

# RESUMEN PARA LA PRENSA.

## LECCION CONMEMORATIVA JIMENEZ DIAZ 1971

La conferencia del Premio Nobel Prof. ~~Wm~~ H.A. Krebs versó sobre las relaciones recíprocas entre los metabolismos de los Hidratos de Carbono, Grasas y Cuerpos Cetónicos. Comenzó la disertación con una rápida ojeada retrospectiva hacia el pasado siglo en que se inició el interés en esta cuestión a partir del descubrimiento de la acumulación de cuerpos cetónicos, especialmente acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato, que se observó en la diabetes, seguida de la identificación de su procedencia, primordialmente ácidos grasos, además de algunos aminoácidos. La hipótesis de la  $\beta$ -oxidación, enunciada por Knoop en 1905, abre el siglo actual, ofreciendo una explicación aparentemente lógica para la idea de que los cuerpos cetónicos eran realmente intermediarios en la degradación metabólica normal de los ácidos grasos, hipótesis que dió lugar, para explicar a su vez la acumulación vista en la diabetes, a la célebre teoría acuñada en la conocida frase de Rosenfeld de que "las grasas se queman en el horno de los hidratos de carbono" y otras similares, que hoy sabemos que, con la excepción de los principios mismos de la  $\beta$ -oxidación, no son correctas.

Efectivamente, como ha demostrado Lynen en 1951, esta  $\beta$ -oxidación no conduce en realidad a la formación de cuerpos cetónicos lo que quiere decir que éstos no están "dentro" del camino de la degradación de los ácidos grasos. Dada la importancia y continua intervención de un cuerpo esencial en el metabolismo, el Coenzima A(CoA), los ácidos grasos, que se degradan íntimamente ligados a éste, dan finalmente lugar, no a cuerpos cetónicos sino a acetato activo (acetil-CoA), a partir del cual y por una serie de mecanismos enzimáticos especiales que no tienen nada que ver con la degradación misma de los ácidos grasos, se sintetizan aquellos por un proceso activo. Esto, naturalmente ha hecho pensar que deben tener alguna especial función fisiológica que cumplir y a su esclarecimiento han contribuido muy esencialmente los trabajos del grupo de Oxford que dirige el Prof. Krebs.

Ya desde 1920 se pudo ver que los cuerpos cetónicos no constituían en realidad un producto de desecho, ya que podían ser utilizados como combustible metabólico por una serie de tejidos, especialmente músculo; pero este hecho recibió poca atención hasta los primeros años de la década de los 60 en que se constató el importante hallazgo de que el propio músculo cardíaco, aun disponiendo de otras fuentes

energéticas, podía obtener la mayor parte de su energía de la combustión de cuerpos cetónicos y que la corteza renal y el cerebro, principalmente, también se comportaban de modo parecido. La utilización de los cuerpos cetónicos como combustible depende de dos factores: primero, de la presencia en los tejidos de los enzimas necesarios para metabolizarlos - esencialmente 3-hidroxibutirato-dehidrogenasa, acetoacetyl-CoA-transferasa y acetoacetyl-CoA-tiolasa - y segundo, de la concentración de los cuerpos cetónicos mismos en la sangre y sobre todo en los tejidos. Normalmente estas concentraciones son bajas en el sujeto bien alimentado pero aumentan más de diez veces en la inanición, de tal modo que durante el ayuno pueden contribuir de modo esencial al consumo energético de algunos tejidos.

El porqué los ácidos grasos se utilizan en parte directamente por diversos tejidos y en parte después de su conversión a cuerpos cetónicos no está todavía aclarado, pero pudiera ser que se relacione con la menor toxicidad de estos, que así pueden alcanzar concentraciones mucho más elevadas en caso de necesidad. La función del hígado es esencial a este respecto ya que es el órgano que se encarga de esta conversión, especie de "predigestión" de los ácidos grasos - al igual que lo hace con la glucosa, a partir del glucógeno o de la gluopneogénesis - cumpliendo así su misión de regular el suministro de materiales energéticos a los tejidos.

Como, por otro lado, la composición enzimática de estos tejidos, en relación con el metabolismo de los cuerpos cetónicos, es relativamente constante y explica bien las diferencias relativas de utilización en los diversos órganos, pero no cambia habitualmente en ningún momento fisiológico o patológico - incluida la desnutrición y la diabetes - (a excepción de la rata lactante que deriva la mayor parte de su energía de la elevada concentración de grasa en la leche materna y posee un nivel muy alto, con relación a la rata adulta, de estos enzimas), el factor concentración se convierte pues en el factor de control inmediato. Esta concentración y la cetogénesis hepática dependen de la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, que, a su vez, proceden de su liberación en el tejido adiposo, por hidrólisis de la grasa neutra, que está determinada por la acción de dos hormonas, glucagón y adrenalina, y cuya cuantía es inversamente proporcional a la concentración de glucosa - que incluso en el ayuno se mantiene temporalmente - ascendiendo en cuanto esta desciende por debajo de ciertos límites. En definitiva pues, la regulación del aporte

de material energético y su naturaleza en un momento dado dependen de un sistema hormonal y a la postre reside en el tejido adiposo.

Finalmente el Prof. Krebs se refirió brevemente a los últimos estudios de su grupo relacionados con la homeostasis calórica durante el ejercicio muscular, en la que también los cuerpos cetónicos juegan un importante papel energético, muy relacionado con el grado de entrenamiento.