

Introducción

- ⇒ El hígado es la glándula anexa más grande del tubo digestivo.
- ⇒ Está situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, en el espacio supramesocólico, debajo de la cúpula diafragmática, ocupando casi la totalidad del hipocondrio derecho.
- ⇒ La cara superior es convexa, moldeada por el diafragma, ancha en su porción derecha y progresivamente afilada hacia la izquierda, cruzando a menudo por delante del esófago y situándose entre el diafragma y el bazo.
- ⇒ El hígado es liso, de consistencia firme, de color rojizo y está rodeado por una delgada cápsula fibrosa (**cápsula de Glisson**), que es la prolongación de la serosa que rodea a todos los elementos del pedículo hepático.
- ⇒ Presenta una gran variabilidad de volumen, dimensiones y peso. En el cadáver su peso oscila entre 1,200 g y 1,500 g. En el ser vivo oscila entre 2,300 y 2,500 g.
- ⇒ El tacto blando y su fragilidad son debidos a que es un órgano muy vascularizado (aproximadamente 1/5 de su volumen lo es de sangre), y al poco tejido conectivo que contiene.
- ⇒ En la cara superior se inserta el ligamento **suspensorio** o **falciforme** que lo fija al diafragma.
- ⇒ En la cara inferior hay: un surco transversal por donde penetran los elementos del pedículo hepático, un surco antero-posterior derecho (lecho de la vesícula biliar) y un surco antero-posterior izquierdo.
 - ⇒ Estos tres surcos dividen la cara inferior del hígado en cuatro zonas:
 - ⇒ Porción derecha o **lóbulo derecho**
 - ⇒ Porción central anterior o **lóbulo cuadrado**
 - ⇒ Porción central posterior o **lóbulo caudado** o de **Spiegel**
 - ⇒ Porción izquierda que corresponde al **lóbulo izquierdo**
- ⇒ Los medios de fijación del hígado son las venas suprahepáticas, el ligamento falciforme, el ligamento coronario y el epiplón menor.
- ⇒ **Embriología**
 - ⇒ El hígado aparece en el ser humano como un órgano diferenciado en estado embrional, a partir de la cuarta semana de desarrollo. Tiene su origen en un divertículo del **endodermo**: la parte superior origina el parénquima hepático y la inferior el conducto y la vesícula biliar.
 - ⇒ El hígado fetal desempeña un reducido número de funciones, en comparación con las que desempeña el hígado del neonato y el adulto.
 - ⇒ Durante la vida fetal, la mayoría de las funciones metabólicas hepáticas las asume el hígado de la madre y la placenta. El hígado fetal es **hematopoyético**.
 - ⇒ Durante el desarrollo fetal hay un gradual aumento de la complejidad de la arquitectura celular. Los hepatocitos se organizan desde una masa desestructurada a perfectos cordones de hepatocitos formando los sinusoides hepáticos.
 - ⇒ Durante el desarrollo fetal, el hígado va adquiriendo una mayor complejidad estructural. El ordenamiento espacial de los hepatocitos va haciéndose más y más complejo; las células se organizan inicialmente en torno a los capilares arteriales y venosos, dando origen a cordones de hepatocitos y sinusoides hepáticos.
 - ⇒ Posteriormente aparecen estructuras más complejas que recuerdan la estructura de una esponja.
 - ⇒ En el hígado adulto, los hepatocitos están alineados y unidos estrechamente entre sí creando conductos sinuosos a través de los que circula la sangre.

Irrigación hepática

- ⇒ En el hígado coexisten **tres** sistemas de irrigación:
 - ⇒ Un sistema eferente venoso
 - ⇒ Un sistema aferente venoso: porta
 - ⇒ Un sistema aferente arterial
- ⇒ En el hígado existen también conductos linfáticos, subdivididos en superficiales y profundos. Los superficiales están situados junto a la cápsula de Glisson, mientras que los profundos se encuentran junto a las venas hepáticas eferentes.
- ⇒ No hay comunicación directa entre sinusoides y capilares linfáticos, que terminan de manera ciega en el tejido conectivo adyacente.

- ⇒ La sangre portal proviene de las venas que drenan los órganos de la cavidad abdominal, que se reúnen formando la vena cava. Aporta al hígado nutrientes resultantes de la absorción intestinal, así como hormonas gastrointestinales (insulina, glucagón...) que tienen efectos sobre la regulación del metabolismo hepático.

Ultraestructura

- ⇒ La apariencia homogénea del hígado no es real, sólo es virtual. El hígado está formado por seis tipos celulares importantes:
 - ⇒ Células parenquimales (hepatocitos; 70% del total, 90% del volumen)
 - ⇒ Endoteliales
 - ⇒ Kupffer
 - ⇒ Ito
 - ⇒ Pit
 - ⇒ Ductales
- ⇒ **Hepatocitos**
 - ⇒ Son las células que desempeñan las funciones metabólicas características del hígado. La organización celular de los hepatocitos define tres regiones diferenciadas en su membrana:
 - ⇒ La **membrana sinusoidal** cubierta de microvellosidades y situada frente al canal sinusoidal.
 - ⇒ La **membrana basolateral** en la región de contacto estrecho entre los hepatocitos.
 - ⇒ La **membrana canalicular** cuyos repliegues forman el canaliculo biliar.
 - ⇒ La membrana sinusoidal representa un 30% de la superficie del hepatocito. La membrana canalicular tan solo representa un 15%, pero tiene un papel muy activo en los **procesos de transporte**.
- ⇒ **Células endoteliales**
 - ⇒ Se encuentran tapizando la luz del sinusoides.
 - ⇒ Poseen un citoplasma *fenestrado* a través del cual acceden los componentes de la sangre hacia la membrana sinusoidal de los hepatocitos.
 - ⇒ El espacio que se establece entre las células endoteliales y los hepatocitos se denomina *espacio de Disse*.
- ⇒ **Células de Kupffer**
 - ⇒ Son macrófagos que colonizan el sinusoides, y se sitúan frente a la membrana sinusoidal de los hepatocitos.
 - ⇒ Forman parte del **sistema reticuloendotelial** del organismo y poseen una notable capacidad para la fagocitosis, lo que contribuye a la eliminación del material particulado que pudiera circular por sangre evitando que pudiesen entrar en contacto directo con el hepatocito.
 - ⇒ Por ejemplo, eliminan bacterias que pudieran escapar del intestino.
 - ⇒ A través de la liberación de citoquinas (TNF, IL-1 β , IL-6) tienen un papel muy relevante en los procesos inflamatorios del hígado.
 - ⇒ Son de estirpe monolítica y tienen un origen extrahepático. Son reclutadas desde la circulación general como monolitos, diferenciándose a macrófagos una vez acantonadas en el hígado.
- ⇒ **Células de Ito**
 - ⇒ Se trata de lipocitos con capacidad de almacenar lípidos (*fat-storing cells, stellate cells*), y constituyen el principal reservorio de vitamina A del organismo.
 - ⇒ Se distinguen perfectamente en los cortes frescos de hígado por la fluorescencia rojiza que emite la vitamina A que contienen al exponerlas a luz UV.
 - ⇒ Sufren cambios morfológicos y funcionales muy importantes durante los procesos de fibrogénesis, transformándose en miofibroblastos, y sintetizando importantes cantidades de colágeno en respuesta a estímulos inflamatorios.
- ⇒ **Células de Pit**
 - ⇒ Son células de origen linfocítico.
 - ⇒ Se trata de linfocitos *residentes* en el hígado que se sitúan en la luz del sinusoides próximas a las células endoteliales y las células de Kupffer.
 - ⇒ Poseen una actividad de tipo citotóxica no dependiente de anticuerpo (**natural killer**), más intensa que la detectada en las células natural killer periféricas.
- ⇒ **Células ductales**
 - ⇒ Forman los ductos biliares
 - ⇒ A diferencia del canaliculo biliar que está formado exclusivamente por repliegues de la membrana del hepatocito y orientados transversalmente sobre los planos de los sinusoides, los ductos tienen estructura celular propia.

Zonación hepática

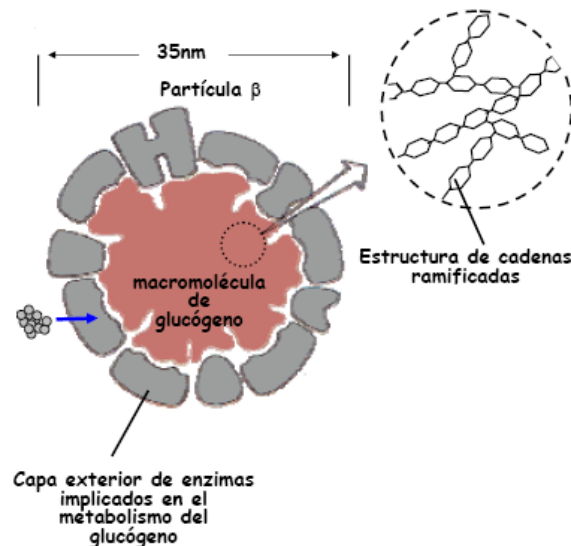
- ⇒ En el hígado el metabolismo está muy distribuido en función de la irrigación, aunque microscópicamente no lo aparente.
- ⇒ Se forma mediante **lobulillos hepáticos**: unidades funcionales del hígado con venas y arterias.
- ⇒ Mediante colorantes se pueden observar las estructuras zonadas: glucosa, oxígeno... con lo que se pueden ver zonas diferentes. Por ejemplo, no todas las zonas reciben la misma cantidad de O₂.
- ⇒ **Acini hepático**: células irrigadas por una misma rama de la vena porta y la arteria hepática. En el acini hepático, los hepatocitos se distribuyen formando un hexágono, la arteria hepática y la vena portal se ubican en los vértices y ángulos del hexágono, mientras que otra vena (**vena central**) se ubica en el centro. La sangre portal y arterial se dirige a la vena central, perdiendo saturación de oxígeno, etc.
- ⇒ Existe pues zonación funcional como consecuencia de diferencias en:
 - ⇒ Concentraciones de sustratos en el sinusoides
 - ⇒ Hay un gradiente diferencial en las concentraciones de metabolitos a lo largo del sinusoides hepático (las concentraciones van disminuyendo).
 - ⇒ El oxígeno disminuye
 - ⇒ El amonio disminuye
 - ⇒ La glutamina disminuye para luego aumentar
 - ⇒ El dióxido de carbono aumenta
 - ⇒ La glucosa se mantiene
 - ⇒ El acetato disminuye
 - ⇒ Expresión de la actividad enzimática. La expresión de los enzimas encargados de las distintas rutas es diferente según la zona del hígado tratada.
- ⇒ Esas condiciones distintas por cada zona actúan sobre el ADN y, por tanto, sus enzimas y proteínas son diferentes en cada célula, con lo que sus funciones cambian.

Distribución zonal y funciones metabólicas

Periportales	Perivenosos
⇒ Metabolismo oxidativo Ciclo de Krebs Fosforilación oxidativa	⇒ Captación de glucosa Glicólisis Síntesis de glucógeno a partir de glucosa (vía directa) Glucogenólisis a lactato y vía pentosas fosfato
⇒ Salida de glucosa Gluconeogénesis Síntesis de glucógeno desde lactato y aminoácidos Glucogenólisis a glucosa	⇒ Metabolismo de aminoácidos Formación de glutamina
⇒ Metabolismo de aminoácidos Captación de aminoácidos Aminoácido oxidasa Ureogénesis de amonio intestinal Ureogénesis de aminoácidos	⇒ Metabolismo de lípidos Lipogénesis de novo Formación y secreción de VLDL Formación de acetato a partir de acetil-CoA
⇒ Metabolismo de lípidos Oxidación de los ácidos grasos Síntesis de colesterol Formación de ácidos biliares Conversión de acetato a acetil-CoA	

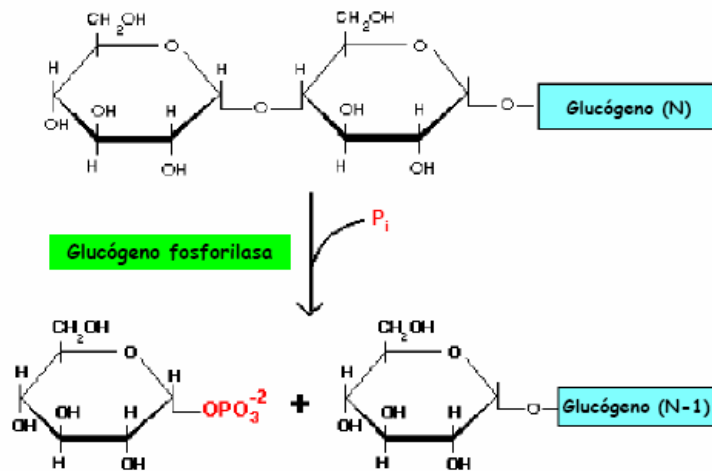
Degradación de glucógeno

⇒ Ultraestructura de los gránulos de glucógeno



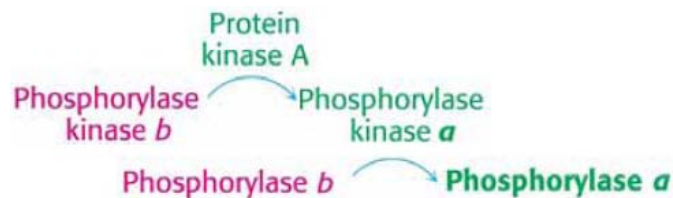
- ⇒ La roseta de glucógeno está formada por partículas β en las que el glucógeno está rodeado de proteínas (enzimas de degradación y síntesis de glucógeno).
- ⇒ El glucógeno está presente en la mayoría de las células animales
 - ⇒ Abunda en el hígado (10% peso) y en músculo esquelético (fibra muscular blanca, 3% peso).
 - ⇒ Es un polímero de la glucosa y, por tanto, una forma de almacenamiento de glucosa dentro de la célula que le sirve de reservorio energético.
 - ⇒ Es de elevado peso molecular, y sin embargo es soluble en agua.
 - ⇒ Desempeña una función similar al almidón de las plantas.
 - ⇒ El glucógeno es una macromolécula de estructura muy ramificada. Las ramificaciones son más frecuentes en la zona central que en la periferia. La molécula de glucógeno tiene un peso molecular $> 10.000.000$. En su núcleo central existe una proteína, la **glicogenina**. Puede formalmente hablarse de que se trata de una glicoproteína extraordinariamente glicosilada.
 - ⇒ **Enlaces que estructuran el glucógeno**
 - ⇒ El glucógeno es un polímero formado por unidades de glucosa unidas por dos tipos de enlaces:
 - ⇒ Enlaces $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glicosídicos (*mayoritariamente*)
 - ⇒ Enlaces $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glicosídicos (*en las ramificaciones*)
 - ⇒ **Degradación**
 - ⇒ La degradación del glucógeno ocurre desde los extremos 4-OH de las cadenas. El enzima clave es la **glucógeno fosforilasa**.
 - ⇒ La enzima **glucógeno fosforilasa** cataliza la fosforólisis de los enlaces $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glicosídicos, liberando glucosa - 1 - fosfato.



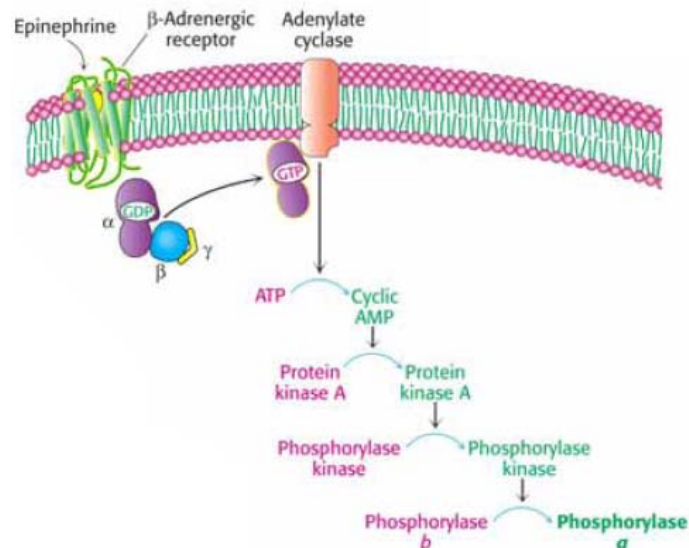


- ⇒ El piridoxal fosfato, un derivado de la vitamina B₆ actúa como grupo prostético de la glucógeno fosforilasa. El coenzima está anclado al sitio activo del enzima a través de un enlace de **base de Schiff** (formado por la condensación del aldehído y un ε-amino de una lisina).
- ⇒ La glucógeno fosforilasa rompe de una glucosa en una hasta aproximarse a una ramificación.
- ⇒ **Acciones del enzima desramificante (α-1,4-transglucosidasa)**
 - ⇒ El enzima desramificante tiene dos centros catalíticos independientes, resultante del plegamiento de una única cadena polipeptídica.
 - ⇒ La actividad **transferasa** permite hidrolizar un trisacárido de glucosa y transferirlo al extremo de otra cadena. Queda una glucosa unida por un enlace α(1→6).
 - ⇒ La actividad α(1→6) glucosidasa hidroliza el enlace α(1→6) y libera glucosa. Es la única ocasión en la que se libera glucosa del glucógeno.
- ⇒ Los productos finales de la degradación son glucosa - 1 - fosfato y una pequeña cantidad de glucosa (de la enzima desramificante).
- ⇒ La glucosa - 1 - fosfato necesita modificarse, porque no puede usarse para el metabolismo celular. La fosfoglucomutasa (con serina en el centro activo) cambia el fosfato del carbono 1 al carbono 6. Se forma así glucosa - 6 - fosfato que sí puede ser usada por el organismo.
- ⇒ **Destinos de la glucosa - 6 - fosfato en el hígado**
 - ⇒ Es sustrato de la glucosa 6 fosfatasa (presente solo en el hígado) por la que da glucosa que difunde hasta la sangre y se reparte por el cuerpo manteniendo la glucemia. Es clave para la función reguladora de la homeostasis de la glucosa que ejerce el hígado. Los demás tejidos no tienen este enzima.
 - ⇒ En otros tejidos, la glucosa - 6 - fosfato sufre degradación parcial o completa.
- ⇒ **Regulación de la glucogenólisis**
 - ⇒ La glucógeno fosforilasa es, de entre los varios enzimas que participan en el catabolismo del glucógeno, el enzima que más eficazmente regula la glucogenólisis.
 - ⇒ La regulación de la glucógeno fosforilasa hepática y muscular es diferente.
 - ⇒ La regulación de la glucogenólisis puede tener lugar por tres vías diferentes:
 - ⇒ **Interconversión enzimática** de la glucógeno fosforilasa (mecanismo dependiente de AMP; hígado)
 - ⇒ **Activación del enzima por mecanismos dependientes de calcio** (músculo e hígado)
 - ⇒ **Activación alostérica** (AMP)
 - ⇒ Dado que el destino metabólico del glucógeno es diferente, la glucogenólisis está regulada por señales hormonales diferentes en cada tejido (glucagón en el hígado y β-adrenérgicos en el músculo). El glucagón se produce en respuesta a niveles bajos de glucosa. La epinefrina es parte de la respuesta de "alerta" del individuo ante el peligro.
 - ⇒ La **glucógeno fosforilasa** existe bajo dos formas:

- ⇒ "a" es una forma **activa** del enzima (fosforilada), cuya actividad es poco sensible a los reguladores alostéricos. La del músculo es sensible a la glucosa.
- ⇒ "b" es una forma **inactiva** del enzima (defosforilada), mucho menos activa, pero puede ser activada por factores alostéricos (más en músculo que en hígado).
- ⇒ En el hígado y músculo, la glucógeno fosforilasa es fosforilada y activada por la fosforilasa kinasa.
- ⇒ Este enzima existe también bajo dos formas: una fosforilada que es activa y otra no fosforilada que es inactiva.
- ⇒ En hígado, la fosforilación y activación del enzima es catalizada por la proteína kinasa A, dependiente de AMP_c.



- ⇒ El AMP_c es un mensajero intracelular que es sintetizado por la **adenilato ciclasa**, a partir de ATP, y rápidamente degradado por las 3',5' - fosfodiesterasa.
- ⇒ **Cascada de activación de la glucógeno fosforilasa**
 - ⇒ El mecanismo en cascada permite una notable amplificación de la respuesta al agonista.



⇒ Singularidades en el músculo

- ⇒ La **glucógeno fosforilasa**, además de su interconversión y activación por fosforilación, es también regulable alostéricamente por AMP, ATP y glucosa - 6 - fosfato.
 - ⇒ **Glucosa**: efector alostérico negativo de la forma "a" (fosforilada) hepática.
 - ⇒ **AMP**: aumenta cuando los niveles de ATP son bajos, activa la forma "b" del enzima.
 - ⇒ **ATP y glucosa - 6 - fosfato**: poseen sitios de unión que se solapan con los de AMP, e inhiben la forma "b" de la fosforilasa.
- ⇒ La degradación de glucógeno se inhibe cuando existe suficiente ATP y **glucosa - 6 - fosfato**.
- ⇒ También se puede activar mediante calcio: La fosforilasa puede activarse mediante un aumento de la concentración intracelular de calcio sin necesidad de fosforilarse.
 - ⇒ Señales neuronales, la acción del IP₃, etc, pueden activar el flujo de iones calcio que a su vez produzca otros efectos (P. Ej. Activación de la glucógeno fosforilasa).
 - ⇒ Así, mediante receptores beta-adrenérgicos, la señal activaría la lipoproteína lipasa G que formaría IP₃ el cual induciría la apertura del retículo endoplásmico y el flujo de

iones calcio hacia el citoplasma. El calcio unido a calmodulina activaría la fosforilasa quinasa y esta la glucógeno fosforilasa.

⇒ En el músculo pueden actuar ambos tipos de regulación (fosforilación y por calcio), activándola parcialmente uno de ellos y activándola totalmente entre ambos.

⇒ **Fosforilasa quinasa**

⇒ Su subunidad es la calmodulina y puede activarse por dos vías:

⇒ Fosforilación de su subunidad β por la **proteín quinasa A** dependiente de AMP_c .

⇒ Unión de calcio-calmodulina para formar el holoenzima

⇒ **Desactivación de la glucogenólisis**

⇒ Los mecanismos descritos explican cómo tras una señal apropiada, se pone en marcha la glucogenólisis pudiendo dar la impresión de que una vez activada no cesaría hasta haber degradado totalmente el glucógeno.

⇒ Sin embargo, existen en la célula toda una serie de mecanismos de desactivación que garantizan que la glucogenólisis solo estará activa si existe un estímulo continuado para que así sea. En cuanto el estímulo cese, cesará la degradación.

⇒ **Disminución de los niveles de AMP_c**

⇒ Inactivación de la adenilato ciclasa por separación de G-GTP a G-GDP y su separación del enzima.

⇒ Hidrólisis del AMP_c por la fosfodiesterasa.

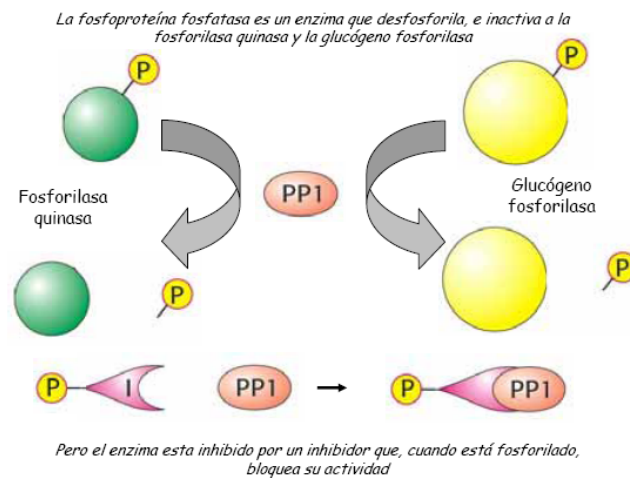
⇒ Inactivación de la proteín quinasa A.

⇒ **Disminución del calcio intracelular**

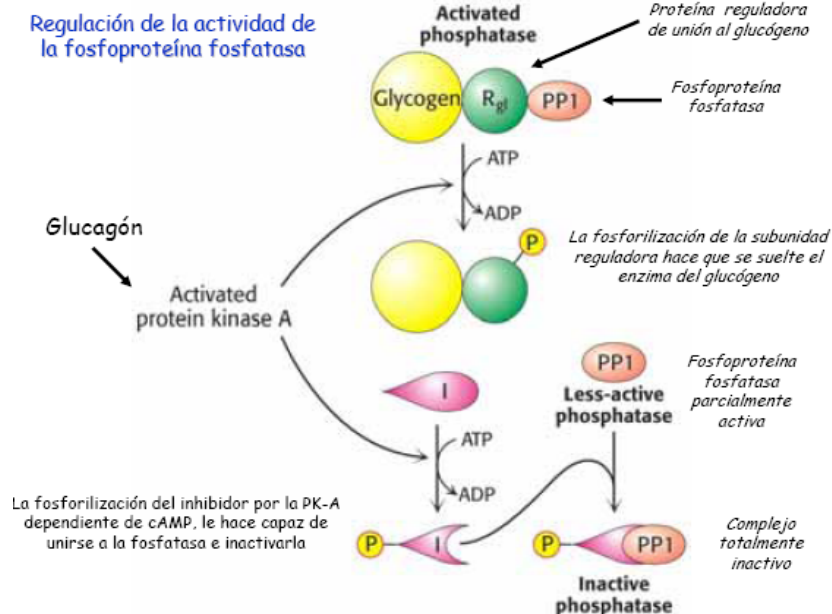
⇒ Bombeo a los correspondientes reservorios.

⇒ **Defosforilación de glucógeno fosforilasa y fosforilasa quinasa**

⇒ Una fosfoproteín fosfatasa que se inactiva por efecto del glucagón y proteínas kinasas.

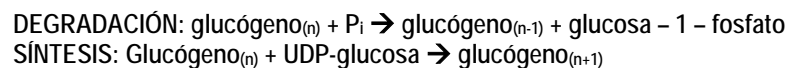


⇒ La fosfoproteín fosfatasa consigue eliminar su inhibidor y lo defosforila, inactivando posteriormente la fosforilasa quinasa y la glucógeno fosforilasa.

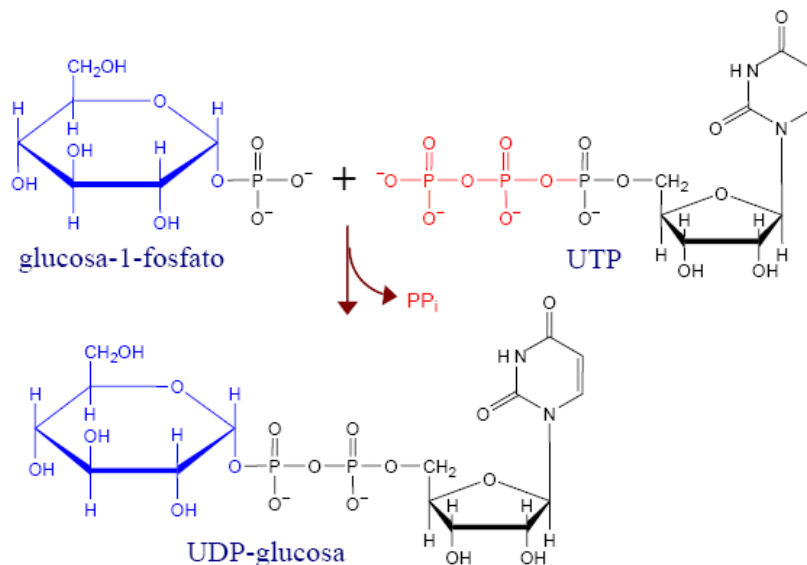


Síntesis de glucógeno

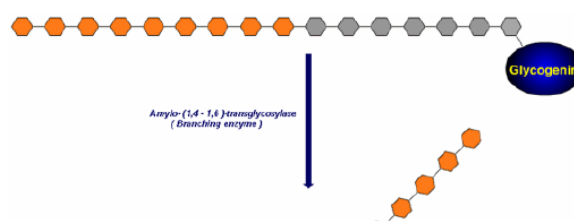
- ⇒ El contenido hepático en glucógeno oscila a lo largo del día.
- ⇒ Los niveles de glucógeno hepático oscilan considerablemente. Aumentan en el periodo post-prandial y disminuyen en el interprandial, con el fin de mantener la glucemia dentro de un rango de valores estrecho y estable.
- ⇒ La síntesis del glucógeno tiene lugar *conceptualmente* de una forma inversa a su degradación: se añaden unidades glucosa - 1 - fosfato a una estructura preexistente de glucógeno, y de esta manera se incrementa su tamaño molecular.
- ⇒ La reacción está catalizada por la **glucógeno sintetasa**
- ⇒ El enzima usa como sustrato una forma **activada de la glucosa**. En concreto, un derivado de la glucosa - 1 - fosfato más reactiva: la **UDP-glucosa**.
- ⇒ El glucógeno se sintetiza y se degrada por vías metabólicas diferentes:



- ⇒ La **UDP-glucosa** es el precursor inmediato del glucógeno y el sustrato de la **glucógeno sintetasa**.
- ⇒ **Síntesis de UDP-glucosa**
 - ⇒ Los nucleótidos difosfato derivados de los monosacáridos son los precursores más habituales en la síntesis de carbohidratos más complejos (oligosacáridos, glucoproteínas, glucosaminoglicanos, etc.)



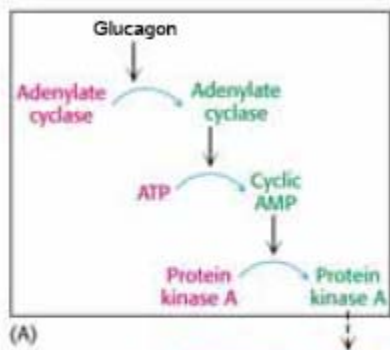
- ⇒ La glucógeno sintetasa forma enlaces α -1,4-glicosídicos y añade unidades de glucosa al extremo 4-OH de una cadena de glucógeno.
- ⇒ La glucosa y posteriormente la molécula de glucógeno, está unida a una proteína denominada **glicogenina**. La primera molécula de UDP-glucosa se une a la glicogenina utilizando la enzima **UDP-glucosil transferasa**. A partir de ella se van añadiendo más UDP-glucosa a esta UDP-glucosa inicial.
- ⇒ Formación de la estructura ramificada del glucógeno
 - ⇒ Cuando la longitud de las ramas supera un cierto tamaño, interviene un **enzima ramificante (transglucosilasa)**, que forma enlaces α -1,6.



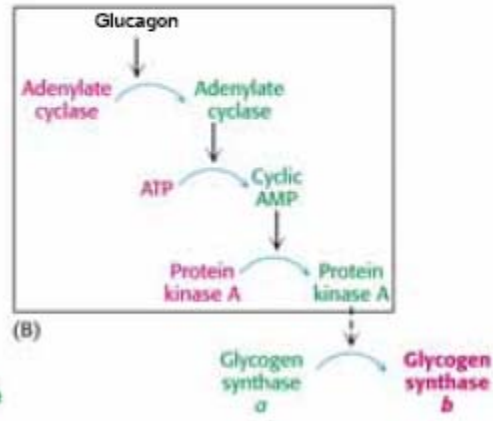
⇒ **Regulación de la glucógeno sintetasa**

- ⇒ La glucógeno sintetasa existe bajo dos formas interconvertibles. La forma activa **no** está fosforilada.
- ⇒ Normalmente el enzima **no** está fosforilado. Cuando se defosforila por la acción de la proteína quinasa A, o la fosforilasa quinasa, se inactiva.
- ⇒ La síntesis de glucógeno está regulada por la disponibilidad de sustrato (UDP-glucosa).
- ⇒ La glucógeno sintetasa se activa alostéricamente por presencia de glucosa – 6 – fosfato.
- ⇒ Regulación síntesis/degradación:
 - ⇒ Evita un ciclo fútil.
 - ⇒ El glucagón tiene efectos opuestos en la síntesis y la degradación del glucógeno.

Glucogenolisis



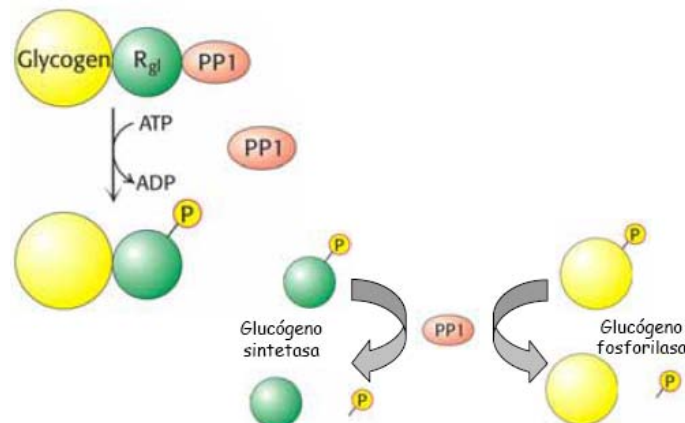
Glucogenogenesis



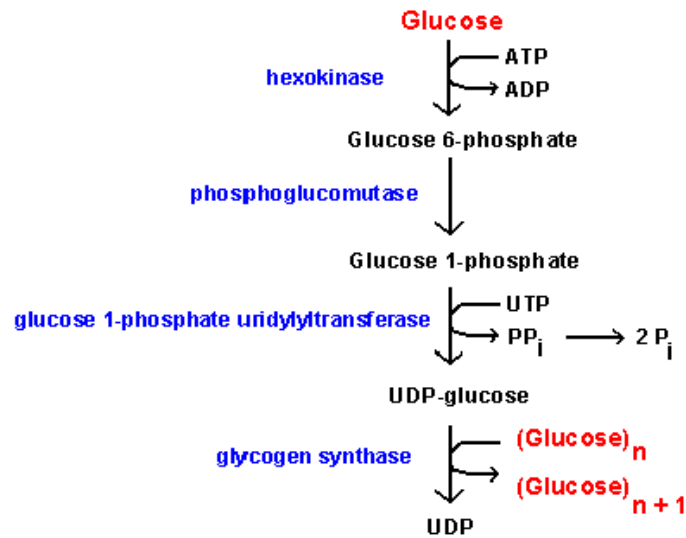
- ⇒ La insulina que se libera en el páncreas en respuesta a una elevación de la glucemia desencadena una cascada de activación de la fosfoproteína fosfatasa.
- ⇒ Esta fosfatasa cataliza la hidrólisis de los grupos fosfato de todos los enzimas implicados en el metabolismo del glucógeno (fosforilasa, fosforilasa quinasa, sintetasa...)
- ⇒ El resultado es la inactivación de la glucogenólisis y la activación de la glucogenogénesis.
- ⇒ La síntesis eficaz del glucógeno tendrá lugar en la medida que haya UDP-glucosa disponible.
- ⇒ La insulina antagoniza los efectos del glucagón.
- ⇒ La infusión de glucosa a un animal en ayunas invierte rápidamente el estado de activación de los dos enzimas clave del metabolismo del glucógeno por un aumento de la insulina circulante. Cae a mínimos la degradación y aumenta a máximos la síntesis.

⇒ **Mecanismo de acción de la insulina**

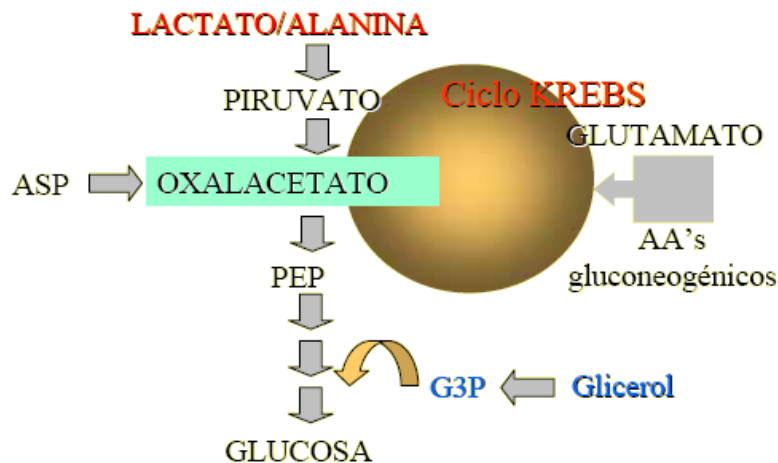
- ⇒ La fosfoproteína fosfatasa activa, actuará sobre las dos enzimas claves inactivando la glucógeno fosforilasa y activando la glucógeno sintetasa.



⇒ Vía directa de incorporación de glucosa



⇒ Vía indirecta de incorporación de glucosa



⇒ Patologías

- ⇒ Normalmente son enfermedades genéticas que afectan a un gen que muta e interfiere en la función de los enzimas. La actividad enzimática no se expresa de forma adecuada y/o en el sitio adecuado.
- ⇒ **Glucogenosis de tipo I: enfermedad de Von Gierke**
 - ⇒ Incapacidad de producir liberación de glucosa al torrente sanguíneo a partir de glucosa-6-fosfato. No existe la glucosa fosfatasa.
 - ⇒ Manifestación hepática
 - ⇒ Hipoglucemia severa durante el ayuno
 - ⇒ Aumento de la glucólisis hepática
 - ⇒ Acidemia severa: aumenta la glucosa, aumenta la glucólisis, aumenta el lactato y aumenta la acidez.

- ⇒ Enfermedad grave
- ⇒ **Glucogenosis de tipo V: enfermedad de McArdle**
 - ⇒ Ausencia de fosforilasa muscular.
 - ⇒ No se moviliza el glucógeno como consecuencia del ejercicio
 - ⇒ Los pacientes sufren calambres y la imposibilidad de realizar ejercicios mínimamente energéticos.
 - ⇒ No se observa el aumento de lactato sérico típico después de un esfuerzo muscular.
 - ⇒ Daño muscular (distrofia) como consecuencia de un metabolismo energético inadecuado.
 - ⇒ Aumento de marcadores de lesión muscular: creatín fosfatasa, aldolasa, mioglobina...)
- ⇒ **Glucogenosis tipo IV: enfermedad de Hers**
 - ⇒ Ausencia de fosforilasa hepática
 - ⇒ No se moviliza el glucógeno hepático
 - ⇒ La hipoglucemia es moderada, compensada en parte por la gluconeogénesis.
- ⇒ **Glucogenosis tipo II: enfermedad de Pompe**
 - ⇒ Ausencia de α -1,4 glucosidasa lisosomal
 - ⇒ Acumulación de rosetas de glucógeno no degradadas en el interior de los lisosomas.
 - ⇒ Las alteraciones metabólicas no son muy pronunciadas dado que las otras vías metabólicas del glucógeno no están afectadas.
 - ⇒ Cardiomegalia que puede producir la muerte a edad temprana por fallo cardíaco.
- ⇒ **Glucogenosis tipo III: enfermedad de Cori**
 - ⇒ Ausencia del enzima desramificante
 - ⇒ El glucógeno solo se puede degradar parcialmente por la glucógeno fosforilasa
 - ⇒ Manifestaciones clínicas más moderadas que en la enfermedad de Von Gierke. Hipoglucemia menos severa.
 - ⇒ Acumulación de glucógeno hepático.

