



ORIENTACIÓN MIR

Tema fundamental para la comprensión de la asignatura, con mayor peso en los últimos MIR. Hay que prestar especial atención a la fisiología de la prolactina, la vitamina D y el metabolismo lipídico. También a la fisiología del ayuno y estados postabsortivos de distintos macronutrientes. Se recomienda repasar de forma detallada la fisiología de cada glándula antes de iniciar el estudio de su patología.

1.1. Introducción

Existen tres tipos fundamentales de hormonas (Tabla 1):

- **Aminas.** Derivadas de aminoácidos. Las **hormonas tiroideas** (derivadas de la tirosina) circulan por el plasma unidas a globulinas específicas sintetizadas por el hígado y a la albúmina e interaccionan con receptores localizados en el núcleo de las células. La **dopamina y las catecolaminas suprarrenales** (adrenalina y noradrenalina) circulan por el plasma libremente, al ser hidrosolubles, e interaccionan con receptores localizados en la membrana de las células.
- **Proteínas y péptidos.** Neuropeptidos pequeños que liberan el hipotálamo y la neurohipófisis (CRH, TRH, GnRH o LHRH, GHRH, somatostatina, dopamina, vasopresina y oxitocina) y grandes proteínas (LH, FSH, GH, PTH, insulina, glucagón, entre otras). Se liberan por exocitosis, circulan por el plasma libremente (existen excepciones como la IGF-1) e interaccionan con receptores de la membrana celular.
- **Esteroides.** Hormonas suprarrenales, hormonas sexuales y metabolitos activos de la vitamina D. El precursor común es el colesterol. Su secreción se produce por difusión a través de la membrana y no por exocitosis, circulan por el plasma unidas a proteínas específicas y a la albúmina, e interaccionan con receptores localizados en el citoplasma celular.

Receptores hormonales

- **Receptores hormonales de membrana.** Se pueden clasificar en (Figura 1):
 - **Receptores de siete dominios transmembrana. Unidos a las proteínas G.** Mutaciones en el gen que codifica la proteína G, dan lugar a diversas manifestaciones endocrinas entre las que destaca el **pseudohipoparatiroidismo** IA por resistencia a la acción de la PTH.
 - **Receptores tirosinacinas.** Unidos a una tirosinacinas que posteriormente interactúa con otros factores intracelulares como las MAPK. Papel destacado en el **crecimiento y la diferenciación**.
 - **Receptores de citocinas.** Son análogos a los anteriores, pero **aumentan la actividad de las** cinasas tipo Janus (**JAK**), que posteriormente fosforilan señales de transducción y activadores de la transcripción (STAT).
 - **Receptores serinacinas** (hormona antimülleriana, activina, TGF- β). Formados por dos subunidades que actúan a través de proteínas denominadas *smads*. Implicadas principalmente en **funciones autocrinas y paracrin**.
 - **Receptores unidos a guanilciclase (PAN).** Aumentan la actividad de la **óxido nítrico sintetasa**.

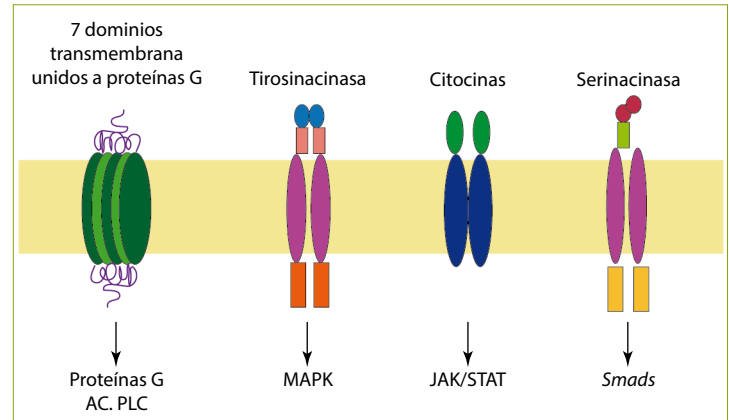


Figura 1. Receptores hormonales de membrana. Se muestran los diferentes subtipos con las vías de transactivación

- **Receptores hormonales citosólicos.** Una vez formado el complejo hormona-receptor, éste se dirige al núcleo para actuar sobre la expresión génica. Estos receptores **contienen un área de unión al ligando y otra para unión al ADN** (Figura 2).

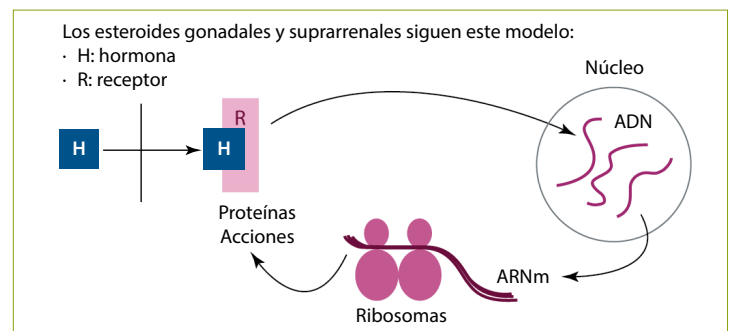


Figura 2. Receptores hormonales citosólicos

- **Receptores hormonales nucleares.** Para las hormonas tiroideas (éstas también poseen receptores mitocondriales). Estos receptores **poseen una zona a la que se une el ligando y otra mediante la que se unen al ADN** en una zona específica del mismo denominada **elemento de respuesta tiroidea (TRE)**. Dicha unión se estabiliza mediante proteínas auxiliaoras (TRAP) (Figura 3).

Recuerda

Las hormonas esteroideas (suprarrenales, sexuales y metabolitos de la vitamina D) y tiroideas **actúan mediante receptores citosólicos o nucleares**, ya que pueden atravesar la membrana celular. El resto de hormonas (los neuropeptidos pequeños, las grandes proteínas y las catecolaminas) actúan a través de receptores de membrana.

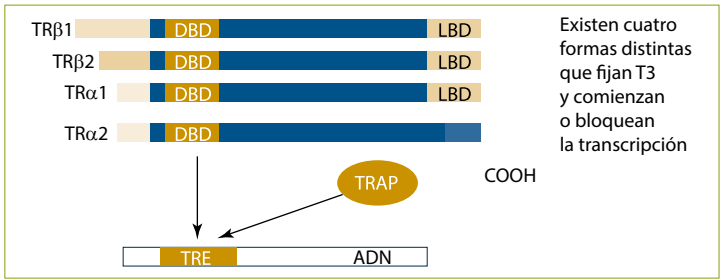


Figura 3. Receptores de hormonas tiroideas

Glándula de secreción	Hormona	Tipo de hormona	Circulación en plasma	Tipo de receptor
Hipotálamo y eminencia media	TRH	Neuropéptidos pequeños	Libres	7 dominios transmembrana
	Somatostatina			
	GnRH			
	CRH			
	GHRH			
	Dopamina	Amina		
Hipófisis anterior	TSH	Glucoproteínas	Libres	7 dominios transmembrana
	LH			
	FSH			
	ACTH			
	Prolactina	Proteína	Libres	Receptores de citocinas
	GH			
Hipófisis posterior	Vasopresina	Neuropéptidos pequeños	Libres	7 dominios transmembrana
	Oxitocina			
Tiroides	T4 y T3	Amina	Unidas a proteínas	Receptor nuclear
	Calcitonina	Péptido	Libres	7 dominios transmembrana
Paratiroides	PTH	Péptido	Libres	7 dominios transmembrana
Corteza adrenal	Cortisol	Esteroides	Unidas a proteínas	Receptor citosólico
	Aldosterona			
Médula adrenal	Adrenalina	Aminas	Libres	7 dominios transmembrana
	Noradrenalina			
Páncreas	Insulina	Proteínas	Libres	Tirosinacinasas
	Glucagón	Proteínas	Libres	7 dominios transmembrana
	Somatostatina	Proteínas	Libres	
Gónadas	Testosterona	Esteroides	Unidas a proteínas	Receptor citosólico
	Estrógenos			
Otras	IGF-1	Proteínas	Unidas a proteínas	Tirosinacinasas

Tabla 1. Tipos de hormonas, transporte y receptor

1.2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Los factores hormonales hipotalámicos actúan ejerciendo un control sobre la secreción hormonal hipofisaria. Esta regulación es estimuladora para todas las hormonas de la adenohipófisis con la excepción de la prolactina, en la que predomina el tono inhibitorio de la dopamina (Tabla 2).

Regulación	Hormona hipotalámica	Hormona hipofisaria
Estimulación	Hormona liberadora de corticotrofina (CRH), 41 aminoácidos, liberada de neuronas paraventriculares, supraópticas, arcuatas y límbicas	Corticotrofina (ACTH), supone el 20% de la hipófisis anterior, procede del gen de la proopiomelanocortina (POMC)
	Hormona liberadora de somatotrofina (GHRH), con dos formas de 40 y 44 aminoácidos	Hormona de crecimiento (GH) representa el 50% de la hipófisis anterior
	Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH o LHRH), 10 aminoácidos, liberada de neuronas preópticas	Hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), 10% de la hipófisis anterior
	Hormona liberadora de tirotrófina (TRH), 3 aminoácidos, liberada del hipotálamo anterior	Tirotrófina (TSH), 5% de la hipófisis anterior
	Factores liberadores de prolactina: serotonina, VIP, estrógenos, acetilcolina, opiáceos...	Prolactina, las células lactotróficas suponen el 10-30% del total
Inhibición	Somatostatina, 14 aminoácidos	Inhibe a GH y TSH
	Dopamina, del núcleo arcuato	El control de la prolactina es inhibitorio de forma predominante

Tabla 2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Hormonas adenohipofisarias

Existen cinco tipos celulares diferentes en la hipófisis anterior que secretan seis hormonas distintas:

- **Somatotróficas.** Secretan **hormona de crecimiento** (GH).
- **Corticotróficas.** Secretan **corticotrofina** (o adrenocorticotrofina, ACTH).
- **Gonadotróficas.** Secretan **hormona luteinizante** (LH) y **hormona foliculoestimulante** (FSH).
- **Lactotróficas.** Producen **prolactina** (PRL).
- **Tirotrólicas.** Producen **tirotrófina** (TSH).

Vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y **oxitocina** se producen por las neuronas del hipotálamo y se almacenan en el lóbulo posterior de la hipófisis (Figura 4).

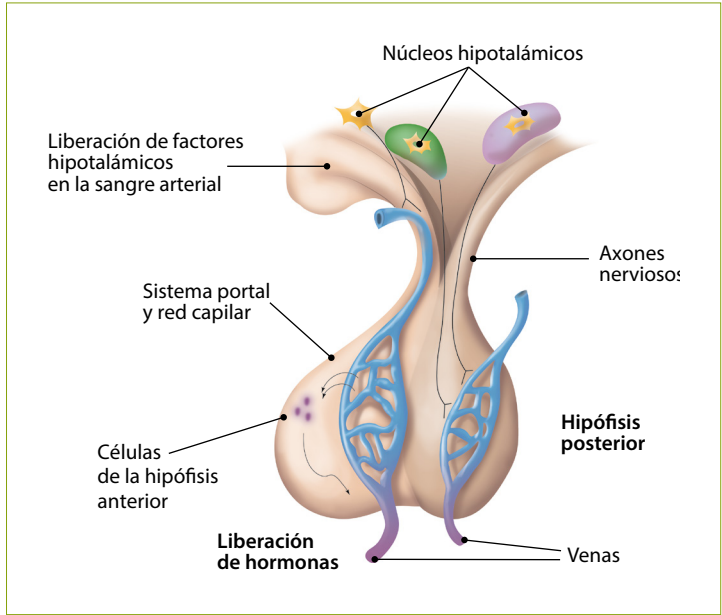


Figura 4. Relaciones entre el hipotálamo y la hipófisis

Recuerda

Aunque se almacenen en la neurohipófisis, la oxitocina y la vasopresina se sintetizan en el hipotálamo.

A. Hormona de crecimiento

La GH se secreta por las células somatotróficas, que representan aproximadamente el 50% de las células de la hipófisis, y muestra una liberación pulsátil característica. Los niveles circulantes son prácticamente indetectables durante gran parte del día y se producen entre 4-8 picos de liberación durante el ejercicio, el sueño de ondas lentas, ante traumatismos, estrés físico o sepsis. Los picos de mayor liberación se producen por la noche, alrededor de 1 hora tras iniciarse el sueño profundo.

La GH es necesaria para el crecimiento lineal normal, actuando conjuntamente con otros factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1), esteroides sexuales, hormonas tiroideas y otros factores paracrinós de crecimiento. La IGF-1 se produce fundamentalmente en el hígado en respuesta al estímulo de la GH y es la mediadora de muchas de las acciones de la GH. Estos IGF van unidos a proteínas de transporte específicas (IGF-BP), que aumentan su vida media y hacen que las concentraciones se mantengan relativamente constantes a lo largo del día, a diferencia de lo que ocurre con la GH. De ellas, la más importante es la IGF-BP3. El nivel máximo de IGF-1 ocurre durante el brote de crecimiento puberal y es responsable de la aceleración del crecimiento en esa etapa de la vida. El crecimiento intrauterino es menos dependiente de GH pero sí depende de IGF (regulada por mecanismos independientes de la GH) e insulina.

La GH posee varios efectos metabólicos: estimula la incorporación de los aminoácidos a las proteínas y aumenta la liberación de los ácidos grasos libres por los adipocitos. Posee un efecto antagonista de la insulina e inhibe la captación de glucosa por los tejidos. En el déficit de GH hay más susceptibilidad a la hipoglucemia inducida por la insulina, y en el exceso de GH, de resistencia insulínica.

La GH está controlada por una regulación hipotalámica dual; su secreción se estimula por la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), que es el efecto predominante, y se inhibe por la somatostatina.

La GH es la primera hormona que se altera cuando existe una lesión estructural del hipotálamo, o bien cuando aparece un panhipopituitarismo secundario a radioterapia o cirugía, dando un déficit de GH (Figura 5).

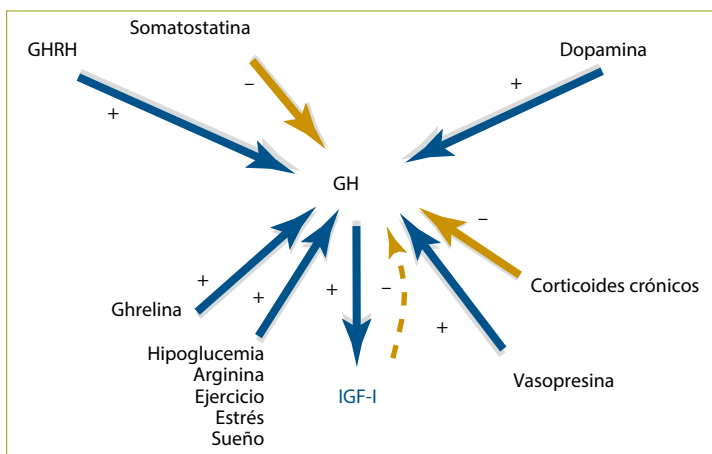


Figura 5. Regulación de la hormona de crecimiento

Recuerda

La GH u hormona de crecimiento realiza muchas de sus acciones a través de IGF-1. Los niveles de IGF-1 se utilizarán en la clínica para descartar exceso de hormona de crecimiento, dado que las concentraciones de IGF-1 son más estables que las de GH, que se secreta de forma pulsátil.

B. Corticotrofina

La ACTH se produce en las células corticotróficas, que constituyen el 20% de las células de la hipófisis anterior. Se sintetiza a partir de una molécula precursora, la proopiomelanocortina (POMC). Controla la liberación de cortisol a partir de la corteza suprarrenal y, aunque también estimula la liberación de aldosterona, esta última se regula básicamente por el sistema renina-angiotensina. Se libera en pulsos con un ritmo circadiano predominante; su concentración máxima es a primera hora de la mañana, y la mínima por la tarde-noche.

La CRH hipotalámica es el regulador principal de la ACTH. La vasopresina también estimula la secreción de ACTH. El estrés, la cirugía, la hipoglucemia y los problemas psíquicos estimulan la liberación de ACTH. El cortisol regula, mediante un sistema de retroalimentación negativa, la liberación de ACTH y CRH.

C. Gonadotrofinas

La LH y la FSH son liberadas por las células gonadotróficas, que constituyen el 10% de la hipófisis anterior. Son glucoproteínas de tamaño similar y comparten una subunidad α común (que también existe en TSH y gonadotrofina coriónica humana o hCG) y poseen una subunidad β característica. Ambas son liberadas de forma pulsátil bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), que también se libera de manera pulsátil.

La respuesta de LH y FSH a GnRH varía a lo largo de la vida. La sensibilidad a GnRH es baja hasta el inicio de la pubertad; antes de la pubertad, la respuesta de FSH es mayor que la de LH. Con el desarrollo puberal aumenta la sensibilidad a GnRH y comienza la secreción pulsátil de LH, inicialmente durante el sueño. Durante la vida fértil las pulsaciones de LH aparecen durante el día, y la respuesta de LH a GnRH es mayor que la de FSH. La síntesis de FSH, a diferencia de la de LH, también está regulada por dos péptidos gonadales, activina e inhibina, que activan e inhiben, respectivamente, la síntesis de FSH. Una secreción continua de GnRH, por el contrario, inhibirá la secreción de gonadotrofinas.

Recuerda

Los pulsos de GnRH son estimuladores para las gonadotrofinas LH y FSH, pero la secreción continua de GnRH o la administración de análogos de liberación lenta inhiben la secreción de gonadotrofinas, lo que tiene un gran interés en el tratamiento de ciertas patologías dependientes de hormonas gonadales como, por ejemplo, el cáncer de próstata o la pubertad precoz.

D. Prolactina

Las células lactotróficas representan el 10-30% de la glándula hipofisaria normal. Durante el embarazo, la masa celular aumenta hasta un 70% y sus

niveles hasta 10 veces en respuesta al aumento de producción de estrógenos. La prolactina prepara la glándula mamaria para la lactancia a lo largo del embarazo, pero los niveles elevados de estrógenos inhiben la producción de leche y, de esta forma, la lactancia no se inicia hasta que los niveles de estrógenos descienden después del parto. Tras el mismo, la PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductora y el deseo sexual (inhibe a la GnRH hipotalámica).

En condiciones normales, la secreción de PRL se frena por el hipotálamo. Por eso, la concentración de PRL aumenta cuando se destruye el hipotálamo o se secciona el tallo hipofisario. El principal factor hipotalámico inhibidor de PRL es la dopamina, que se sintetiza en el hipotálamo y se transporta por la circulación portal, actuando para inhibir la secreción de PRL sobre los receptores D2.

Existen varios factores y circunstancias que estimulan la PRL: el estrés, las comidas, el ejercicio físico, la anestesia general, la cirugía menor, una lesión en la pared torácica y la succión del pezón (reflejo de Ferguson-Harris), todos ellos, posiblemente, a través de vías neurales. Los opiáceos, por su efecto de inhibir la dopamina (al igual que otros fármacos como los neurolépticos o depletores de neurotransmisores, como metildopa y reserpina). Los estrógenos, por su acción central directa. La TRH hipotalámica, que explica la hiperprolactinemia que acompaña al hipotiroidismo primario. El péptido intestinal vasoactivo (VIP).

Por el contrario, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas inhiben débilmente la secreción de PRL (Figura 6).

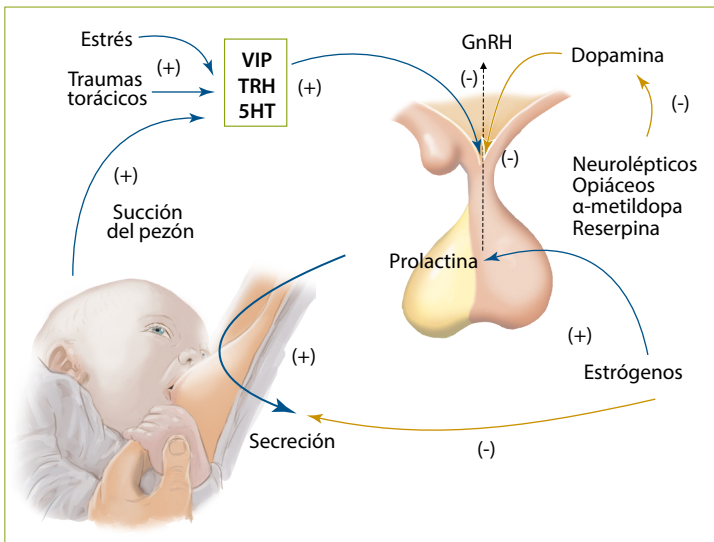


Figura 6. Regulación y acciones de la prolactina

Recuerda

La prolactina es la única hormona hipofisaria cuyo control hipotalámico es fundamentalmente inhibitorio por parte de la dopamina. Ello hace que en las lesiones que afectan al hipotálamo o al tallo hipofisario se encuentre hiperprolactinemia y no déficit de prolactina, que se objetiva en las lesiones con compromiso puramente hipofisario.

E. Tirotrofina

La TSH se produce en las células tirotróficas, que constituyen el 5% de las células de la hipófisis anterior. Es una glucoproteína compuesta por una

subunidad α que comparte con FSH, LH y gonadotrofina coriónica (hCG) y una subunidad β característica. Es la responsable de la regulación de la síntesis de las hormonas tiroideas y determina el tamaño del tiroides. TRH es un tripéptido que constituye el factor hipotalámico principal que regula la liberación de TSH. Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) inhiben la producción de TSH por un mecanismo hipofisario directo. Somatostatina, dopamina y glucocorticoides disminuyen la liberación de TSH.

Hormonas neurohipofisarias

Oxitocina y vasopresina (AVP, hormona antidiurética o ADH) se sintetizan como prohormonas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, emigran por los axones neuronales y se almacenan en gránulos secretorios dentro de las terminaciones nerviosas de la hipófisis posterior, desde donde se liberan a la circulación. La ADH controla la conservación del agua, mientras que la oxitocina estimula las contracciones uterinas y la eyección de la leche.

A. Vasopresina

La ADH es un nonapéptido cuya principal función, si no la única, es conservar el agua por un mecanismo de concentración de la orina. Para ello, la hormona se une en el túbulo contorneado distal y en los conductos colectores al receptor V2, potenciando la reabsorción de agua desde la luz tubular hacia el intersticio medular, contribuyendo a mantener constante la osmolaridad plasmática. La ADH en dosis suprafisiológicas puede actuar sobre los receptores V1a y producir vasoconstricción, como ocurre en respuesta a la hipotensión grave. También estimula la liberación de ACTH y GH (receptores V1b).

La liberación de ADH depende de varios estímulos (Figura 7):

- **Regulación osmótica.** La osmolaridad plasmática es el principal regulador de la liberación de ADH. Los osmorreceptores son neuronas hipotalámicas situadas en estrecho contacto con las neuronas productoras de ADH. Pequeñas variaciones en la osmolaridad plasmática provocan cambios de volumen en los osmorreceptores que estimulan la liberación de ADH. En sujetos sanos el umbral osmótico de ADH se encuentra alrededor de los 280 mOsm/kg, equivalente a 135 mEq/l de concentración plasmática de sodio.
- **Regulación por el volumen circulante y la presión arterial.** La disminución del volumen plasmático y/o presión arterial estimula la liberación de ADH (receptores de presión del corazón y grandes arterias) cuando se produce una caída de aquéllos superior al 10-20%.
- **Fármacos.** Nicotina, morfina, vincristina, ciclofosfamida, algunos antiepilépticos (carbamazepina) y algunos antidepresivos tricíclicos estimulan la liberación de ADH. Etanol, naloxona, difenilhidantoína y clorpromacina inhiben la liberación de ADH e incrementan la diuresis.
- **Otros.** Náuseas, hipoglucemia aguda, déficit de glucocorticoides, tabaquismo e hiperangiotensinemia estimulan la liberación de ADH. Las náuseas son un potente estímulo que puede aumentar más de 50 veces su secreción incluso sin que existan vómitos.
- **Sed.** Existe una estrecha relación entre la liberación de ADH y la sed, ya que ambas se encuentran reguladas por pequeños cambios de la osmolaridad plasmática. La sed está regulada también por un osmótico situado en el hipotálamo ventromedial.

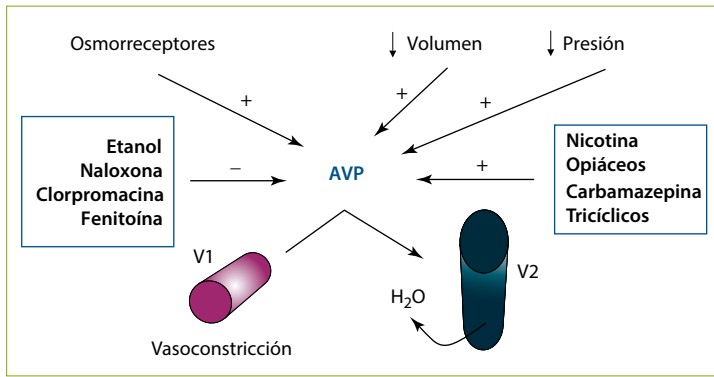


Figura 7. Regulación y acciones de la vasopresina

Recuerda

La vasopresina u hormona antidiurética es fundamental para controlar el volumen de agua total del organismo. Su control principal se realiza mediante los osmorreceptores, que se activan con osmolaridades superiores a 280 mOsm/l y concentraciones de sodio superiores a 135 mEq/l. Aumentan la reabsorción del agua filtrada mediante la inserción de canales de agua (acuaporina 2) en el túbulo colector medular de las nefronas, permitiendo el paso del agua hacia el intersticio.

B. Oxitocina

Secretada por la zona paraventricular hipotalámica. El mecanismo de estímulo es el contacto del pezón (succión del lactante). Asimismo, el estímulo del tracto genital (endometrio) favorece su liberación. Su acción se ejerce sobre las células mioepiteliales de la mama, permitiendo la eyección láctea, y sobre el tono y contracciones uterinas. Asimismo, actúa sobre el peristaltismo intestinal, pieloureteral y de la vesícula biliar.

1.3. Hormonas tiroideas

El tiroides adulto (peso 15-20 g) contiene dos lóbulos unidos por un istmo y se sitúa inmediatamente por debajo y por delante de los cartílagos laríngeos. Está formado por acinos o foliculos, cuyo epitelio se encarga de sintetizar las hormonas tiroideas, y cuyo interior está formado por una sustancia coloide que contiene la tiroglobulina, proteína fundamental para la síntesis de T₄ y T₃. En el tiroides existen además otras células, las células parafoliculares o C, encargadas de liberar calcitonina.

Síntesis de hormonas tiroideas

La síntesis de hormonas tiroideas (Video 1) depende de la captación adecuada de yodo por el tiroides. El yodo penetra en las células tiroideas en forma de yoduro inorgánico que procede de la desyodación de T₄ y T₃ y de la administración exógena (alimentos, agua, fármacos). La síntesis de hormonas tiroideas se puede dividir en cuatro etapas:

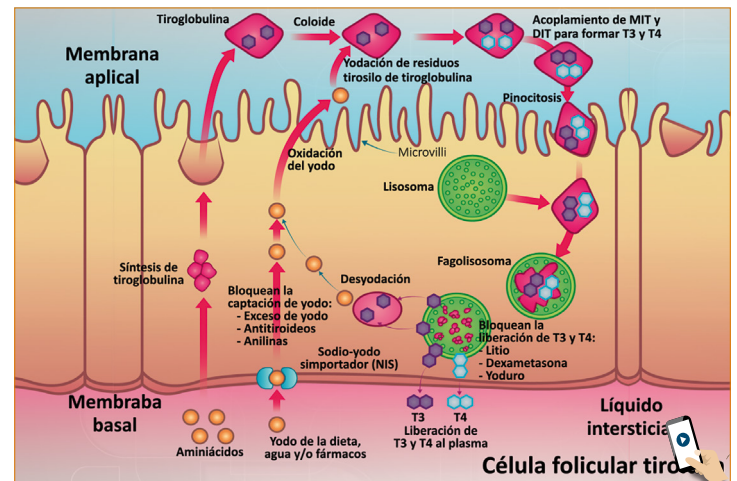
1. El yodo se transporta al interior de la célula folicular a través de la membrana basolateral acoplado al flujo de sodio, mediante un **transportador de membrana (sodio-yodo simportador o NIS)**, que lo hace contra gradiente químico y eléctrico, es decir, mediante transporte activo que consume energía.
2. El yoduro se oxida en un proceso de organificación por la **peroxidasa tiroidea (TPO)** y se une a la tiroglobulina (TG) en la interfase

célula-coloide para realizar la yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina. El paso del yodo en la membrana apical de la célula folicular a la interfase célula-coloide para su organificación se realiza gracias a un transportador de membrana que se conoce como **pendrina**, presente también en el oído interno. Mutaciones en esta proteína producen el **síndrome de Pendred**, de herencia autosómica recesiva, y que cursa con bocio, hipotiroidismo y sordera neurosensorial. Se forman las sustancias precursoras monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).

3. La **peroxidasa** cataliza el acoplamiento de DIT y MIT para formar T₄ y T₃.
4. La sustancia coloide entra por pinocitosis a la célula folicular, donde se une a los lisosomas tiroideos para dar lugar a los fagolisosomas, donde se realiza la **hidrólisis de la tiroglobulina y la liberación a la sangre de T₄ y T₃**.

Recuerda

La peroxidasa es la enzima más importante en la síntesis de hormonas tiroideas, al ser fundamental en la organificación y síntesis de T₄ y T₃.



Video 1. Síntesis de hormonas tiroideas (MIT: monoyodotirosina; DIT: diyodotirosina; T₃: triyodotironina; T₄: tiroxina)

Transporte y metabolismo de hormonas tiroideas

El tiroides es la única fuente de T₄ endógena, pero sólo produce un 20% de T₃. La formación extraglandular, por la 5'-monodesyodación de T₄, es la responsable del 80% de los niveles sanguíneos de T₃, que posee una potencia metabólica tres veces superior a T₄ y es la responsable de la mayor parte de su acción sobre los tejidos. La T₄ tiene una vida media de 7 días, mientras que la de la T₃ es de menos de 18 horas.

T₄ y T₃ se unen a las proteínas de la sangre. Se unen en orden creciente de intensidad a la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG), a la transferrina (TTR o prealbúmina) y a la albúmina. Las hormonas tiroideas se encuentran en equilibrio reversible con sus proteínas transportadoras, estando la mayor parte de la hormona ligada y una pequeña proporción libre, que es la que actúa.

Cuando existen alteraciones en las concentraciones de TBG (Tabla 3), pueden existir alteraciones en la cantidad total de hormona tiroidea (TBG, T4 total), pero la concentración de hormona libre se mantendrá intacta y la TSH normal.

Aumento de TBG	<ul style="list-style-type: none">Hiperestrogenismo: embarazo, recién nacido, anticonceptivos oralesTamoxifenoAumento síntesis hepática o disminución de aclaramiento: hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, porfiriaCausa hereditaria
Disminución de TBG	<ul style="list-style-type: none">HiperandrogenismoDisminución de síntesis hepática: cirrosis, enfermedad sistémica graveSíndrome nefrótico y acromegaliaCorticoides a dosis altasCausa hereditaria

Tabla 3. Estados de alteración de la concentración de TBG

Se denomina **hipertiroxinemia eutiroyidea** a la situación en la que la T4 total está elevada, manteniéndose la T4 libre normal. Entre las causas de la misma se encuentra la elevación de concentración de TBG, así como mutaciones en la TBG, TTR o albúmina. Existen dos tipos de receptores nucleares de hormonas tiroideas, TR-α y TR-β. El primero se expresa, sobre todo, en cerebro, riñón, gónadas, corazón y músculo esquelético, mientras que el segundo predomina en hipófisis e hígado. La afinidad de la T3 por los receptores es 10-15 veces mayor que la de la T4, lo que explica la mayor potencia de aquella.

Las hormonas tiroideas se metabolizan fundamentalmente (70%) por la desyodación de sus átomos de yoduro. Las desyodasas tiroideas son responsables de la activación de la T4 en T3 en los órganos periféricos, así como de la inactivación de la T4 en T3 reversa (rT3) y de la inactivación de la T3 en T2.

La conversión periférica de T4 en T3 disminuye por la inhibición principalmente de la desyodasa tipo 2, lo que ocurre con la administración de propranolol, amiodarona, glucocorticoides, propiltiouracilo, contrastes yodados, así como por el ayuno y el estrés grave, como en los traumatismos o enfermedades graves (Tabla 4).

Conversión periférica de T4 en T3
<ul style="list-style-type: none">Feto y neonato prematuroAyuno y desnutriciónEnfermedad sistémica grave, traumatismo o posoperatorioFármacos: amiodarona, dexametasona, propranolol, contrastes yodados, propiltiouracilo

Tabla 4. Estados asociados a una disminución de la conversión periférica de T4 en T3

Regulación de la función tiroidea (Figura 8)

La función tiroidea está regulada por dos mecanismos fundamentales, un mecanismo supratiroideo mediado por la **TSH hipofisaria**, y un mecanismo intratiroideo que depende de los cambios del **yodo orgánico glandular**. La secreción de TSH depende de dos mecanismos opuestos sobre la célula tirotrófica; la TRH hipotalámica se encarga de estimular la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas inhiben su liberación por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Esta regulación negativa se produce sobre la célula tirotrófica (el mecanismo fundamental) y sobre la secreción de TRH. El responsable principal de esta acción a nivel hipofisario es la T3. Los glucocorticoides, la somatostatina y la

dopamina inhiben la secreción de TSH, mientras que los estrógenos aumentan la respuesta a TRH. El déficit de yodo aumenta la vascularización del tiroides y la expresión del NIS, estimulando la captación de yodo. El exceso de yodo produce una inhibición transitoria de la producción de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff) en el tiroides sano, que puede ser más duradero en sujetos con autoinmunidad tiroidea positiva.

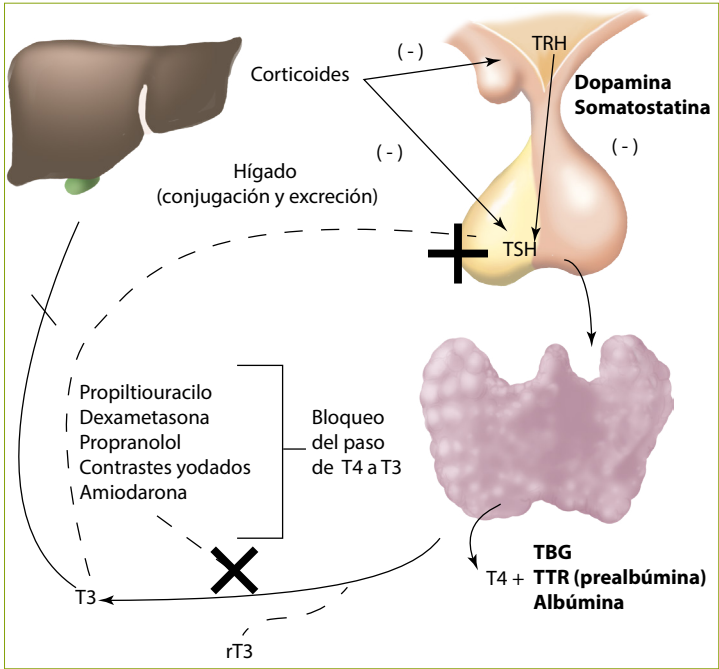


Figura 8. Regulación de las hormonas tiroideas

1.4. Hormonas suprarrenales

División funcional de las suprarrenales

- Corteza.** Origen mesodérmico. Capas:
 - Glomerular (mineralocorticoides: aldosterona).
 - Fasciculorreticular (glucocorticoides: cortisol; andrógenos: DHEA).
- Médula.** Origen ectodérmico. Perteneciente al sistema simpático. No es imprescindible para la vida. Contiene células cromafines pertenecientes al sistema APUD. Segrega principalmente adrenalina y, en menor proporción, noradrenalina.

Fisiología de los esteroides

La estructura básica de los esteroides es un núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno (3 anillos de 6 carbonos y 1 anillo de 5 átomos de carbono). El precursor de las mismas es el colesterol. Cada zona de la corteza suprarrenal se encarga de la síntesis de una hormona específica; la zona externa (glomerular) se encarga de la síntesis de aldosterona, y la zona interna (fasciculorreticular) participa en la síntesis de cortisol y de los andrógenos suprarrenales (Figura 9).

La secreción diaria de cortisol presenta un ritmo circadiano muy pronunciado, de forma similar al de ACTH (niveles máximos por la mañana y bajos por la tarde-noche). El cortisol circula unido a dos tipos de proteínas, transcortina o globulina transportadora de cortisol (CBG), de alta afinidad, y albúmina, de baja afinidad y alta capacidad. Sólo el 5% de la hormona circula libre y está disponible para ejercer su actividad biológica. El cortisol es meta-

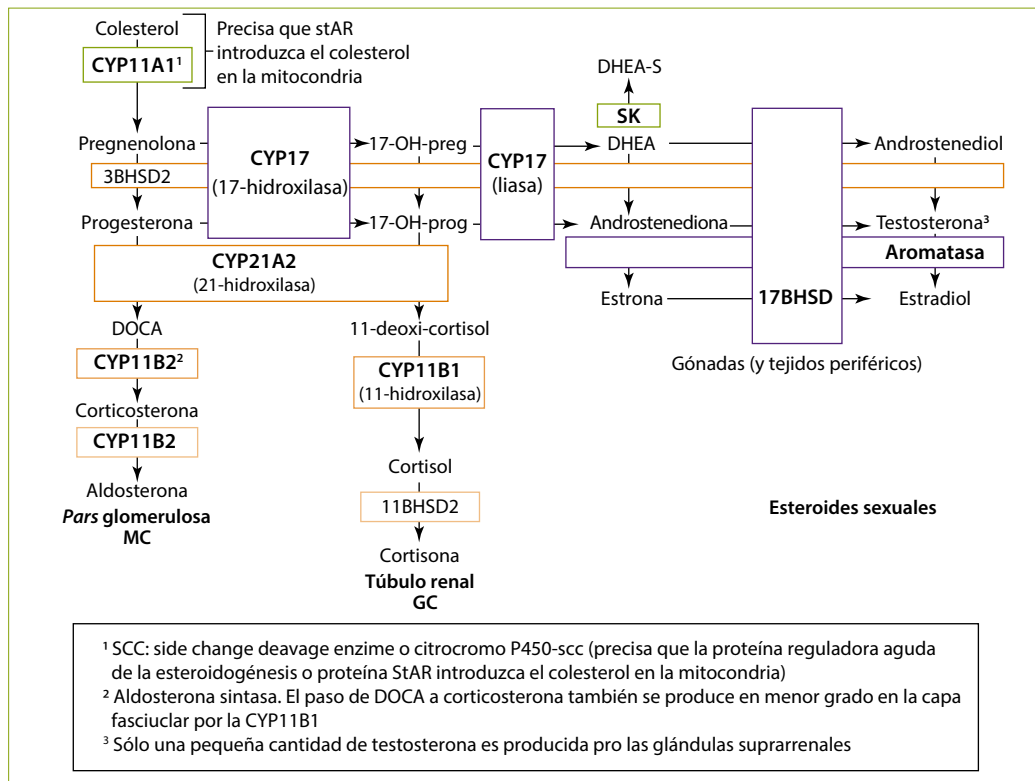


Figura 9. Esteroidogénesis suprarrenal

bolizado fundamentalmente en el hígado por la 11-β-hidroxiesteroide-des-hidrogenasa. Existen dos isoenzimas:

- **Tipo 1 (11-β-HSD-1).** Transforma la cortisona en cortisol (expresada principalmente en el hígado, confiere bioactividad a la cortisona administrada vía oral).
- **Tipo 2 (11-β-HSD-2).** Convierte el cortisol en el metabolito inactivo cortisona (se expresa a nivel renal junto al receptor de mineralocorticoides).

La aldosterona se une a proteínas en una proporción de un 50%. Por ello, más del 75% de la hormona circulante se inactiva durante el primer paso a través del hígado.

Los esteroides difunden pasivamente a través de la membrana celular y se unen a receptores intracelulares. Existen dos subtipos de receptores de esteroides suprarrenales:

- **Tipo I.** A través del que se ejerce el efecto mineralocorticoide.
- **Tipo II.** A través del que se ejerce el efecto glucocorticoide.

El cortisol se une tanto a los receptores de tipo I como a los de tipo II, mientras que la aldosterona se une sólo a los de tipo I. La 11- β -HSD-2 inactiva el cortisol a nivel renal evitando así el efecto mineralocorticoide del mismo (Figura 10).



Figura 10. Receptores de esteroides suprarrenales

Recuerda

Los glucocorticoides pueden ejercer efectos tanto glucocorticoideos puros a través del receptor tipo II, como mineralocorticoideos a través del receptor tipo I. La selectividad se consigue en el riñón por la inactivación del cortisol a la cortisona mediante la 11- β -HSD-2. Ello explica que en situaciones de existencia de grandes cantidades de cortisol, bien en el Cushing o como en la administración farmacológica, se evidencie el efecto mineralocorticoideo. También en situaciones en las que se pierde la actividad de la 11- β -HSD-2 se produce el llamado exceso aparente de mineralocorticoides.

Fisiología del eje renina-angiotensina-aldosterona

La **renina** es una enzima producida y almacenada en los gránulos de las células yuxtaglomerulares. Actúa sobre el angiotensinógeno (globulina sintetizada en el hígado) produciendo angiotensina I. Ésta se transforma por

la enzima de conversión (ECA), presente en múltiples tejidos, especialmente en el endotelio vascular del pulmón, hacia angiotensina II, que estimula la síntesis de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La liberación de renina está controlada por diversos factores (**Figura 11**):

- **Estímulos de presión, vehiculizados por las células yuxtaglomerulares, que actúan como barorreceptores.** La disminución de la presión de perfusión renal estimula la síntesis de renina. Es el factor más importante.
- **Células de la mácula densa que actúan como quimiorreceptores.** Son células íntimamente relacionadas con las células yuxtaglomerulares y son sensibles a la concentración de sodio o cloro en el túbulo distal inicial. El exceso de sodio en el líquido tubular produce vasoconstricción de la arteriola aferente e inhibe la producción de renina en las células yuxtaglomerulares (*feedback* tubuloglomerular). Por el contrario, la disminución de la concentración de sodio o cloro en dicho segmento estimularía la producción de renina y una vasodilatación de la arteriola aferente del glomérulo.
- **Sistema nervioso simpático.** Estimula la liberación de renina, en respuesta a la bipedestación.
- **Potasio.** Ejerce un doble mecanismo en la regulación del eje. Por un lado estimula directa y potentemente la producción de aldosterona a nivel suprarrenal y por otro, inhibe la producción de renina en la célula yuxtaglomerular del riñón.
- **Angiotensina II.** Ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de renina.
- **Péptidos natriuréticos.** Inhiben la liberación de renina.

La angiotensina II influye en la homeostasis del sodio. Sus acciones se ejercen a través de sus receptores tipo 1 y 2 (AT1 y AT2), aunque la mayoría de las acciones se realizan a través del receptor tipo 1. Entre ellas destacan el aumento de la reabsorción de sal en el túbulo proximal, la contracción de las arteriolas aferente y eferente renales (más esta última), la liberación de aldosterona, la estimulación del centro de la sed y parece que también la síntesis y liberación de ADH. Además, produce vasoconstricción directa.

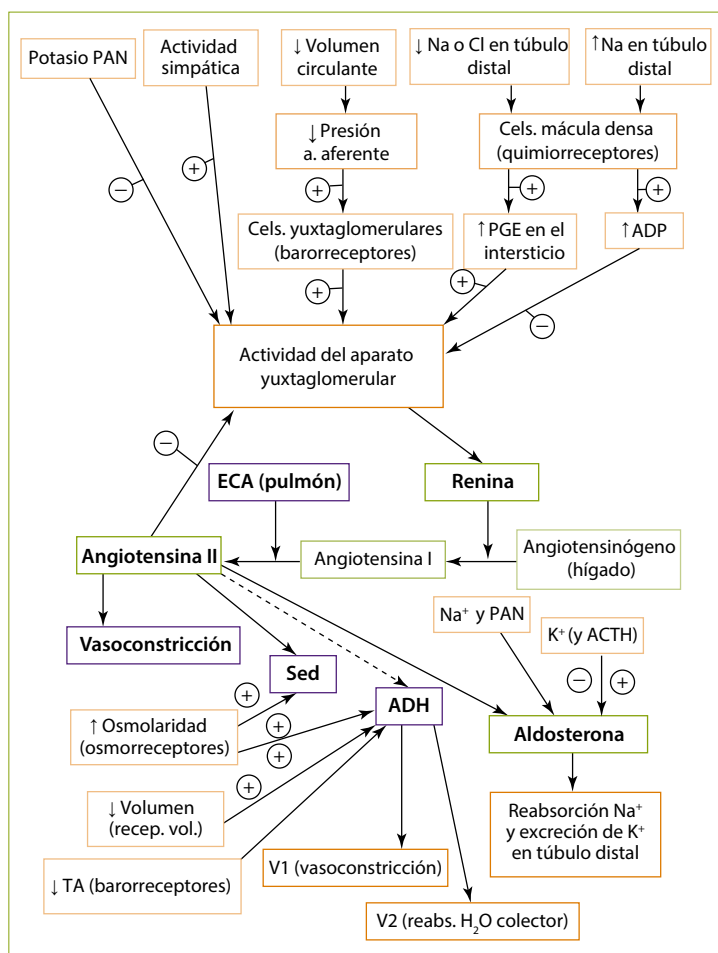


Figura 11. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

La **aldosterona** actúa como regulador del volumen del líquido extracelular y controla el metabolismo del potasio. El volumen se regula por la acción directa de la aldosterona sobre el transporte renal tubular de sodio; actúa sobre el túbulo contorneado distal, aumentando la reabsorción de sodio incrementando la eliminación de potasio (y de hidrogeniones) en la orina. Los mecanismos primarios de control de la aldosterona son tres:

- **Sistema renina-angiotensina** (estimulación, el más importante).
- **Potasio** (estimulación).
- **ACTH** (estimulación, importancia secundaria).

Recuerda

Como la ACTH no es el estímulo principal para la secreción de los mineralocorticoides, en la insuficiencia suprarrenal secundaria (déficit de ACTH) los niveles de aldosterona son normales, por lo que no suelen existir alteraciones en el equilibrio ácido-base ni en el potasio.

Recuerda

La hiperpotasemia estimula de manera directa la liberación de aldosterona (efecto más importante) e inhibe al mismo tiempo la liberación de renina.

La disminución del volumen circulante y de la presión arterial estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de ADH.

El aumento de la osmolaridad y la sobrecarga de sodio estimulan la sed, la liberación de ADH e inhiben la liberación de aldosterona.

La sobrecarga de sodio, el péptido atrial natriurético y la dopamina inhiben la secreción de aldosterona. Cuando se realiza una infusión intravenosa de aldosterona, se produce un aumento de la reabsorción renal de sodio que desaparece en 3-5 días. Esto se denomina fenómeno de escape y sólo ocurre con el sodio, lo que explica que en el hiperaldosteronismo primario no existan edemas ni hipernatremia. Se ha implicado un aumento del PAN en la génesis de este fenómeno. El potasio y los hidrogeniones no sufren dicho mecanismo de escape y, por ese motivo, en el hiperaldosteronismo primario hay tendencia a la hipopotasemia y la alcalosis metabólica.

Recuerda

La aldosterona produce un aumento de la reabsorción de sodio y un aumento en la eliminación de potasio e hidrogeniones, lo que explica que en el hiperaldosteronismo primario aparezcan hipopotasemia y alcalosis metabólica. El fenómeno de escape, que aparece entre 3-5 días tras la infusión de aldosterona y está mediado en gran parte por péptidos natriuréticos, evita la aparición de edemas por la retención de sodio en esta patología.

Fisiología de los glucocorticoides

Las concentraciones de **ACTH** y **cortisol** aumentan rápidamente en situaciones de estrés físico (traumatismos, cirugía) o psíquico (ansiedad, depresión), **hipoglucemia** y **fiebre**. El cortisol, que es el principal glucocorticoide, ejerce su efecto sobre el metabolismo intermediario al actuar sobre los receptores de tipo II.

Los glucocorticoides aumentan la glucemia, ya que **actúan como hormonas contrainsulares e inhiben la liberación de insulina**. De esta forma, se inhibe la captación de glucosa por los tejidos, se estimula la gluconeogénesis hepática (síntesis de glucosa) y se aumenta la glucogenogénesis (síntesis de glucógeno) a nivel hepático.

El efecto sobre el metabolismo proteico es fundamentalmente catabólico, aumenta la degradación de proteínas y la eliminación de nitrógeno. Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos en la mayoría de los tejidos, excepto en el hígado, donde estimulan la síntesis de ARN. Estimulan la movilización de los lípidos y estimulan la lipasa celular (estimulan la lipólisis). Los glucocorticoides tienen, además, otra serie de propiedades:

- **Antiinflamatorias**, alteran la inmunidad celular (disminuyen los linfocitos T) y humoral, y suprimen la fiebre.
- **Sobre las células sanguíneas** producen leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia.
- **Modifican la conducta**.
- **Contribuyen a mantener el volumen del líquido extracelular**, favoreciendo el aclaramiento de agua libre (inhiben ADH y estimulan PAN), evitando la intoxicación hídrica.
- **Poseen también acciones mineralocorticoideas débiles**.

Cuando sus concentraciones están elevadas (p. ej., síndrome de Cushing), sobrepasan la capacidad metabólica de la 11- β -HSD-2 a nivel renal y se unen al receptor tipo I ejerciendo un efecto mineralocorticoide (aumento en la reabsorción de sodio y eliminación urinaria de potasio).

Andrógenos suprarrenales

Los principales andrógenos suprarrenales son la **dehidroepiandrosterona (DHEA)**, y su forma sulfatada (DHEA-S), y la **androstendiona**. El 90% de estas hor-

monas se produce en las glándulas suprarrenales. Estas hormonas **tienen una mínima actividad androgénica, aunque pueden transformarse en testosterona en tejidos periféricos** (foliculo piloso, tejido adiposo, próstata, glándulas sebáceas y genitales externos). DHEA y DHEA-S se metabolizan por reducción y conjugación hepática, y sus metabolitos se eliminan como 17-cetosteroides en orina.

Médula suprarrenal

La secreción de **catecolaminas** se produce tras la liberación de acetilcolina en fibras posganglionares simpáticas de la médula suprarrenal durante estrés, ejercicio, hipoglucemia, angina, hemorragias, cirugía, anestesia, anoxia, etc.

Producen un aumento de la glucemia por producción de glucosa hepática (efecto β) e inhibición de insulina (efecto α) y estimulan la lipólisis (Tabla 5). Catabolismo de catecolaminas: COMT (catecol-O-metiltransferasa) y MAO (monoaminoxidasa) (Figura 12).

α -1	Constricción del músculo liso
α -2	Presinápticos inhibitorios
β -1	Aumento de frecuencia y contractilidad cardíaca
β -2	Vasodilatación del músculo esquelético, broncodilatación, relajación uterina
β -3	Activan la termogénesis

Tabla 5. Efectos de la estimulación de los diferentes receptores adrenérgicos

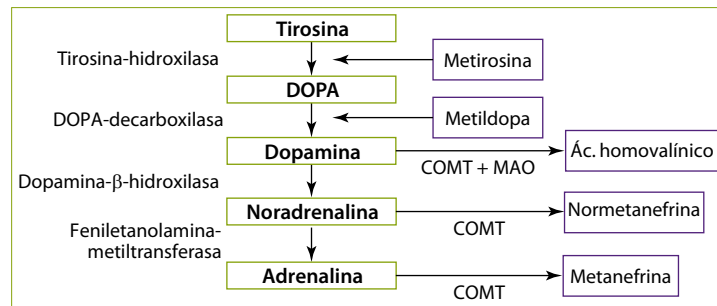


Figura 12. Síntesis y metabolismo de las catecolaminas

1.5. Hormonas gonadales

Ovario

A. Estrógenos

En la mujer no gestante, el ovario es el principal productor de estrógenos. **En la gestante, se producen en mayor cantidad en la placenta. El 17- β -estradiol es el principal estrógeno ovárico.** Son necesarios para el ciclo menstrual y la gestación. En la pubertad, estimulan el crecimiento de útero, trompas, vagina y genitales externos, y son los responsables de la fusión de las epífisis y del cese del crecimiento tanto en varones como en mujeres.

B. Progesterona

Esencial para la reproducción y la gestación. Su producción comienza en la segunda parte del ciclo menstrual, con la aparición del cuerpo lúteo (Figura 13). En el embarazo se produce, primero, por el cuerpo gravídico y, después, en la placenta. Favorece los cambios secretorios en trompas y endometrio, neces-

rios para la implantación del huevo fecundado, y estimula el desarrollo final de los lobulillos y alvéolos de la glándula mamaria. Aumenta la temperatura corporal y estimula la respiración. Produce una relajación del músculo liso y, al contrario que los estrógenos, un aumento del espesor del tapón de moco cervical.

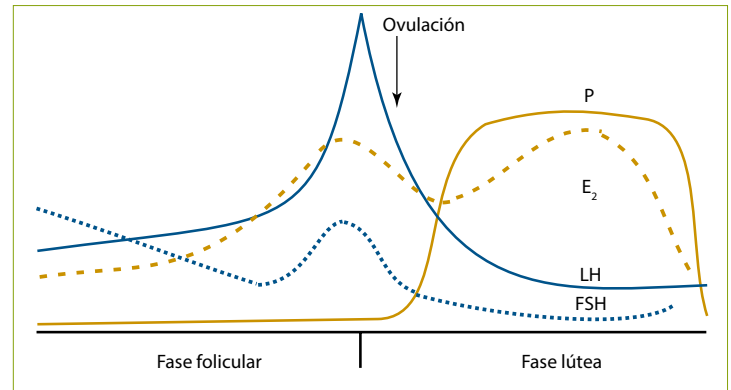


Figura 13. Cambios hormonales con el ciclo menstrual normal

C. Andrógenos

Androstendiona y testosterona. Los andrógenos y estrógenos circulan en su mayoría unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

D. Otras hormonas no esteroideas

- **Hormona antimülleriana.** Inhibe el excesivo reclutamiento de folículos primarios por la acción de FSH. Su valor se correlaciona con el número de ovocitos presentes en el ovario, por lo que **resulta útil para medir la "reserva ovárica" en pacientes en estudio de infertilidad.**
- **Relaxina.** Inhibe las contracciones uterinas espontáneas, estimula el crecimiento tubuloalveolar de la mama.
- **Inhibina folicular (inhibina B).** Efecto de retroalimentación negativa sobre FSH.
- **Activina.** Producida por las células de la granulosa, ejerce un efecto autocrino incrementando la expresión del receptor de FSH en las propias células de la granulosa.

Testículo

Funcionalmente, se puede dividir en dos tipos de células con funciones diferentes (Figura 14): las células intersticiales de Leydig y las células de Sertoli.

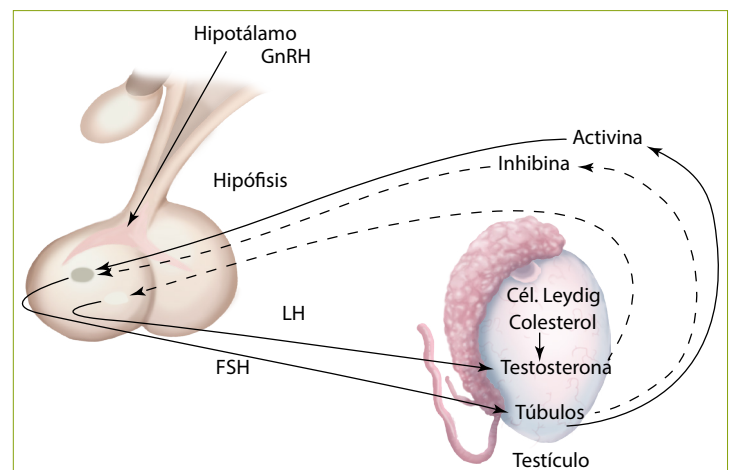


Figura 14. Espermatogénesis y secreción de testosterona

A. Células intersticiales de Leydig

Sintetizan **testosterona** (principal hormona testicular) en respuesta a LH. La testosterona se une en la sangre a dos proteínas transportadoras: la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina. Sólo un 1-3% de la testosterona es libre. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona, más potente que aquélla, mediante la 5- α -reductasa.

B. Células de Sertoli

Presentes en los túbulos seminíferos, favorecen la **espermatogénesis**. Son estimuladas por la FSH. Producen proteínas fijadoras de andrógenos (ABP), la inhibina testicular, el inhibidor del plasminógeno y la hormona antimülleriana (AMH). La AMH en el varón aumenta progresivamente hasta la pubertad y se utiliza en la práctica clínica como marcador de tejido testicular en la evaluación de trastornos del desarrollo sexual y en caso de sospecha de azoospermia secretora.

Recuerda

La testosterona va unida en plasma fundamentalmente a la SHBG y sólo una pequeña parte (entre el 1-3%) es libre, que es la que realiza la acción androgénica. Para calcular la fracción libre existen fórmulas que la estiman a partir de las concentraciones de testosterona total y de los niveles de SHBG en sangre.

1.6. Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado

Insulina

Es la principal hormona implicada en el metabolismo hidrocarbonado. Codificada en el cromosoma 11, es sintetizada en las células β del páncreas. Su precursor es la proinsulina, que contiene insulina y péptido C.

La glucosa es la reguladora fundamental de la secreción de insulina. Pasa al interior de la célula β utilizando el transportador de glucosa GLUT2 (es un transportador independiente de insulina). A continuación la enzima glucocinasa (sus mutaciones en heterocigosis provocan diabetes monogénica MODY-2) transforma la glucosa en glucosa-6-fosfato que se incorporará a la vía de la glucólisis para producir ATP. El aumento de ATP inhibe la actividad de un canal de potasio sensible a ATP (zona de unión de las sulfonilureas), lo que induce la despolarización de la membrana, la entrada de calcio y la liberación de insulina y péptido C por exocitosis (MIR 15-16, 39).

A. Efectos biológicos

Favorece la captación de glucosa en hígado, músculo y tejido adiposo. Estimula la glucogenogénesis e inhibe la neoglucogénesis y glucogenólisis. En presencia de glucosa e insulina, el hígado es el más importante formador de ácidos grasos libres y triglicéridos. Aumenta la captación de aminoácidos en el tejido muscular y aumenta la síntesis proteica. Es necesaria para la síntesis de IGF-1, mediador de la GH.

B. Receptores

En la membrana de hepatocitos, adipocitos, célula muscular, monocito, fibroblastos, incluso hematíes. La unión insulina-receptor es rápida y reversible, dependiente de la temperatura y del pH.

Glucagón

Se produce en las células α de los islotes pancreáticos. Regulación de su secreción y acción:

- Aumenta en la ingesta de proteínas y el ejercicio y, sobre todo, en la hipoglucemia.
- Se inhibe por la ingesta de hidratos de carbono, la hiperglucemia y por la somatostatina.
- Produce glucogenólisis, gluconeogénesis, estimula la lipólisis y la formación de cuerpos cetónicos, a la vez que inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado.

Otras hormonas contrainsulares

Catecolaminas, estrógenos, gestágenos, GH, esteroides suprarrenales (producen el bloqueo periférico de insulina y estimulan la neoglucogénesis). Estas hormonas son importantes en el ayuno, en el que se estimula su síntesis para liberar glucosa desde el glucógeno hepático y aumentar la gluconeogénesis. En el ayuno, caen los niveles de insulina en favor de las hormonas contrainsulares.

Incretinas

La secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia plasmática tras una carga oral de glucosa es mayor a la que se produce cuando los mismos niveles de glucosa en plasma se obtienen administrando la glucosa por vía intravenosa. A esta diferencia en la secreción de insulina se la conoce como efecto incretina.

Este efecto está producido por la liberación de una serie de péptidos gastrointestinales en respuesta al paso de nutrientes por el tubo digestivo que estimulan directamente la liberación de insulina dependiente de glucosa, entre los que se encuentran el **péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)** y el polipéptido insulínótropo dependiente de glucosa (GIP).

GLP-1 se sintetiza en las células L del intestino delgado. Junto con la inducción de la liberación de insulina por las células β pancreáticas dependiente de glucosa, inhibe la liberación inapropiada de glucagón posprandial, produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y disminuye la ingesta de comida. Su vida media es muy corta (1-2 minutos) degradándose por la **enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV)**.

Recuerda

Las incretinas tienen excelentes características que las hacen útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, dado que además en estos pacientes se ha demostrado una disminución de los niveles de GLP-1. Dado que la vida media es muy corta por la inactivación por parte de la DPP-IV, se han desarrollado fármacos que son análogos del GLP-1 resistentes a dicha inactivación para el tratamiento de la diabetes mellitus, así como otros que inhiben a la DPP-IV elevando la vida media de las incretinas endógenas.

1.7. Fisiología del ayuno y estados posabsortivos de los distintos macronutrientes

Hidratos de carbono

En situación de ayuno, las hormonas contrarreguladoras previenen y corrigen el descenso de las cifras de glucemia.

El primer mecanismo defensivo es el descenso de la secreción de insulina (a partir de glucemias plasmáticas de 80-85 mg/dl), inhibiéndose la captación de glucosa en hígado, músculo y tejido graso; así como la producción de glucógeno en el hígado (glucogenogénesis). El segundo mecanismo es el incremento de la producción de glucagón (cuando los niveles de glucosa plasmática caen a 65-70 mg/dl), que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Otras hormonas que estimulan estos dos procesos son adrenalina, cortisol y GH (las dos últimas se estimulan más tardíamente y con concentraciones menores de glucosa plasmática).

El glucógeno hepático almacenado puede ser rápidamente movilizado mediante la activación de la enzima *glucógeno-fosforilasa* que degrada el glucógeno a glucosa-1-fosfato, iniciando la **glucogenólisis**. Este proceso proporcionará aporte de glucosa por un periodo limitado de tiempo (unas 8 horas) (MIR 18-19, 226). Si el ayuno se prolonga un periodo de 24-48 horas, la **gluconeogénesis** empieza a ser la única fuente de producción de glucosa. Este proceso permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos. Incluye la utilización de varios aminoácidos, lactato, piruvato, glicerol y cualquiera de los intermediarios del ciclo de Krebs como fuentes de carbono. Todos los aminoácidos, excepto la leucina y la lisina, pueden suministrar carbono para la síntesis de glucosa. Dado que los aminoácidos son los precursores principales de la gluconeogénesis, las proteínas musculares comienzan a ser catabolizadas. Se produce una aceleración de la lipólisis y **cetogénesis**, incrementándose el nivel de cuerpos cetónicos, los cuales constituyen una importante fuente de energía del cerebro en situaciones de ayuno (MIR 17-18, 49). En este momento, la utilización de glucosa por parte del cerebro cae a la mitad, dando lugar a una disminución de la proporción de la gluconeogénesis requerida para mantener la concentración de glucosa plasmática y disminuyendo así la depleción proteica. El riñón, que en condiciones normales proporciona sólo el 10% de la glucosa liberada a circulación, incrementará su gluconeogénesis tras un ayuno prolongado (más de una semana), debido a un mayor aporte de sustratos y modificaciones hormonales (liberación de cortisol y GH) (MIR 17-18, 47).

Después de una comida, la absorción de la glucosa a circulación inhibe la producción de glucosa endógena, aumentando su utilización por el hígado (glucogenogénesis), el músculo y el tejido graso.

Grasas

Durante un periodo de supresión aguda de energía o escasez prolongada de alimento, la **lipólisis** (estimulada principalmente por las catecolaminas) moviliza triglicéridos, con lo que aporta ácidos grasos no esterificados a tejidos como el músculo, corazón, y sustratos para la gluconeogénesis (glicerol) y síntesis de lipoproteínas (ácidos grasos libres) en el hígado. A diferencia de otros tejidos, el hígado no puede utilizar ácidos grasos para generar energía cuando los niveles de glucosa sanguínea disminuyen (MIR 17-18, 46).

En periodos de exceso o abundancia de calorías, la grasa se almacena en forma de triacilglicerol en los adipocitos. La principal hormona implicada en esta respuesta lipogénica es la insulina. En presencia de glucosa e insulina, el hígado es el más importante formador de ácidos grasos libres y triglicéridos.

Proteínas

A diferencia de la grasa y la glucosa, no existe almacenamiento de la proteína corporal. Por tanto, las reservas proteicas en todo el cuerpo están determinadas entre la síntesis y degradación de proteínas. En estado de alimentación, la insulina inhibe la proteólisis y la GH estimula la síntesis proteica. En situaciones catabólicas, las proteínas esenciales se catabolizan. El glucagón, el cortisol y la adrenalina favorecen la proteólisis y la captación de aminoácidos hepáticos para la síntesis de glucosa.

1.8. Homeostasis cálcica

Calcio

El 98% del calcio corporal está en el hueso. El calcio libre o ionizado es la forma activa y está sometido a un control hormonal riguroso, sobre todo por la parathormona (PTH). Existen varios factores no hormonales importantes que influyen sobre la concentración de calcio: la concentración de albúmina (la hipoalbuminemia se relaciona con un calcio total bajo y un calcio libre normal) y el pH (el equilibrio ácido-base modifica el calcio ionizado, disminuyendo éste en la alcalosis).

Del calcio de la dieta (requerimientos 1 g/día), se absorbe netamente el 30% en el intestino delgado proximal, y este proceso es facilitado por la vitamina D. Se filtra por el glomérulo renal, pero sufre una elevada reabsorción tubular. La excreción habitual de calcio en orina es de aproximadamente 175 mg/día.

Fósforo

El 85% del fósforo corporal se encuentra en el esqueleto. La absorción de fósforo de la dieta por el intestino es bastante eficaz (70-80% de lo ingerido). Se elimina por el riñón (que es el órgano que ejerce sobre el fósforo un control más importante) y sufre reabsorción tubular proximal que es variable (50-90%). La PTH favorece la eliminación de fósforo en la orina.

Magnesio

Como ocurría con el calcio y el fósforo, la mayor parte del contenido corporal del magnesio se localiza en los huesos (67%). El magnesio unido a ATP es fundamental para las reacciones metabólicas. Los factores que influyen sobre las fracciones de calcio influyen de forma similar sobre el magnesio.

Parathormona

La función principal de esta hormona consiste en mantener la concentración de calcio del líquido extracelular. La secreción de PTH está regulada fundamentalmente por la fracción de calcio libre: la disminución del calcio estimula la liberación de PTH. El magnesio regula de forma similar la secreción de PTH, aunque se ha demostrado una secreción de PTH defectuosa en situación de hipomagnesemia grave y mantenida.

- En el hueso, favorece la resorción ósea con liberación de calcio.
- En el riñón, inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal (aumenta la fosfaturia), aumenta la reabsorción de calcio y favorece la eliminación de bicarbonato (acidosis metabólica); también estimula la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D al estimular la 1-α-hidroxilasa (Tabla 6 y Figura 15).

Vitamina D

La vitamina D es una hormona encargada de regular la homeostasis del calcio. El origen de la vitamina D es doble:

- **Cutáneo.** El colecalciferol o D₃ es una prohormona producida por la piel bajo la acción de la luz solar y se considera la forma más eficaz de generar vitamina D.
- **Dieta.** Cantidades adicionales de vitamina D, D₂ o ergocalciferol (vegetal-cereales) y D₃ o colecalciferol (animal-hígado de pescado, leche) se obtienen a partir de alimentos. Estas cantidades son insuficientes *per se* para asegurar unos niveles adecuados de vitamina D en la población general.

Una vez que la D₃ penetra en la circulación, es metabolizada en el hígado a 25(OH)D (o D₂), también llamada calcifediol, que es la forma circulante principal de esta familia de esteroides y carece de efectos metabólicos. La 25(OH)D es metabolizada en el riñón a 1,25(OH)₂D, también llamada calcitriol, por la enzima 25(OH)D-1-α-hidroxilasa, y es el metabolito más activo y a 24,25(OH)₂D, que es una forma menos activa.

La formación de calcitriol está estrechamente regulada por la PTH (aumenta PTH, aumenta calcitriol), y por la concentración de fosfato y de calcio (bajan fósforo y calcio, aumenta calcitriol). La hidroxilación renal está inhibida por calcitonina.

La vitamina D realiza a su vez una regulación con retroalimentación inhibitoria sobre la secreción de PTH (niveles bajos de vitamina D elevarán los niveles de PTH).

Dado que los niveles de 25(OH)D son más estables que los de 1,25(OH)₂D, el diagnóstico de déficit de vitamina D se realiza mediante la determinación de la 25(OH)D en plasma.

	PTH	Vitamina D	Calcitonina
Regulación	<ul style="list-style-type: none">• Se activa por la disminución del calcio, la adrenalina y los agonistas β• Se inhibe por la hipercalcemia y por una disminución grave y mantenida del Mg intracelular	Se activa por la actividad de la hidroxilasa renal, activada por la PTH	Estimulada por calcio, gastrina, catecolaminas, glucagón y CCK
Acciones óseas	Aumenta la resorción ósea, produciendo hipercalcemia	Activa osteoclastos pero crea un microambiente apropiado para la mineralización del hueso	Inhibe la resorción ósea
Acciones renales	Aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción del fosfato, produciendo hipofosfatemia	Aumenta la reabsorción tubular de calcio	Aumenta la excreción de calcio y fósforo
Acciones intestinales	<ul style="list-style-type: none">• No directamente• De forma indirecta, al estimular la vitamina D	Aumenta la absorción de calcio y fosfatos, produciendo hipercalcemia e hiperfosfatemia	Ninguno

Tabla 6. Hormonas responsables del metabolismo del calcio

A. Acciones hormonales

A nivel intestinal, aumenta la absorción de calcio y fósforo. En el hueso, facilita la resorción ósea de forma sinérgica con la PTH, pero la regulación de esta acción no se conoce exactamente. Aunque estimula el osteoclasto, la vitamina D también inhibe PTH y favorece la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, de manera que el resultado neto es un microambiente favorable para la mineralización ósea.

La vitamina D posee también acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, y su déficit se ha implicado en estudios epidemiológicos con un incremento de riesgo cardiovascular, de diversas neoplasias y enfermedades de origen autoinmunitario.

Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aa sintetizado por las células C o parafoliculares del tiroides. Es una hormona hipocalcemiante que actúa como antagonista de la PTH. Su secreción está controlada por el calcio, siendo estimulada por la hipercalcemia.

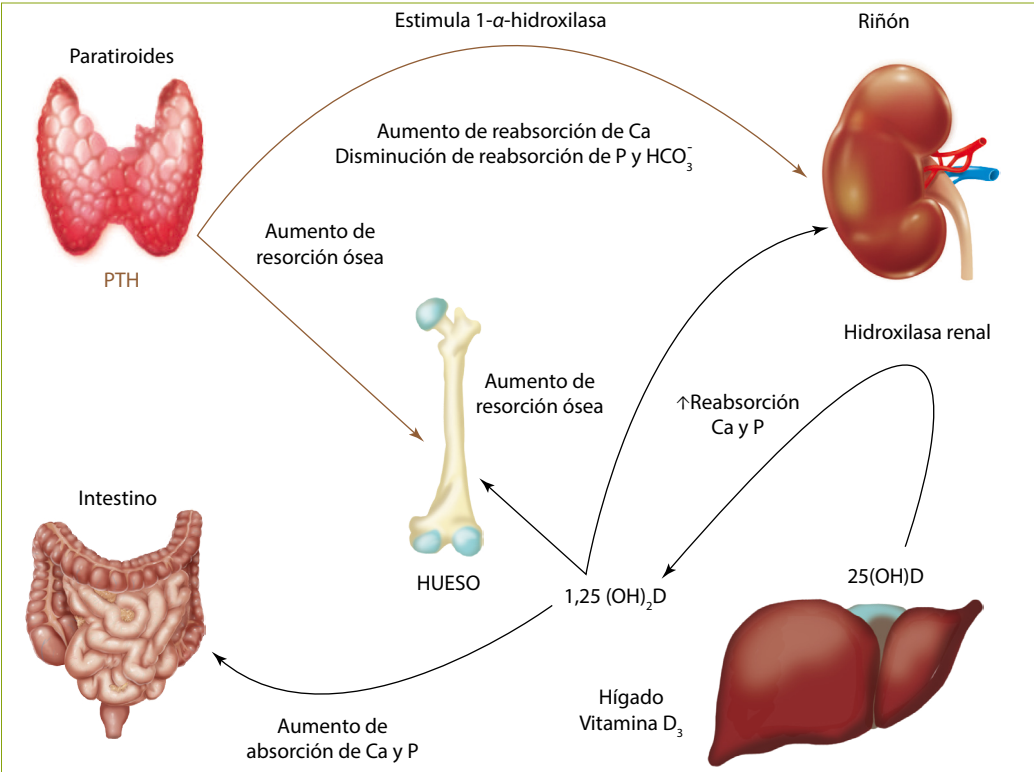


Figura 15. Hormonas que intervienen en el metabolismo mineral y sus interacciones

A. Acciones hormonales

Inhibe la resorción ósea, ocasionando una disminución de calcio y fósforo séricos. A nivel renal, disminuye la reabsorción tubular de calcio y fósforo; e inhibe la hidroxilación del calcifediol.

La calcitonina es un agente farmacológico eficaz para reducir la resorción ósea en la enfermedad de Paget y en la osteoporosis, contando con un potente efecto analgésico para el tratamiento de fracturas osteoporóticas.

Recuerda

Dado que los niveles de 25(OH)D son más estables que los de 1,25(OH)₂D, sobre todo por su mayor vida media, y dado que la PTH puede elevar los niveles de esta última en caso de déficit de 25(OH)D, el diagnóstico de déficit de vitamina D se realiza mediante la determinación de la 25(OH)D en plasma.

1.9. Otras sustancias biológicas de acción hormonal

Péptidos opioides (endorfinas y encefalinas)

A. Síntesis

Las endorfinas y los aminoácidos de la leuencefalina se encuentran en la molécula POMC, sintetizada en la adenohipófisis por células corticotróficas bajo la acción de la CRH.

- La principal endorfina, la β -endorfina, existe en máximas concentraciones a nivel de la porción intermedia de la adenohipófisis.
- Las encefalinas (leuencefalina y metencefalina) se localizan preferentemente en el asta posterior medular.

B. Acciones

Intervienen en la modulación de la percepción del dolor, la regulación hormonal (aumentan PRL y GH) y de la motilidad intestinal (encefalinas). La β -endorfina estimula el apetito (efecto inhibido por la naloxona).

Prostaglandinas

A. Síntesis y acciones

Se forman a partir del ácido araquidónico por medio de la enzima ciclooxigenasa (la enzima lipooxigenasa da lugar a los leucotrienos).

- Un derivado prostaglandínico, el tromboxano A₂, se sintetiza en las plaquetas, con efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario.
- La prostaciclina (PGI₂), sintetizada en el endotelio vascular, tiene acciones opuestas.

B. Regulación

Los salicilatos (ácido acetil salicílico [AAS]), por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa, deprimen la formación de TXA₂ y PGI₂, predominando un

efecto antiagregante. Otras acciones, siempre por mediación del AMPc, son la vasodilatación renal, regulando la excreción de agua y sodio, el estímulo de la luteólisis (PGE y F2 α) y contracción uterina.

Péptidos natriuréticos

Existen varios péptidos natriuréticos con funciones similares. El principal es el péptido auricular natriurético, que se sintetiza en el tejido auricular, aumentando la natriuresis y el filtrado glomerular, por lo que tiende a la reducción de la presión arterial. Estos péptidos vasoactivos son degradados por la acción de una enzima denominada neprilisina, cuya inhibición farmacológica resulta de utilidad para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los glucocorticoides y la endotelina estimulan su secreción. Sus principales acciones son:

- **A nivel cardiovascular:** capacitancia de las venas, paso de líquido al espacio extravascular, tono simpático, inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el umbral vagal y es antimitógeno.
- **A nivel renal:** dilata la arteriola aferente, contrae la arteriola eferente, aumenta el filtrado glomerular, GMPc en mesangio y aumenta el área de filtración.
- **A nivel del SNC:** crecimiento glial, disminuye la sed, disminuye el apetito por la sal, inhibe la secreción de AVP, ACTH y el simpático del tronco.

Existen otros péptidos natriuréticos con acciones similares, pero menos importantes que el auricular: BNP, CNP, guanilina y uroguanilina.

1.10. Nutrición y metabolismo lipídico

Nutrición

El metabolismo es el conjunto de reacciones químicas que permiten la vida de las células. Se denomina **catabolismo** a aquellas reacciones encaminadas a la obtención de energía a través de la degradación de determinados compuestos, y **anabolismo** a las reacciones de síntesis de compuestos. Las células necesitan energía para su funcionamiento y moléculas que sirvan de base para la creación de estructuras propias. Dichos elementos se obtienen de las sustancias ingeridas que luego se transformarán en las reacciones celulares.

A. Regulación de la ingesta de los alimentos

En los últimos años se ha demostrado la enorme complejidad de la regulación de la ingesta, tanto por las múltiples vías de regulación como por la interacción conjunta de varios sistemas (neurológico, endocrino y digestivo):

- **Centro del hambre.** Situado en el hipotálamo, parece regulado fundamentalmente por el neuropéptido Y (NPY) que se produce en el núcleo arcuato. Existen varios estudios que han demostrado que el aumento de NPY lleva a un aumento de la sensación de hambre y, con ello, a hiperfagia y obesidad.
- **Ghrelin.** Péptido secretado en el estómago. Además de participar en la regulación de la GH a nivel central (parte se produce también en el hipotálamo), se ha implicado recientemente en la estimulación del apetito, produciéndose sus pulsos de secreción unas horas tras la ingesta.

- **Leptina.** Hormona producida fundamentalmente en el tejido adiposo. Actúa como señal de reservas energéticas, aumentando cuando existen suficientes, y favorece la fertilidad, el crecimiento y el metabolismo (Tabla 7).

Potencia	Inhibe
<ul style="list-style-type: none">• Actividad tiroidea (TRH)• Liberación de GHt• Termogénesis (β-3)• Actividad hormonas sexuales	<ul style="list-style-type: none">• Hambre• Producción glucocorticoides

Tabla 7. Acciones de la leptina

Metabolismo lipídico

Las lipoproteínas (Figura 16) son partículas globulares de alto peso molecular que transportan lípidos no polares (triglicéridos [TG] y colesterol) en el plasma. En su núcleo se encuentran los lípidos no polares en proporción variable, rodeados de una envoltura que contiene fosfolípidos y unas proteínas específicas (apoproteínas) (Tabla 8).

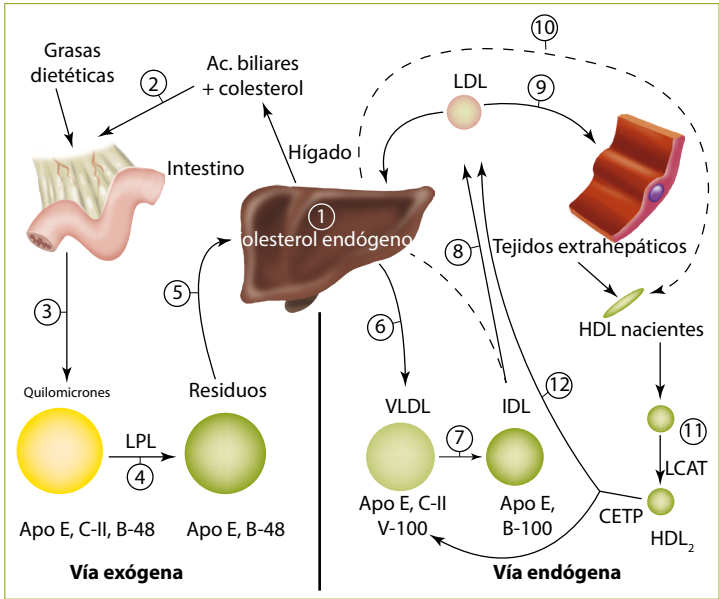


Figura 16. Representación esquemática del metabolismo de las lipoproteínas

Tipo lipoproteína	Lípidos	Apoproteínas
Quilomicrones y partículas residuales	Triglicéridos dietéticos	AI, AII, B48, CI, CII, CIII, E
VLDL	Triglicéridos endógenos	B100, CI, CII, CIII, E
IDL	Ésteres de colesterol, triglicéridos	B100, CIII, E
LDL	Ésteres de colesterol	B100, E
HDL	Ésteres de colesterol	AI, AII, E

Tabla 8. Principales lipoproteínas

A. Vía exógena del transporte de los lípidos

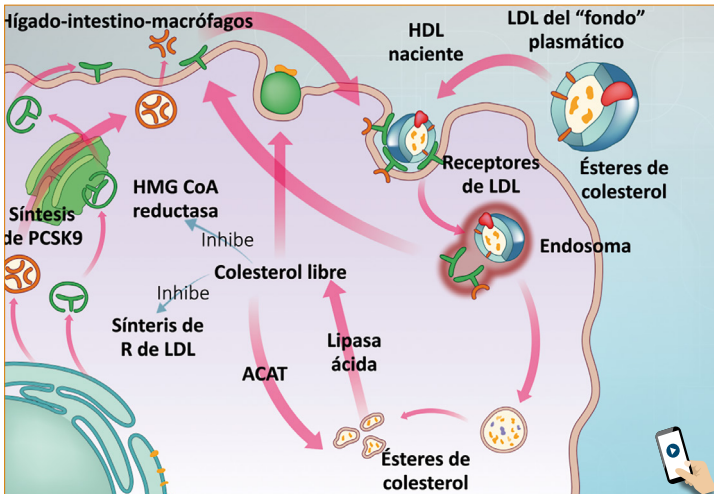
- El hígado produce y libera al intestino ácidos biliares que actúan como detergentes para facilitar la absorción intestinal de los lípidos ingeridos con la dieta.
- Los TG y el colesterol ingeridos con la dieta se incorporan dentro de las células de la mucosa intestinal a unas grandes partículas lipoproteicas, denominadas quilomicrones, que son segregadas hacia la linfa intestinal, y de allí pasan a la circulación general.

- **Quilomicrones.** Los quilomicrones se dirigen hacia los capilares del tejido adiposo y del músculo, donde se adhieren a la superficie endotelial.
- La apoproteína CII activa la enzima lipoproteinlipasa (LPL) que, al actuar sobre los quilomicrones, libera ácidos grasos libres y monoglicéridos. Los ácidos grasos se incorporan al adipocito o a la célula muscular, donde son reesterificados a TG o bien oxidados para obtener energía.
- **Quilomicrones residuales.** Una vez desprendidos los TG del quilomicron, éste se incorpora de nuevo a la circulación, transformado en una partícula residual, que contiene una cantidad relativamente escasa de TG y está enriquecida por ésteres de colesterol y en apoproteínas B48 y E. Esta partícula se desplaza hacia el hígado, donde es captada mediante la unión de la Apo E a un receptor específico de la superficie del hepatocito.
- **Resultado neto.** Consiste en la liberación de los TG de la dieta al tejido adiposo y del colesterol al hígado. Parte del colesterol que llega al hígado es de nuevo convertido en ácidos biliares que se eliminan por el intestino para actuar como detergentes, facilitando la absorción de las grasas, y otra pequeña parte es eliminada por la bilis sin transformar en ácidos biliares. El resto del colesterol es distribuido por el hígado a otros tejidos.

B. Vía endógena del transporte de los lípidos

El exceso de hidratos de carbono en la dieta facilita la síntesis de triglicéridos por el hígado, que convierte los azúcares en ácidos grasos y los esterifica con glicerol, formando estas partículas. Estos TG son liberados a la circulación general, formando parte de unas lipoproteínas de gran tamaño denominadas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).

- **VLDL.** Las VLDL contienen 5-10 veces más TG que colesterol y poseen una Apo B100 diferente de la del quilomicron. Las lipoproteínas VLDL se desplazan hacia los capilares endoteliales, donde interaccionan con la enzima LPL y liberan TG al adipocito.
- **IDL.** Partículas resultantes de la acción de la LPL sobre las VLDL. Son unas partículas de densidad intermedia que pueden seguir dos caminos: una parte se capta y cataboliza por el hígado a través de receptores diferentes a los de los quilomicrones, y la mayor parte se transforma en el plasma, al perder todos los TG, en lipoproteínas de baja densidad o LDL.
- **LDL.** Su principal apolipoproteína es apo B-100, principal ligando del Receptor de las lipoproteínas de baja densidad (receptor apo B-100/apo E. LDLR), el cual se encuentra en casi todas las células del organismo, pero predomina en los hepatocitos. Capta a las lipoproteínas que contienen apo B y apo E (LDL, IDL, VLDL, quilomicrones y HDL), teniendo mayor afinidad por aquellas con apo E. El núcleo de LDL se compone casi exclusivamente de ésteres de colesterol y transporta 3/4 del colesterol total del plasma. Una de las funciones de las LDL consiste en transportar colesterol a las células parenquimatosas extrahepáticas (corteza suprarrenal, linfocitos, células renales) (MIR 13-14, 49). Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la lipasa ácida y el colesterol se dirige, entre otros destinos, a la síntesis hormonal. Las LDL son también captadas por el hígado, que posee muchos receptores de LDL. La proteína PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) regula el reciclaje del receptor de LDL, uniéndose a él y facilitando su degradación lisosomal. Se han desarrollado fármacos inhibidores de PCSK9 que reducen el colesterol LDL plasmático, ya que facilitan el reciclaje del receptor de LDL y aumentan su captación. El colesterol se elimina en parte, al igual que el de origen exógeno, formando ácidos biliares o como colesterol libre. El resto de las LDL son degradadas por células del sistema reticuloendotelial (Video 2).
- **HDL.** Las HDL nacientes se producen en el intestino y en el hígado, únicos órganos capaces de eliminar el colesterol del organismo de manera directa. El resto de tejidos deben transferir el colesterol hasta



Vídeo 2. Metabolismo intracelular del colesterol y vía de los receptores para LDL (ACAT: acil-colesterol-acil-transferasa; HMG CoA: hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa)

estos tejidos para eliminarlos en lo que se conoce como el transporte de colesterol inverso. Las moléculas de Apo A1 captan rápidamente fosfolípidos y colesterol no esterificado mediante la proteína casete fijadora de adenosintrifosfato (ATP) tipo A1 (ABCA1) en el hígado e intestino. Posteriormente, las HDL captan más colesterol no esterificado procedente de las células barrenderas y de las células parenquimatosas de los tejidos periféricos. Este colesterol es esterificado por la enzima plasmática lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) dentro de las HDL. Este colesterol esterificado en las partículas HDL se transfiere

hacia las VLDL y LDL mediante una proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).

- **Resultado neto.** Se forma un ciclo en el que las LDL transportan el colesterol a las células extrahepáticas, y éste regresa de nuevo a las LDL a través de las HDL. Existe otra vía directa mediante la que las HDL son aclaradas directamente por el hígado gracias a los receptores *scavenger* o barrenderos tipo B1 (SR-B1).

Recuerda

Las LDL son las lipoproteínas encargadas de llevar colesterol a los tejidos mientras que las HDL son las encargadas de su retirada. Por tanto, situaciones con LDL elevadas favorecen los depósitos de colesterol y la aterosclerosis, mientras que las cifras elevadas de HDL favorecen lo contrario y son cardioprotectoras.

El **contenido intracelular de colesterol libre** refleja el balance entre el colesterol sintetizado por la célula, el transportado a la célula, la tasa de conversión de colesterol libre en colesterol esterificado por la acil-colesterol-acil-transferasa (ACAT) y la tasa de la salida de la célula. Cuando el contenido de colesterol libre intracelular es alto, se inhibe la formación de receptores de LDL y la actividad de la enzima hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG CoA)-reductasa, que actúa como paso limitador de la biosíntesis del colesterol.

Preguntas

MIR

MIR 18-19, 226
MIR 17-18, 46, 47, 49
MIR 15-16, 39
MIR 13-14, 49

ideas clave

- ✓ Las hormonas del tipo neuropéptidos pequeños, grandes proteínas y las catecolaminas emplean receptores de membrana para ejercer su acción; los más importantes son los receptores de siete dominios transmembrana ligados a la proteína G. Las hormonas de naturaleza esteroidea y las hormonas tiroideas, por el contrario, realizan su acción a través de receptores citosólicos y nucleares.
- ✓ La prolactina es la única hormona que presenta un control hipotalámico fundamentalmente inhibitorio que está mediado por la dopamina. La secreción del resto de hormonas hipofisarias es estimulada por distintas hormonas hipotalámicas que alcanzan la hipófisis mediante un sistema portal.
- ✓ La principal función de la prolactina consiste en estimular la lactancia, mientras que los estrógenos son los encargados de potenciar el crecimiento ductal mamario. Los estrógenos también estimulan la secreción de prolactina a nivel hipofisario y son causa de hiperprolactinemia, pero inhiben su acción a nivel periférico, impidiendo de esta manera la lactancia hasta que sus niveles disminuyen tras el parto.
- ✓ El aumento de la osmolaridad plasmática es el principal estímulo para la secreción de ADH. También favorece su secreción la disminución del vo-

lumen plasmático, la bipedestación y la hipotensión, junto con distintos factores nerviosos y fármacos.

- ✓ La tiroxina (T4) se sintetiza únicamente en el tiroides. La triyodotironina (T3) se genera de forma fundamental en los tejidos periféricos a partir de la T4, y es la hormona responsable de la mayor parte de las acciones sobre los tejidos.
- ✓ El principal estímulo para la secreción de renina es la disminución de la presión de perfusión renal. Además, el sistema nervioso simpático estimula también su secreción, mientras que el exceso de sodio en el túbulo distal, la hiperpotasemia y la angiotensina II la inhiben.
- ✓ La ACTH es la hormona que se encarga de estimular de forma preferente la secreción de glucocorticoides, que ejercen sus acciones metabólicas sobre los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, al unirse a los receptores tipo II. La secreción de mineralocorticoides está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina, y controla el volumen y el metabolismo del potasio por su unión a los receptores tipo I.

✓ El metabolismo fosfocálcico está regulado por la PTH, la vitamina D y la calcitonina. La PTH y la vitamina D se encargan de elevar la calcemia, y se diferencian fundamentalmente en sus acciones a nivel renal, al producir la PTH un aumento de la fosfaturia. La calcitonina realiza acciones antagonistas a las anteriores.

✓ Entre las principales lipoproteínas se debe recordar los quilomicrones, constituidos fundamentalmente por triglicéridos exógenos, y sus apoproteínas CII y E, y las LDL con su apoproteína B100.