

PARTICIPACION HORMONAL EN EL METABOLISMO ENERGETICO

Por los Ilmos. Académicos de la A.C.V.A.O.

G. FERRANDO

Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile

J. BOZA

Estación Experimental del Zaidín del CSIC en Granada

Los alimentos ingeridos por las diversas especies animales tienen, como destino final la generación de unidades nutritivas o energéticas básicas, las que serán utilizadas por las células con dos objetivos fundamentales: a) mantener la condición orgánica normal y las funciones productivas; y b) incorporará los excedentes en los respectivos depósitos orgánicos grasos o de glucógeno.

La utilización de los principios nutritivos básicos será diferente según la especie animal que se trate o bien la situación fisiológica productiva en que se encuentra el animal.

En la primera situación el control hormonal sobre la actividad metabólica está referido a la regulación de tipo homeostática, con un balance de las necesidades orgánicas minuto a minuto, caso típico de ello lo constituye el aumento de insulina que se produce luego de una ingesta, en particular en el caso de los no rumiantes, con el propósito de reducir los niveles de glucosa que se han elevado.

En la segunda situación, a diferencia de la anterior, las acciones son más lentas y prolongadas en el tiempo y se refieren más bien a una orientación del metabolismo y por ende de la energía en función de algún proceso que debe llevarse a cabo, superimpuesto a la funcionalidad orgánica. Caso típico de estas situaciones son los fenómenos como el crecimiento, la gestación, la lactación. A este efecto distribuidor de la energía se le conoce con el nombre de homeorresis, del vocablo griego que significa "flujo uniforme", o bien teleorresis o "flujo dirigido".

En el desarrollo de toda especie animal se distinguen claramente dos períodos de desarrollo en su vida, caracterizado el primero de ellos por la mayor dedicación de nutrientes y/o energía a la síntesis de proteína y el segundo a la síntesis de tejido adiposo. Luego en la vida adulta las alternativas de utilización de la energía se distribuyen entre el mantenimiento de alguna función productiva (reproducción, lactación, producción de pelos, lana, carne, etc...), y la síntesis de tejido. Las distintas especies animales presentan diversas habilidades para efectuar esta distribución.

Tanto en una como en otra etapa se ha demostrado el efecto regulador de las hormonas sobre el metabolismo, favoreciendo algunas de las facetas metabólicas sobre otras.

La relación o el balance exacto entre niveles hormonales en plasma y sus efectos metabólicos son y han sido difíciles de precisar hasta el momento, aunque como se precisará más adelante existen algunas claras evidencias al respecto.

Participación específica de algunas hormonas en la regulación metabólica

Una de las hormonas más tempranamente involucrada en la regulación metabólica es sin duda la hormona del crecimiento (GH), proveniente del lóbulo anterior de la hipófisis.

En relación a los efectos de esta hormona sobre el tejido adiposo se han descrito los siguientes. En un primer momento el síntoma primordial se refiere a una disminución del nivel de los ácidos grasos libres plasmáticos, efecto que se mantiene durante unos 20 minutos a un máximo de 1 hora, para posteriormente originar un aumento de la lipemia. Específicamente en el caso de los rumiantes sólo se observa el segundo de los efectos.

Estos efectos son debidos a la acción movilizadora de las grasas que presentan esta hormona y que se origina fundamentalmente a través de una desensibilización de las células grasas al efecto lipogénico de la insulina, en particular al inhibir la incorporación de glucosa a estas células, una de las acciones claves de la insulina en su actividad reguladora de la glucemia.

Por otra parte se ha descrito un efecto lipolítico debido a una acción inhibitoria sobre la actividad fosfodiesterásica, lo que se traduce en una mayor esterificación de los ácidos grasos libres en la célula adiposa, quedando estos libres para abandonar dichas células.

Otro efecto metabólico de la hormona del crecimiento se manifiesta en su acción sobre la glucosa. En términos generales se demuestra que en algunas especies más que en otras la GH tiene un efecto hiperglicemiante, generado fundamentalmente por un menor transporte de glucosa al interior de las células, especialmente a nivel muscular y sobre todo en tejido graso.

El mecanismo parece radicar en un efecto a nivel de membrana, ya sea por una alteración del receptor a insulina, hormona que acelera el transporte de este metabolito o bien por una alteración en el flujo de iones, específicamente Ca^{++} o K^+ que juegan un papel importante en los mecanismos activos de ingreso de glucosa al intracelular.

En relación a las acciones sobre el metabolismo proteico, la GH afecta en forma positiva tanto el transporte de aminoácidos al interior de la célula, así como la síntesis protéica, estos efectos son particularmente notorios a nivel de la célula muscular y se traducen en además de los aspectos mencionados en un aumento de ARN polimerasas, actividad ribosomal y contenido de ARN.

El efecto básico y final de la GH ha sido descrito como de protección de las estructuras protéicas y su acción metabólica, a este respecto, es aún más manifiesta en estados de inanición o de ayuno prolongado, así como en aquellos derivados de situaciones estresantes, especialmente en caso de dolor y ejercicio.

Los efectos metabólicos de la GH se confunden con aquellos propios de una serie de polipéptidos circulantes en sangre y que hoy se conocen con los nombres de somatomedinas o factores de crecimiento insulino-simil, originados en diversos tejidos, pero en especial en el hígado. En ellos se ha descrito que sus acciones metabólicas son similares a las de GH, suponiéndose que son finalmente los verdaderos agentes ejecutores de los

efectos de la hormona, aunque existen observaciones que señalan la presencia celular de receptores tanto para hormona de crecimiento, como para somatomedinas. La diferencia más importante encontrada entre estos elementos radica en que los últimos están presentes en sangre en forma permanente, aunque ligados a proteínas, estado al que son inactivos, a diferencia de la GH que es liberada en forma pulsátil y episódica, como sucede con la mayor parte de las hormonas.

Los efectos metabólicos de estos factores son similares a aquellos propios de la insulina o sea aumento de la incorporación de glucosa al tejido graso, de la síntesis de lípidos y de glucógeno.

Además estas sustancias, que posiblemente serán consideradas como hormonas en un futuro cercano, ejercen los efectos típicos metabólicos de la GH, como ser estimulación del depósito de cartilago en los huesos, estimulación de la duplicación del ADN y la replicación celular de los fibroblastos. A ello habría que agregar el aumento en el depósito de proteína, como ha sido demostrado indirectamente al establecer correlaciones positivas entre los niveles de somatomedinas sanguíneas y la ganancia de peso en especies como la bovina y ovina.

Finalmente y en relación a la posibilidad que estas sustancias pudieran representar un papel balanceador en los efectos metabólicos de diversas hormonas se ha demostrado que además de la GH una serie de otras hormonas ejercen un efecto regulador sobre ellas, entre otras: insulina, lactógeno placentario, estrógenos y andrógenos.

Insulina - Glucagon

Este conjunto de hormonas de origen pancreático, específicamente insulina en las células beta y glucagon en las células alfa de los islotes de Langherhans, presentan una activa función en la regulación metabólica.

Desde un punto de vista funcional, hoy día se acepta que para entender sus funciones ellas deben ser consideradas como un complejo hormonal, más que como dos hormonas por separado y así las diversas situaciones orgánicas representan adaptaciones en el complejo que se caracterizan por una variación en la relación insulina-glucagon.

En todo caso y para una mejor comprensión de los efectos de ellas sobre el metabolismo, estos serán presentados por separado.

Los efectos de la insulina se refieren principalmente a la regulación de la glucosa sanguínea, orientándose a rebajar los estados de hiperglucemia. Con este propósito su principal actividad está referida al aceleramiento de la velocidad de incorporación de glucosa a los tejidos y en particular al hepático, muscular y graso. A nivel hepático y muscular induce un aumento de los depósitos de glucógeno (glucogénesis), a través de la disminución del AMP cíclico, por activación de las fosfodiesterasas; este último efecto intermediado por el aumento de la incorporación de Ca^{++} a la célula, situación que junto con el aumento del flujo de K^+ a la célula es utilizada también para lograr la mayor incorporación de glucosa al intracelular.

En el territorio graso se han detectado dos efectos metabólicos de la insulina: uno lipogénico y otro antilipolítico.

En el primer caso la insulina presenta una doble actividad, por una parte aumenta la funcionalidad de la lipasa lipoprotéica de la membrana de los adipocitos, permitiendo la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de baja

densidad, permitiendo su incorporación a la célula adiposa. Por otra parte la insulina activa la síntesis de "novo" de los ácidos grasos y de los triglicéridos a partir de la estimulación de una serie de enzimas como: fosfofructoquinasa, piruvatoquinasa, piruvato dehidrogenasa, entre otras, aumentando la metabolización de la glucosa y su transformación a través del ciclo de Krebs en grasa.

Respecto del efecto antilipolítico él está mediado por una disminución en la tasa intracelular del AMP cíclico, interfiriendo además en la actividad de la lipasa hormono sensible, entre otros efectos.

Como puede observarse los efectos de esta hormona en el territorio graso difieren y se contraponen notoriamente respecto de aquellos descritos para la hormona del crecimiento.

En el metabolismo protéico el efecto más notorio de la insulina es el de estimular el anabolismo en tejidos, exceptuando el territorio muscular estriado. En varios sectores musculares, como músculo cardíaco y diafragmático entre otros, se ha demostrado un efecto sinérgico entre esta hormona y la GH.

En general el efecto anabólico protéico de la insulina se observa con mayor intensidad en aquellas zonas musculares donde abundan las fibras musculares de contracción rápida, como es el caso del gastronemio.

La concentración de insulina necesaria para inducir anabolismo protéico es inferior a aquella necesaria para provocar cambios en el nivel de la glucosa.

Otro mecanismo a través del cual la insulina induce anabolismo protéico se refiere a la mayor captación de alanina y otros componentes aminoacídicos, de modo que al disminuir su disponibilidad se evita su utilización en las síntesis de glucosa, por la vía de la gluconeogénesis, fenómeno éste controlado por otras hormonas que se detallarán más adelante.

La reciente observación que la insulina y su receptor pueden ingresar al interior de la célula, por endocitosis, alcanzando así las estructuras celulares incluyendo el núcleo, aumenta enormemente la potencialidad de sus acciones.

Los efectos del glucagon, la otra hormona pancreática, son antagónicos a aquellos de la insulina. Específicamente esta es una hormona hiperglucemiante, cuyos efectos son: glucogenolíticos, especialmente a nivel hepático, territorio donde además estimula la gluconeogénesis en combinación con los glucocorticoides.

En el territorio graso su influencia, aunque contradictoria, parece ser más bien favorecedora de la lipólisis que antilipogénica, por activación de la lipasa hormonosensible, vía aumento del AMP cíclico, este efecto es similar al logrado por la adrenalina sobre el mismo tejido.

De la forma antes mencionada el glucagon induce un cambio en la utilización de metabolitos para generar energía, disminuyendo el empleo de la glucosa y favoreciendo la utilización de ácidos grasos.

En el metabolismo protéico la influencia del glucagon es indirecta, puesto que al favorecer la gluconeogénesis promueve en particular la utilización de aminoácidos, como la alanina, en la síntesis de glucosa más que en la síntesis protéica.

En general los efectos del glucagon son más bien transitorios y rápidos por lo que se deduce que ellos pueden ser incluidos más bien en el grupo de los llamados efectos homeostáticos de las hormonas, que en aquellos homeorréticos, a diferencia de lo que ocurre con la insulina.

Glucocorticoides

Este conjunto de hormonas esteroidales, que producidas por la zona fascicular o intermedia de la corteza de las glándulas adrenales, ejercen un marcado efecto metabólico orgánico.

En líneas generales se les puede definir como de efectos hiperglucemiantes y catabólicos por excelencia, contrastando su acción en forma notoria con la insulina y asemejándose más bien al glucagon.

Uno de sus efectos más característicos, a nivel metabólico, se refiere a sus acciones sobre la glucosa. El efecto hiperglucemiante de estas hormonas está dado fundamentalmente por la disminución de la incorporación de glucosa a los tejidos tales como: músculo, piel, tejido adiposo y tejido linfóide. A lo anterior se une la activación de los sistemas enzimáticos hepáticos relacionados con la glucogénesis.

La acción gluconeogénica de estas hormonas es la que más clásicamente caracteriza a éstas, incluso como se señalara anteriormente otras hormonas como el glucagon que también presentan dicho efecto, requieren de la presencia de los glucocorticoides para manifestarlo.

El efecto hiperglucemiante gluconeogénico de estas hormonas está en estrecha relación con sus otras acciones metabólicas claves, de carácter catabólico, tanto a nivel protéico, como graso.

En relación al efecto sobre proteínas los glucocorticoides se caracterizan por reducir notoriamente la síntesis de proteína muscular, a través de la disminución de la síntesis de ADN, como también del ARN.

El efecto señalado anteriormente es sumamente rápido en su presentación y al que se suma un aumento en la degradación protéica, aunque la naturaleza de él permanece oscura y aún más se postula que más que un efecto propio de los glucocorticoides este se debería a una inhibición de ellos sobre otras hormonas. En contraposición con lo anterior se ha demostrado que los glucocorticoides son capaces de activar, a nivel hepático, una enzima la tirosina transferasa, una de las involucradas activamente en los procesos de desaminación y que es notoriamente inhibida por los promotores del crecimiento artificiales, como el acetato de trembolona y el zeranol.

Finalmente es necesario señalar que diversas experiencias demuestran que si bien la inyección de glucocorticoides aumenta la degradación protéica y que ésta se mantiene elevada por un lapso de 3 a 5 días, no es menos cierto que luego dicha actividad vuelve a su ritmo normal, porque se concluye que este efecto es más bien pasajero siendo de carácter permanente aquel de disminuir la síntesis protéica.

Este diferente efecto bifásico se correlaciona perfectamente con la condición fisiológica de respuesta a los fenómenos estresantes que caracteriza a estas hormonas.

El efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo graso es también de neto carácter catabólico. La lipólisis originada por activación de la lipasa hormonosensible, presente en los adipocitos, se traduce en un aumento de los ácidos grasos libres y glicerol circulantes los que son incorporados a nivel hepático al sistema gluconeogénico, al igual que ocurre con los aminoácidos.

A su vez la captación de glucosa por parte del tejido graso se ve disminuida, evitando el depósito de grasas y por otra parte, gracias a la inhibición de la lipasa lipoprotéica y de los ácidos grasos sintetasa, estas hormonas ejercen un marcado efecto antilipogénico.

A este conjunto de efectos propios de los glucocorticoides se les considera estrechamente relacionados con la condición de resistencia a la insulina que caracteriza a los primeros.

Hormonas tiroideas

De los diversos compuestos yodados que abandonan la glándula tiroidea, triyodotironina y tetrayodotironina, son los que presentan una mayor influencia a nivel metabólico.

El principal efecto metabólico de los compuestos tiroideos está relacionado con un aumento de los fenómenos oxidativos a nivel celular, lo que se traduce en una mayor actividad mitocondrial y a nivel general del organismo en un aumento del consumo de oxígeno y de la calorificación.

La mayor actividad oxidativa está generalmente asociada a una mayor utilización de la glucosa a nivel celular, por lo que el efecto global respecto del metabolismo de los carbohidratos es el de inducir un estado de hipoglucemia.

En el metabolismo protéico la principal característica se refiere al aumento en la síntesis de proteína a nivel muscular, aunque se ha demostrado también que el catabolismo protéico puede ser estimulado por las hormonas tiroideas. En definitiva éste último efecto es de menor cuantía, lo que en la suma total hace más notorio los efectos anabólicos.

Respecto del mecanismo de acción de las hormonas tiroideas en el metabolismo protéico no existe pleno acuerdo, así se han descrito efectos nucleares como los responsables, específicamente de la formación de una serie de secuencias de ARN mensajero. No se descarta por otra parte las posibles acciones sobre enzimas ubicadas a nivel del citosol, aunque éstas podrían estar más bien relacionadas con un efecto de tipo permisivo de la acción de otras hormonas más que con un efecto propio o directo.

En el metabolismo graso el efecto primordial es inducir una lipólisis aumentada, en este sentido se ha demostrado que uno de sus principales efectos se refiere a facilitar o potenciar, a nivel de la membrana del adipocito, las acciones de glucagon y de adrenalina dos potentes agentes lipolíticos. Se evidencia así, una vez más, los efectos facilitadores de las acciones de otras hormonas que caracteriza a los compuestos tiroideos.

Catecolaminas

Estas sustancias, intermediarias de las conexiones neuronales del sistema simpático, son también producidas a nivel de la médula de las glándulas adrenales, la que desde un punto de vista funcional actúa como una sinapsis postganglionar.

Los gránulos de secreción de las células cromafines, componentes de la médula adrenal, son descargados desde el citoplasma celular al torrente circulatorio y con ello el efecto de estas catecolaminas, en especial la adrenalina, no sólo se referirá a las acciones locales en las terminaciones nerviosas, sino que tendrán características sistémicas y entre otras de tipo metabólico.

El efecto metabólico más característico se refiere a una acción hipergluceante generada fundamentalmente por la vía glucogénica, tanto a nivel hepático como

muscular. En ello se diferencia notoriamente del glucagon, otra hormona hipergluce-
mante, que sólo tiene efectos a nivel hepático.

El aumento en la disponibilidad de glucosa, generado por la adrenalina, se ve reforzado por una segunda acción de ésta relacionada con la reutilización del ácido láctico, proveniente de la glucogenólisis muscular, por la vía de la gluconeogénesis hepática, de allí que la adrenalina por una parte inhiba las acciones de la insulina y por otra favorezca la del glucagon.

Otro efecto notorio de la adrenalina, relacionado con el aumento de la disponibilidad de nutrientes que constituye su acción metabólica fundamental, se refiere a la inducción de lipólisis, que se traduce en un aumento de la circulación de ácidos grasos libres.

Las acciones de la adrenalina sobre el adipocito son diversas y complejas dependiendo del tipo de receptor de membrana presente o que sea estimulado. Así los receptores B_1 adrenérgicos se caracterizan por favorecer la lipólisis, mientras que los B_2 presentan un marcado efecto antilipolítico, al inhibir específicamente la actividad del adenilato ciclasa.

En todo caso los efectos metabólicos de las catecolaminas y de la adrenalina en particular, son transitorios y sólo en respuesta a los fenómenos estresantes que afectan al organismo.

Esteroides anabólicos

Se incluyen en este grupo a las hormonas provenientes tanto de ovarios, como de testículo, las que preferentemente actúan sobre el metabolismo graso y protéico.

Sobre el metabolismo graso los progestágenos tienen como efecto más notorio el originar, a nivel de los tejidos grasos periféricos y muscular, una resistencia a la acción de la insulina y por ende una menor captación de glucosa y de fosforilación de la misma en dichos tejidos grasos, a lo que se agrega una acción moduladora en la captación de ácidos grasos libres por un efecto sobre la lipasa lipoprotéica. Es necesario hacer notar que a nivel del tejido graso de depósito se produce un efecto inverso con un aumento en la incorporación de ácidos grasos.

En el caso de los estrógenos su acción sobre las grasas se refiere más bien a una distribución del tejido graso, puesto que sobre los depósitos grasos paramediales disminuye la actividad de la lipasa lipoprotéica, pero aumenta la actividad de ésta a nivel del tejido muscular. A su vez en el hígado estimulan la incorporación de glucosa en la forma de tejido graso, actuando en sinergia con la insulina.

Los andrógenos por su parte inducen no sólo una movilización del tejido graso de depósito, sino que también disminuyen la síntesis de "novo".

En relación al metabolismo protéico, el más activo anabólico son los andrógenos, los que a nivel celular, especialmente a la zona muscular, aumentan la síntesis de ARN en sus diversas formas y pasos de transcripción celular.

Estrógenos y progestágenos a ese respecto ofrecen una actividad anabólica, pero de mucha menor intensidad.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

- BAUMAN, D.E. y B. CURRIE, 1980: Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanism involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 63: 1514.
- BAUMAN, D.E., S.N. McCUTCHEON, W.D. STEINHOOR, P.J. EPPARD y S.J. SECHEN, 1985: Sources of variation and prospects for improvement of productive efficiency in the dairy cow: A review. *J. Anim. Sci.* 60: 583.
- FROECH, E.R., CH. SMID, J. SCHWANDER y J. ZAPE, 1985: Actions of insuline like growth factors. *Ann. Rev. Physiol.* 47: 443.
- GREESNET, PH. y Y. DEMARNE, 1987: La regulation de la lipogenese et de la lypolyse chez le mammiferes. INRA. Paris, 151 pp.
- ISAKSSON, O.G.P., S. EDEN y J.O. JAUSSON, 1985: Mode of action of pituitary growth hormone on target cells. *Ann. Rev. Physiol.* 47: 483.
- RAISZ, L.G. y B.E. KREAM, 1981: Hormonal control of skeletal growth. *Ann. Rev. Physiol.* 43: 225.
- SHARPE, P.M., N.B. HAYNES y P.J. BUTTERY, 1986: Glucocorticoids status and growth. En *Control and manipulation of animal growth*. P.B. Buttery, N.B. Haynes y D.B. Lindsay Ed. Butterworths. London, 207 pp.
- TRENKLE, A. y D.N. MARPLE, 1983: Growth and development of meat animals. *J. Anim. Sci.* 57: 273.
- VERNON, R.G. y M. PEAKER, 1983: The regulation of nutrient utilization. Basic principles and mechanism. En *Nutritional physiology of farm animals*. J.A.F. Rook y P.C. Thomas Ed. Longman Inc. New York: 41.
- WEEKES, T.E.C., 1986: Insulin and growth. En *Control and manipulation of animal growth*. P.J. Buttery, N.B. Haynes y D.B. Lindsay Ed. Butterworths. London: 187.
- YOUNG, V.R., 1980: Hormonal control of protein metabolism with particular reference to body protein gain. En *protein deposition in animal*. P.J. Buttery y D.B. Lindsay Ed. Butterworths. London: 167.

RESUMEN DE LOS EFECTOS METABOLICOS DE ALGUNAS HORMONAS

HORMONA	ESTIMULO	INHIBIDOR	T. ADIPOSO	T. MUSCULAR	HIGADO
Insulina	Hiperglucemia (aminoácidos) AGL	Adrenalina	Captación TG ↑ Glucosa → TG ↑ Liberación AGL ↓	Sínt. Proteína ↑ Capt. Glucosa ↑ Sínt. Glucógeno ↑	Sínt. glucógeno ↑ Lib. glucosa ↓ Sínt. CC. ↓
Glucón	Hipoglucemia Estres	AGL Hiperglucemia Insulina	Liberación AGL ↑	Sínt. Proteína ↓	Glucogenolisis ↑ Gluconeogenesis ↑ Catabolismo AA ↑ Síntesis CC ↑
Adrenalina	Hipoglucemia Estres		Liberación AGL ↑ Capt. Glucosa ↑	Utilización AGL ↑ Glucogenolisis ↑ Capt. Glucosa ↓	Glucogenolisis ↑ Gluconeogénesis ↑ Síntesis CC ↑
H. Crecimiento	Hipoglucemia Estres	Hiperglucemia Hormonal	Liberación AGL ↑ Capt. Glucosa ↓ Síntesis AGL ↓	Sínt. Proteína ↑ Capt. Glucosa ↓	Sínt. Glucógeno ↑ Lib. Glucosa ↑
Cortisol	Hipoglucemia Estres	Hormonal	Liberación AGL ↑	Sínt. Proteína ↓ Capt. Glucosa ↓ Liberación AA ↑	AA → Glucosa ↑ Gluconeogénesis ↑ Lib. Glucosa ↑
Tiroxina	Hiperglucemia Estres/Frío	Calor Hormonal	Liberación AGL ↑	Sínt. Proteína ↑ (Cat. Prteico) ↑	Glucogenolisis ↑
Estrógenos	Hormonal	Hormonal	Síntesis AGL ↓	Captación AGL ↑ Sínt. Proteína ↓	Síntesis TG ↑
Progestágenos	Hormonal	Hormonal	Síntesis AGL ↑	Captación AGL ↓	Síntesis TG ↓
Andrógenos	Hormonal	Hormonal	Síntesis AGL ↓	Sínt. Proteína ↑	Sínt. Proteína ↑

