208, 213, 235, 262, 288, 296
 leche/ 40, 61, 69, 175, 176, 178, 179, 180, 182, 194, 196, 197, 199, 201, 203, 204, 205, 209, 211, 213, 217, 219, 220, 227, 231, 236, 237, 239, 250, 254, 255, 261, 263, 270, 273, 274, 292, 293, 298, 299
 lecitina/ 72, 73, 208
 leguminosas/ 196, 197, 200, 227, 230, 258, 260, 261, 297
 Leloir/ 56, 57
 lesión/ 101, 102, 107, 293, 296
 leucocitos/ 204
 levadura/ 196, 197, 198, 236
 liasa/ 7, 78, 88, 126
 liberación/ 3, 7, 18, 22, 30, 31, 40, 46, 47, 53, 59, 60, 70, 76, 82, 84, 90, 144, 151, 155, 156, 158, 162, 163, 164, 165, 184, 189, 190, 193, 216, 219, 224, 228, 229, 230, 246, 257, 300
 ligando/ 138
 ligasa/ 24, 94, 95, 118, 142, 143
 lignina/ 184
 linfocitos/ 105, 204, 230
 linoleico/ 81, 189, 256, 260, 261
 linolénico/ 81
 lipasa/ 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 82, 86, 87, 90, 102, 106, 144, 159, 191, 212
 lípidos/ XIII, XVI, 4, 8, 14, 21, 22, 25, 26, 29, 58, 59, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 83, 86, 89, 90, 91, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 106, 119, 135, 136, 144, 145,

158, 161, 162, 163, 165, 170, 186, 189, 190, 191, 193, 205, 207, 210, 211, 212, 214, 217, 220, 231, 235, 242, 253, 258, 259, 262, 287, 288, 303

lipólisis/ 67, 78, 82, 83, 86, 87, 90, 106, 144, 151, 153, 155, 162, 163, 164, 165, 190

lipoproteína/ 25, 71, 72, 73, 74, 77, 97, 103, 105, 106, 212

de alta densidad/ 105

de baja densidad/ 97

lipasa de/ 74, 77

lisina/ 25, 89, 102, 118, 120, 123, 175, 179, 198, 257, 258, 295

lisosomas/ 97, 98, 101, 142, 157, 158, 228

M

macromolécula/ 44, 221

maduración/ 202, 230

magnesio/ 180, 215, 217, 218, 219, 230, 235, 240, 241, 257, 258, 260, 261, 262, 283, 284, 297, 301, 306

malato/ 3, 5, 9, 237

malonil CoA/ 204

maltasa/ 40, 42, 61

maltosa/ 40, 42, 61, 182

mamífero/ 261

manosa/ 41, 56

mantequilla/ 189, 209, 211, 212, 263

marcador/ 29, 86, 104, 105

masa/ 23, 138, 151, 153, 158, 164, 165, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 190, 217, 230, 243, 244, 245, 246, 248, 255, 259, 260, 264, 266, 286

matriz

extracelular/ 101

mitocondrial/ 2, 5, 6, 8, 14, 31, 52, 53, 60, 83, 84, 88, 90, 121, 144

médula/ 151, 199, 200, 202, 208, 220, 221, 226, 230, 295, 296

melanina/ 127

membrana

celular/ 25, 26, 86, 99, 138, 212, 220, 240

externa/ 4, 81

interna/ XXIII, 4, 5, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 31, 104, 190

plasmática/ 40, 71, 82, 86, 90, 97, 104, 105, 138, 139, 145, 147, 229

metabolismo/ IX, XI, XV, XXIII, 1, 2, 3, 7, 8, 22, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 47, 48, 58, 59, 60, 62, 67, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 97, 104, 105, 106, 107, 113, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 161, 162, 165, 166, 170, 171, 184, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 208, 212, 213, 216, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 257, 258, 262, 264, 270, 288, 290, 297, 300, 301, 302, 303

de las proteínas/ 136, 144, 148, 165, 219

de los aminoácidos/ 119, 121, 122, 123, 128, 136, 199, 239

glucídico/ 2, 7, 41, 48, 58, 297

lipídico/ 87, 106, 288

metabolitos/ IX, XXIII, 1, 2, 3, 4, 8, 30, 57, 61, 75, 85, 91, 96, 97, 135, 136, 154, 195, 202, 204, 210, 213, 214, 300

metilación/ 27, 89, 174, 199, 202, 296, 300

metilo/ 21, 139, 152, 199, 200, 201, 202, 211, 219

metiltransferasa/ 202

metionina/ 24, 25, 103, 152, 175, 179, 198, 199, 200, 202, 203, 233, 236, 258, 261, 296

mevalonato/ 96, 105

Mg. Véase magnesio

micela/ 207

micelas/ 69, 70, 76, 191, 207, 210

mineralocorticoides/ 105

mioglobina/ 215, 220, 221, 222, 259

mitocondrias/ 4, 5, 30, 31, 59, 81, 82, 85, 88, 90, 101, 120, 126, 138, 145, 147, 151, 152, 154, 162, 190, 235

estructura de las/ 190

mitosis/ 140, 216

modelo/ 133, 163, 165, 227

moléculas/ XXIII, 1, 3, 4, 8, 13, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 37, 39, 40, 44, 52, 75, 88, 92, 93, 95, 100, 101, 102, 118, 126, 138, 140, 157, 158, 173, 197, 206, 207, 217, 218, 220, 226, 231, 239, 242, 260, 262

monoalérgicos/ 70, 71, 76, 86, 191

monoglicéridos/ 82

monosacáridos/ XII, 4, 37, 39, 40, 41, 42, 56, 57, 58, 61, 62, 138, 182

movimiento/ 153, 229, 230, 244, 295

muerte/ VII, IX, 1, 3, 20, 26, 27, 30, 75, 133, 157, 158, 162, 165, 177, 188, 287, 294, 299, 301, 302

músculo

cardíaco/ 104, 124, 183, 216

esquelético/ 42, 74, 83, 86, 87, 88, 90, 91, 117, 123, 151, 174, 190, 208, 216, 221, 227, 228, 296

mutación/ 70

mutaciones/ 26, 129, 161, 206

mutasa/ 84, 202

N

NAD⁺/ 3, 6, 7, 9, 11, 27, 52, 86, 88, 89, 90, 91, 240

NADH/ 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 21, 22, 27, 30, 31, 50, 51, 52, 84, 85, 88, 89, 90, 204

deshidrogenasa/ 12

NADP/ 6, 24, 27, 58, 61, 121, 127, 136, 197

NADP⁺/ 6, 24, 58, 61, 136

NADPH/ 1, 21, 24, 27, 30, 31, 58, 59, 61, 78, 80, 81, 92, 93, 99, 136, 137, 197, 204

Na⁺/K⁺

bomba de/ 151

Na, K-ATPasa/ 227

NaK-ATPasa/ 238

neuronas/ 153, 158, 159, 162

neuropatía/ 162, 293, 294, 296, 300

neurotransmisores/ 104, 128, 174, 176, 204, 216, 220, 230, 240

niacina/ 194, 195, 196, 197, 213, 214, 257, 258, 260, 261, 293, 294, 300

nicotinamida/ 194, 196, 197, 204

nitrógeno/ IX, 21, 22, 26, 113, 118, 119, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 173, 176, 177, 178, 179, 180, 201, 237, 243

noradrenalina/ 145, 204

núcleo/ 23, 27, 28, 29, 71, 77, 85, 86, 89, 90, 93, 94, 95, 100, 102, 106, 117, 141, 142, 143, 148, 155, 158, 202, 220, 296

nucleósido/ 26, 145

nucleótido/ 16, 46, 142, 202
 número/ 4, 22, 24, 26, 58, 80, 83, 84, 137, 159, 160, 171, 175, 186,
 190, 199, 211, 231, 241, 243, 244, 245, 259, 271, 273, 291,
 302

O

O₂/ 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 23, 31, 81, 85, 92, 93, 99, 221,
 226, 243. Véase oxígeno
 obesidad/ 78, 86, 87, 90, 91, 100, 104, 105, 133, 150, 153, 158, 159,
 160, 161, 165, 166, 179, 183, 184, 186, 188, 190, 191, 192,
 193, 214, 227, 250, 253, 254, 256, 257, 258, 262, 263, 285,
 286, 287, 289, 292, 302, 303, 306
 oleato/ 97, 207
 oligoelementos/ 171, 215, 237, 238, 241, 254, 255, 261, 284, 306
 oligomicina/ 17, 142
 oligonucleótidos/ 225
 oligopéptido/ 235
 oligosacáridos/ 39, 42, 56, 182, 261
 órgano/ 59, 88, 115, 120, 121, 123, 129, 148, 162, 188, 190, 193,
 195, 227, 236, 289, 303
 órganos/ 231
 ornitina/ 126
 osteogénesis/ 301
 ovarios/ 75, 97, 98, 105
 oxidación/ XXIII, 1, 2, 3, 6, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 25, 26,
 27, 28, 29, 30, 31, 37, 42, 49, 58, 60, 62, 75, 78, 83, 84, 86,
 87, 88, 89, 90, 91, 92, 99, 102, 103, 106, 121, 136, 137, 138,
 144, 145, 149, 151, 154, 155, 156, 157, 162, 163, 164, 165,
 174, 176, 191, 195, 196, 197, 199, 204, 206, 208, 212, 213,
 219, 220, 221, 227, 229, 231, 233, 235, 236, 238, 240, 242,
 243, 253, 258, 259, 261, 301
 oxidaciones/ 17, 18, 83, 211
 oxidación reducción/ 136
 oxidasa/ 17, 21, 31, 99, 212, 231, 232, 236
 óxido nítrico/ 21, 22, 30, 101, 102, 174
 oxidorreductasa/ 12, 17, 31
 oxigenasa/ 197, 222
 oxígeno/ XXIII, 4, 8, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27,
 28, 29, 30, 31, 75, 93, 95, 96, 105, 125, 127, 128, 150, 151,
 152, 155, 162, 163, 173, 206, 212, 214, 216, 220, 221, 227,
 236, 240, 242, 243, 244, 255, 292

P

palmitato/ 25, 206, 207, 209
 palmítico/ 78, 79, 80, 89, 207, 259, 261
 palmitoil-CoA/ 86
 páncreas/ 40, 69, 70, 89, 104, 106, 115, 116, 138, 145, 154, 160,
 161, 175, 183, 185, 188, 201, 204, 262, 286
 pancreática/ 40, 42, 61, 69, 70, 71, 76, 106, 182, 184, 191, 205, 212,
 294
 pancreático/ 69, 70, 76, 217
 partícula/ 75, 77
 pentosas/ 24, 37, 42, 48, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 92, 135, 136
 PEP/ 50, 53
 PEP carboxiquinasa/ 53
 pepsina/ 115, 116, 141, 175, 201, 222
 pepsinógeno/ 115, 116, 141

péptido/ 24, 74, 141, 174, 186, 190, 226, 236
 peroxidasa/ 23, 24, 215, 232, 233
 pH/ 14, 69, 70, 76, 90, 97, 99, 116, 137, 141, 149, 185, 188, 197,
 220, 221, 224, 225, 231, 233, 261
 PI/ 104
 pigmento/ 194, 206
 piridina/ 197
 piridoxal/ 120, 122, 197, 198, 293, 294, 296
 piridoxamina/ 197
 piridoxina/ 194, 197, 198, 213, 218, 260, 262, 291, 293, 294
 pirimidinas/ 236
 pirimidínicas/ 126, 127
 pirofosfato/ 6, 43, 84, 92, 93, 105, 195, 205
 piruvato/ 4, 5, 6, 7, 8, 52, 53, 60, 123, 125, 234, 293
 pirúvico/ 8, 37, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 60, 62, 92, 121, 124, 135, 136,
 144, 151, 154, 204
 pK/ 63, 90
 plantas/ 81, 175, 184, 213, 215, 228, 233, 237, 239, 240, 241, 258,
 259, 260, 301
 plasma/ 25, 71, 72, 73, 74, 75, 88, 92, 107, 120, 161, 174, 184, 189,
 197, 198, 199, 201, 202, 204, 205, 208, 209, 210, 216, 217,
 218, 220, 221, 225, 226, 228, 231, 232, 236, 237, 238, 295
 POL/ 29
 polimerasa/ 24, 27, 219
 polimerización/ 216
 polipéptido/ 145, 159, 186, 190
 polisacáridos/ 4, 39, 42, 56, 61, 86, 184, 258
 porfirinas/ 127, 220
 potencial/ 2, 11, 12, 14, 24, 26, 27, 41, 78, 89, 92, 138, 185, 190,
 215, 233, 290, 291, 297
 preproinsulina/ 145
 procedimiento/ 264, 272
 procesamiento/ 95, 185, 188
 progesterona/ 105, 294
 prolina/ 25, 204, 295
 promotor/ 94, 155, 196
 propionato/ 189
 propionil-CoA/ 84, 85
 prostaglandinas/ 21, 81, 86, 212
 proteasas/ 94, 115, 116, 117, 118, 199, 201, 224, 261
 proteínas/ XV, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 17, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
 40, 56, 67, 70, 71, 72, 75, 77, 78, 83, 85, 86, 87, 89, 90, 91,
 94, 100, 101, 104, 106, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120,
 121, 122, 124, 125, 126, 127, 128, 135, 136, 139, 140, 141,
 142, 144, 145, 146, 147, 148, 152, 153, 158, 159, 162, 163,
 164, 165, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180,
 181, 182, 185, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 196, 197, 198,
 199, 201, 202, 204, 205, 206, 208, 214, 215, 216, 217, 218,
 219, 220, 225, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 234, 235, 236,
 237, 238, 240, 241, 242, 243, 250, 253, 256, 257, 258, 259,
 260, 261, 263, 275, 285, 286, 291, 297, 302, 303
 catabolismo de/ 118
 hierro-azufre/ 10
 integrales/ 10
 metabolismo de las/ 136, 144, 148, 165, 219
 periféricas/ 106
 plasmáticas/ 24, 72, 162, 216, 228, 236, 237

proteoglucanos/ 105
proteolíticas/ 25, 115, 118, 175, 206
protoporfirina/ 127, 220
protrombina/ 212, 214, 216, 300
puente/ 24, 228
purinas/ 199, 236

Q

Q
coenzima/ 10, 11, 12, 13, 17, 31
QH₂/ 12, 13, 17, 31
quimotripsina/ 115
quimotripsinógeno/ 115, 116
quinasa/ 28, 29, 45, 46, 50, 52, 53, 57, 61, 86, 89, 90, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 212, 237

R

radiación/ 243
radical/ 11, 13, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 144, 202, 220
radio/ 249, 294
raquitismo/ 194, 209, 211, 289, 294, 297, 302
razón/ 21, 119, 145, 147, 150, 151, 165, 248, 249, 262, 294, 302
reactivos/ 22
recambio/ 104, 106, 120, 128, 173, 176, 177, 226, 243, 292
receptor/ 74, 75, 80, 82, 86, 90, 92, 97, 98, 99, 102, 103, 105, 108, 109, 143, 145, 146, 147, 148, 155, 157, 166, 199, 201, 214, 220, 224, 225, 235, 236, 241
receptores/ 25, 26, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 87, 90, 97, 99, 103, 104, 105, 106, 107, 145, 149, 155, 156, 166, 199, 206, 208, 212, 214, 224, 230, 235, 288, 295
de apo E/ 74
de baja afinidad/ 155
de las hormonas proteínicas/ 145
de LDL/ 76, 97, 105, 106, 288
de lipoproteínas/ 99
de lipoproteínas de alta densidad/ 97
de membrana/ 104, 214
de transferrina/ 224
reducción/ XXIII, 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 24, 30, 31, 58, 80, 89, 91, 92, 104, 121, 136, 137, 149, 161, 165, 174, 177, 188, 196, 197, 199, 202, 219, 222, 231, 238, 239, 242, 246, 262, 285, 287, 288, 290, 301
reductasa/ 24, 25, 79, 84, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 105, 106, 137, 142, 143, 144, 189, 199, 207, 231
regulación
alostérica/ 46, 47, 60, 89, 121
de Insig-1/ 95
de la biosíntesis del colesterol/ 93
de la digestión de los lípidos/ 70
de la enzima bifuncional/ 61
de la glucólisis/ 61
de la gluconeogénesis/ 56, 61
de la hidroximetilglutarilCoA/ 105
de la HMG-CoA/ 94, 95, 106
del almacenamiento de energía/ 190

del apetito/ 158, 183
de la reductasa/ 94
de las enzimas acetil-CoA/ 91
de la síntesis de VLDL/ 72
de la tensión arterial/ 190
del balance energético/ 87
del contenido lipídico celular/ 87, 90
del flujo de metabolitos/ 85
del metabolismo de los cuerpos cetónicos/ 88
del peso corporal/ 158, 250, 253
del sistema inmune/ 173
reparación/ 1, 24, 25, 26, 173, 175, 177
replicación/ 26, 219
represión/ 97, 231
reserva/ 37, 43, 47, 104, 106, 151, 186, 188, 211, 216, 218, 220, 233, 258
residuos/ 10, 13, 25, 26, 27, 29, 40, 44, 45, 62, 86, 89, 102, 118, 146, 182, 199, 200, 204, 212, 228, 261
respiración/ XXIII, 3, 4, 8, 10, 15, 16, 17, 18, 21, 30, 31, 37, 59, 60, 62, 84, 85, 123, 124, 145, 162, 163, 219, 243, 244, 290
retículo endoplasmático/ 41, 80, 81, 82, 83, 92, 93, 94, 95, 101, 105, 158, 159
retinal/ 194, 206, 208
retinol/ 25, 195, 205, 206, 207, 208, 209, 228, 256, 275, 299
retroalimentación/ 95, 174, 211
riboflavina/ 194, 195, 196, 213, 214, 256, 257, 260, 262, 291, 293, 294
ribosa/ 58, 59, 61, 62, 139
ribosa 5 fosfato/ 58
ribulosa/ 58
riñón/ 41, 53, 60, 72, 88, 91, 99, 105, 121, 125, 126, 128, 129, 152, 155, 161, 162, 164, 165, 179, 196, 198, 200, 202, 203, 204, 205, 208, 210, 211, 218, 219, 228, 229, 232, 234, 236, 238, 239, 240, 245, 246, 288, 297
rodopsina/ 206
RTf. Véase receptores de transferrina
ruta/ 1, 2, 3, 30, 83, 84, 92, 104, 106

S

sacarosa/ 39, 40, 42, 57, 61, 182, 187, 236, 258, 262
sales biliares/ 69, 70, 71, 76, 77, 99, 105, 184, 191, 207, 208, 212, 213
saliva/ 182, 201, 204
secretina/ 70, 76
secuencia/ 1, 2, 3, 10, 12, 17, 30, 31, 32, 57, 84, 85, 89, 94, 95, 127, 140, 142, 148, 219
segmento/ 43, 44, 45, 115, 296
selenio/ 23, 215, 228, 230, 232, 233, 234, 241, 254, 260, 298, 299, 301
serina/ 28, 29, 81, 86, 121, 135, 136, 198, 199, 202
serotonina/ 122, 174, 176
sinapsis/ 145
síndrome/ 29, 108, 159, 161, 189, 190, 192, 214, 286, 287, 293, 294, 295, 301, 302
sintasa/ 6, 7, 9, 12, 15, 16, 17, 18, 31, 44, 45, 47, 62, 89, 91, 92, 93, 104, 200, 202
síntesis
de ATP/ XXIII, 12, 16, 17, 18, 31, 145, 190
de ácidos grasos/ 7, 8, 61, 80, 87, 91, 106, 135, 136, 138, 144, 145, 147, 187, 227

de aminoácidos/ 122, 125
 de colesterol/ 95, 96, 97, 98
 de glucógeno/ 43, 44, 47, 59, 62, 147, 153
 de glucosa/ 7, 56, 148
 de TAG/ 59
 sintetasa/ 6, 16, 18, 24, 25, 78, 79, 80, 83, 84, 88, 89, 91, 125, 126, 127, 140, 144, 145, 147, 151, 154
 sitio/ 7, 13, 15, 18, 27, 45, 79, 88, 91, 95, 138, 140, 141, 142, 144, 146, 147, 155, 229, 294
 solar/ 194, 205, 209, 210, 294
 soluciones/ 198, 199, 204
 soluto/ 179
 subunidades/ 12, 13, 15, 17, 18, 23, 28, 31, 117, 138, 142, 144, 145, 146, 220, 228
 succinato/ 6, 9
 succínico/ 3, 6, 9, 12, 14, 17, 22, 31, 88
 succinil CoA/ 9, 16
 sulfato/ 74, 215, 236, 301
 sulfidrilo/ 24, 25, 27, 79, 83, 301
 sulfuro/ 236, 301
 superóxido/ 13, 14, 19, 21, 22, 23, 24, 29, 214, 215, 231, 232, 233, 234, 236
 sustancia/ IX, 1, 2, 3, 11, 22, 23, 25, 30, 43, 58, 91, 113, 125, 129, 137, 139, 149, 195, 197, 198, 201, 210, 216, 234, 235, 241, 260
 sustrato/ 1, 2, 3, 6, 8, 9, 16, 23, 24, 30, 42, 45, 50, 52, 56, 59, 69, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 85, 87, 88, 89, 90, 97, 99, 116, 117, 119, 124, 125, 128, 135, 136, 139, 140, 142, 149, 151, 155, 165, 189, 202

T

técnica/ 26, 243, 244
 tejido
 adiposo/ 40, 54, 58, 59, 61, 74, 78, 81, 82, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 106, 133, 138, 144, 145, 147, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 189, 190, 191, 192, 193, 210, 212, 230, 245, 250, 272, 286
 muscular/ 46, 47, 148, 156, 158, 162, 165, 173, 177
 nervioso/ 40, 92, 104, 218, 296
 terapia/ 104, 288, 300, 302
 termodinámica/ 13
 testículo/ 70
 tetrahidrofolato/ 199, 202
 tiamina/ 6, 186, 194, 195, 196, 205, 213, 214, 256, 257, 260, 262, 293, 294, 300
 timina/ 26, 126, 199
 tiolasa/ 84, 88, 92
 tiroides/ 215, 227, 228, 237, 239, 290, 300
 tiroxina/ 86, 215, 227
 tocoferol/ 19, 208, 211, 212, 256
 tóxica/ 113, 121, 125, 128, 129, 220, 234, 300
 toxicidad/ 194, 215, 232, 234, 238, 240, 299, 300, 301, 302, 303
 tóxico/ 128, 220, 234, 239, 241, 301
 toxinas/ 236
 traducción/ 96, 144, 147, 174, 219, 225, 233
 transaminación/ 7, 8, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 128, 197
 transaminasa glutámico pirúvico/ 121, 124

transaminasas/ 120, 121, 124
 transcarboxilasa/ 79
 transcetolasa/ 58
 transcripción/ 27, 28, 86, 87, 89, 94, 95, 96, 97, 102, 105, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 155, 156, 157, 164, 173, 206, 215, 219, 231
 transdesaminación/ 113, 119, 121, 122, 123, 124, 128
 transducción/ 27, 87, 174, 214
 transferasa/ 43, 44, 45, 56, 57, 72, 73, 81, 82, 86, 88, 90, 91, 93, 97, 99, 148, 152, 207, 209, 238
 transferencia/ 2, 12, 13, 14, 17, 18, 44, 58, 72, 74, 77, 84, 88, 97, 105, 118, 119, 128, 146, 199, 201, 202, 205, 218, 219, 225, 231
 transferrina/ 24, 173, 206, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 229, 235, 236, 241, 261
 transformación/ 52, 77, 79, 84, 128, 139, 145, 173, 181, 189, 195, 199, 211, 216, 236, 257, 294
 transgénicos/ 103
 translocación/ 27, 86, 90, 222
 transportadores/ XXIII, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 31, 41, 53, 72, 75, 102, 115, 138, 162, 175, 182, 183, 204, 226, 229, 230, 231, 232, 241
 treonina/ 28, 29, 120, 121, 141, 144, 175, 179, 232
 3 fosfoglicérico/ 50, 52
 triacilglicerol/ 69, 76
 triacilgliceroles/ XIII, 4, 49, 54, 59, 67, 69, 71, 73, 74, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 88, 90, 91, 104, 106, 133, 135, 136, 144, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 162, 173, 176, 187, 189, 190, 191, 193
 almacenamiento de/ 152
 digestión de los/ 69, 76
 hidrólisis de los/ 82, 86, 90, 154, 156, 157, 191
 metabolismo de los/ 85, 86, 91
 resíntesis de/ 71, 77
 síntesis de/ 59, 78, 91, 135, 136, 144, 153, 159, 160, 189
 tripalmitina/ 243
 tripsina/ 70, 115, 175, 201
 tripsinógeno/ 115
 triptófano/ 119, 122, 123, 127, 175, 178, 179, 194, 197, 294
 trisacáridos/ 182
 triyodotironina/ 227
 trombina/ 216
 troponina/ 151

U

Ubiquinol/ 32, 166
 ubiquinona/ 10, 11, 17
 ubiquitina/ 24, 28, 29, 117, 118, 139, 141, 142, 143
 UDP/ 43, 44, 47, 56, 62
 UDP-galactosa/ 56
 UDP-glucosa/ 43, 44, 47, 56, 62
 úlceras/ 295
 ultravioleta/ 196
 unidad/ 15, 29, 72, 136, 137, 140, 234, 243, 303, 304
 uniones/ 72, 195, 237, 238
 uracilo/ 126, 199
 urato/ 237

urea/ 2, 113, 125, 126, 128, 129, 173, 175, 176, 178, 180, 235, 239, 242

uridil transferasa/ 43, 56, 57

UTP/ 43

V

valina/ 119, 123, 174, 175, 178

vanadio/ 215, 238, 241

velocidad/ 12, 31, 58, 96, 99, 135, 137, 138, 142, 152, 161, 209, 210, 222, 226, 229, 235, 236, 243, 244, 272, 292, 298

vesícula/ 94, 97, 225

vía/ IX, XXIII, 1, 2, 3, 8, 24, 27, 29, 30, 37, 42, 47, 48, 50, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 74, 75, 78, 81, 82, 86, 89, 90, 91, 92, 95, 97, 99, 102, 103, 104, 118, 123, 126, 136, 138, 139, 146, 147, 151, 154, 162, 164, 165, 171, 174, 187, 188, 190, 195, 196, 197, 198, 200, 202, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 217, 218, 219, 222, 224, 229, 234, 235, 237, 238, 239, 240, 243, 260, 296, 300, 301

vitamina

A/ 25, 194, 195, 205, 206, 207, 208, 209, 212, 213, 214, 219, 256, 258, 259, 260, 275, 285, 289, 290, 291, 299, 302, 303, 305, 306

B₁/ 186, 194, 195, 261, 293

B₂/ 194, 196, 291

B₆/ 103, 120, 194, 195, 198, 218, 291, 293

B₁₂/ 103, 194, 195, 200, 201, 202, 203, 213, 214, 241, 296, 306

C/ 25, 99, 194, 195, 203, 204, 213, 214, 227, 258, 261, 291, 294, 295, 296, 306

D/ 194, 209, 210, 211, 214, 216, 217, 218, 294, 297, 299, 300, 302, 303

D₃/ 99, 101, 210, 211, 214

E/ 19, 20, 25, 180, 194, 195, 211, 212, 214, 232, 256, 258, 261, 275, 291, 296, 297, 300, 306

K/ 194, 195, 212, 213, 214, 254, 256, 299

VLDL/ 72, 73, 74, 75, 77, 82, 85, 90, 92, 97, 105, 109, 159, 161, 187, 189, 208, 212, 213

X

xantina/ 21, 212, 236, 299

Y

yodo/ 215, 227, 228, 241, 260, 285, 290, 291, 300, 302, 306

Z

zimógeno/ 69

Metabolismo
de carbohidratos complejos

Metabolismo
de cofactores y vitaminas

Cardellá • Hernández • Pita

Metabolismo • Nutrición

Este libro es de gran importancia para los futuros profesionales de la salud. Está diseñado según el nuevo plan de estudio para profundizar en los contenidos sobre metabolismo celular y tisular y las bases moleculares de la nutrición humana.

El metabolismo es el intercambio de sustancias, energía e información con el medio circundante. Es la esencia de la vida y concluye con la muerte. Numerosas vías metabólicas se interrelacionan formando una red de reacciones que vinculan los glúcidos, los lípidos, los aminoácidos, los nucleótidos y otros, en los procesos de consumo y liberación de energía. Las adaptaciones del organismo ante las variadas condiciones ambientales a las que está sometido se realizan por precisos y eficientes mecanismos de control, basados en la capacidad de las enzimas de ser reguladas por diversos y complejos procesos donde intervienen diferentes hormonas en muchos de ellos. Las rutas metabólicas de proteínas, glúcidos, lípidos y otros compuestos biológicos determinan las funciones que constituyen las bases moleculares de la nutrición humana.

Sus autores son especialistas consagrados que han dedicado su vida a la investigación y a la docencia. Tienen varios títulos publicados especialmente elaborados para los planes de estudio de la carrera de Medicina, entre otras publicaciones.



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS
www.ecimed.sld.cu

ISBN 978-959-313-530-6



9 789593 135306