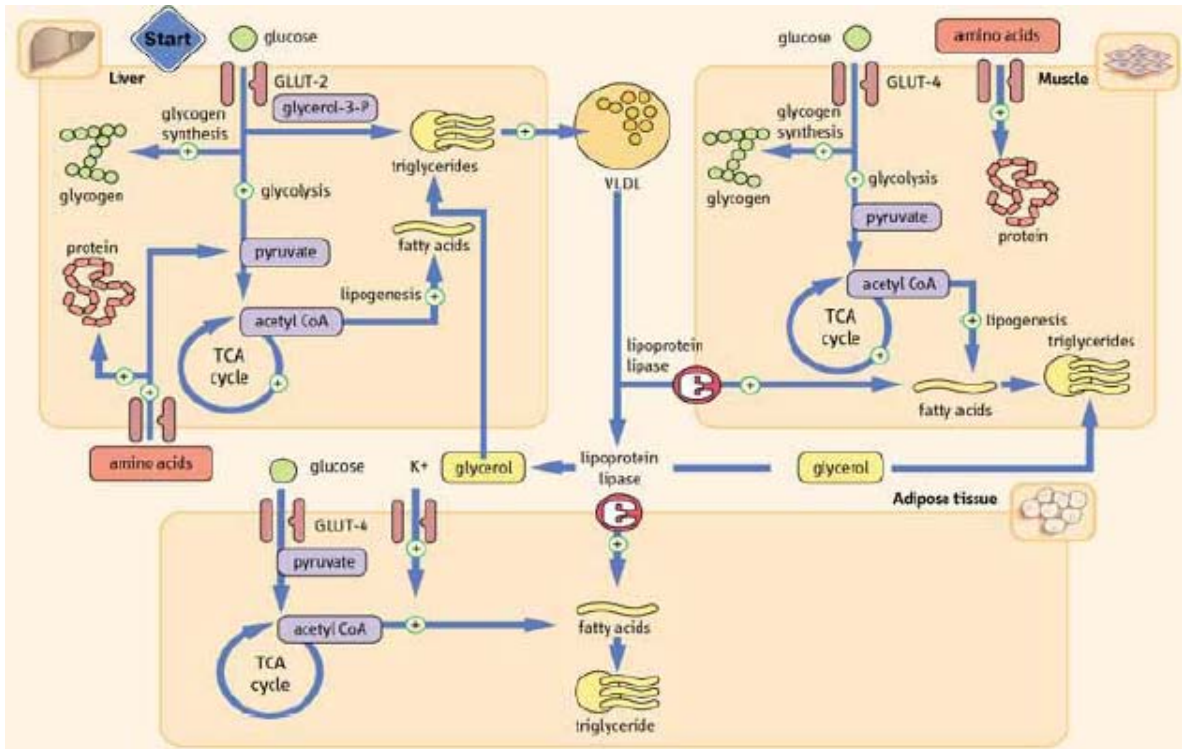


Principales funciones del hígado

- ⇒ **Metabolismo de carbohidratos**
 - ⇒ Homeostasis de la glucosa sérica
 - ⇒ Síntesis, almacenamiento y movilización del glucógeno
 - ⇒ Gluconeogénesis a partir de otros precursores (lactato, glicerol y aminoácidos)
 - ⇒ Catabolismo de hexosas
 - ⇒ Glicólisis como vía precursora de la síntesis de ácidos grasos
- ⇒ **Metabolismo de lípidos**
 - ⇒ Síntesis de novo de ácidos grasos y triacilglicéridos
 - ⇒ Síntesis / catabolismo de colesterol (ácidos biliares)
 - ⇒ Síntesis / metabolismo de lipoproteínas plasmáticas
 - ⇒ Oxidación de ácidos grasos (β -oxidación)
 - ⇒ Producción de cuerpos cetónicos durante el desayuno
- ⇒ **Metabolismo nitrogenado**
 - ⇒ Síntesis de proteínas plasmáticas
 - ⇒ Interconversión de aminoácidos no esenciales
 - ⇒ Gluconeogénesis / cetogénesis del esqueleto carbonado durante el ayuno
 - ⇒ Producción de urea a partir del nitrógeno de los aminoácidos
 - ⇒ Catabolismo de bases púricas y pirimidínicas
- ⇒ **Otras funciones metabólicas**
 - ⇒ Secreción biliar
 - ⇒ Metabolismo de la bilirrubina
 - ⇒ Metabolismo de xenobióticos (detoxificación)
 - ⇒ Catabolismo de hormonas
 - ⇒ Biosíntesis del grupo hemo

Metabolismo de carbohidratos

- ⇒ **Regulación de la glucemia**
 - ⇒ Los niveles de glucosa en ayuno sufren leves variaciones de mmol en una persona normal (aproximadamente 4.5 – 10 mmol).
 - ⇒ En un diabético los niveles de glucosa son mayores por término medio (9 mmol/L), en una persona normal la media ronda los 5 mmol/L, mientras que los hipoglucémicos se acercan a un 2.5 mmol/L.
 - ⇒ El hígado regula la glucemia mediante el control de hormonas.
 - ⇒ Las hormonas pueden ser de acción rápida (epinefrina) o de acción sostenida como el cortisol.
 - ⇒ Hay hormonas que tienen un efecto **hipoglucémico** (insulina) y otras **hiperglucémico** (epinefrina, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento)
 - ⇒ Entre las causas de una hipoglucemia podemos destacar
 - ⇒ Ejercicio
 - ⇒ Ayuno
 - ⇒ Exceso de insulina exógena
 - ⇒ Exceso de insulina endógena (insulinoma)
 - ⇒ Inhibición de la gluconeogénesis (fármacos, alcohol...)
 - ⇒ **Efectos de la insulina**
 - ⇒ La insulina favorece la absorción de glucosa y su utilización en la glicólisis. Así mismo favorece la lipogénesis y la esterificación de ácidos grasos, la glucogenogénesis y el crecimiento celular (síntesis de proteínas). También se absorben aminoácidos y lípidos. Se activa la síntesis de lipoproteínas.



⇒ Efectos metabólicos del glucagón

⇒ El glucagón favorece la glucogenólisis y la liberación de glucosa. Detiene el crecimiento celular y activa la lipólisis y la hidrólisis de los triglicéridos. Activa también la gluconeogénesis y la síntesis de cuerpos cetónicos y lipoproteínas VLDL para abastecer al resto del cuerpo.

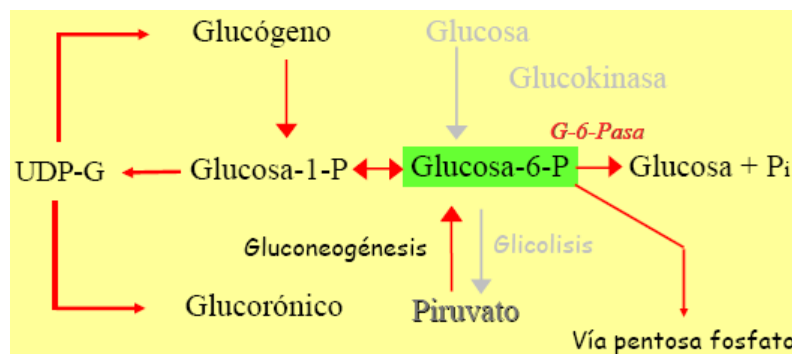
⇒ Interconversión de monosacáridos

⇒ Destinos de la glucosa - 6 - fosfato

⇒ La glicólisis es una ruta metabólica de poca importancia energética para el hepatocito.

⇒ La glucosa - 6 - fosfato se utiliza para sintetizar glucagón y llenar las reservas hepáticas que colaborarán a regular la glucemia y parte de ella se dirige a la vía de las pentosas fosfato.

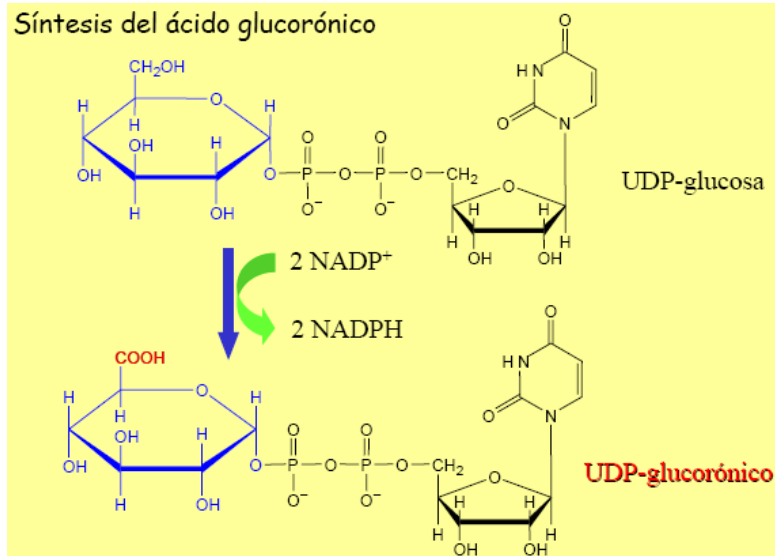
⇒ Esta vía de las pentosas fosfato es la fuente esencial de NADPH que utiliza el hepatocito para muchas de sus funciones biológicas.



⇒ Gluconeogénesis

⇒ En los hepatocitos el oxalacetato se utiliza para formar glucosa. Este oxalacetato procede del metabolismo de la alanina (de origen muscular) o el lactato (normalmente también de origen muscular y de los eritrocitos (las mayores fuentes de ácido láctico del cuerpo)), también procede del propio ciclo de los ácidos tricarbónicos.

⇒ Ácido glucurónico



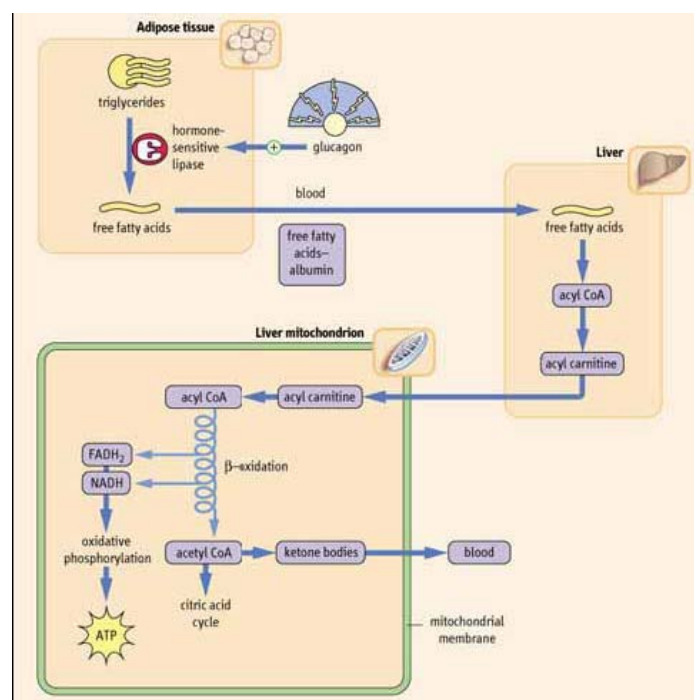
⇒ Visión global del papel del hepatocito en el metabolismo de carbohidratos

- ⇒ El hígado utiliza poca glucosa para la producción de energía. La mayor parte de la energía la obtiene por la oxidación del FADH₂, FMNH₂ y NADH, así como por descarboxilación oxidativa del acetil-CoA proveniente de ácidos grasos y aminoácidos
- ⇒ La glucosa se utiliza para su incorporación directa al glucógeno, así como para la oxidación a través de la vía de las pentosas como fuente de NADPH para la síntesis de ácidos grasos
- ⇒ En exceso de glucosa, el acetil-CoA generado en la glicolisis sirve de fuente para la síntesis de ácidos grasos
- ⇒ Es el principal lugar del catabolismo de los otros monosacáridos de la dieta
- ⇒ Es el órgano gluconeogénico por excelencia. Lactato, alanina, glicerol y aminoácidos gluconeogénicos son los principales substratos.
- ⇒ Contribuye de manera decisiva a la homeostasis de la glucemia a través de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis. Está regulada hormonalmente.

El papel del hígado en la regulación del metabolismo de los lípidos

⇒ Oxidación de los lípidos.

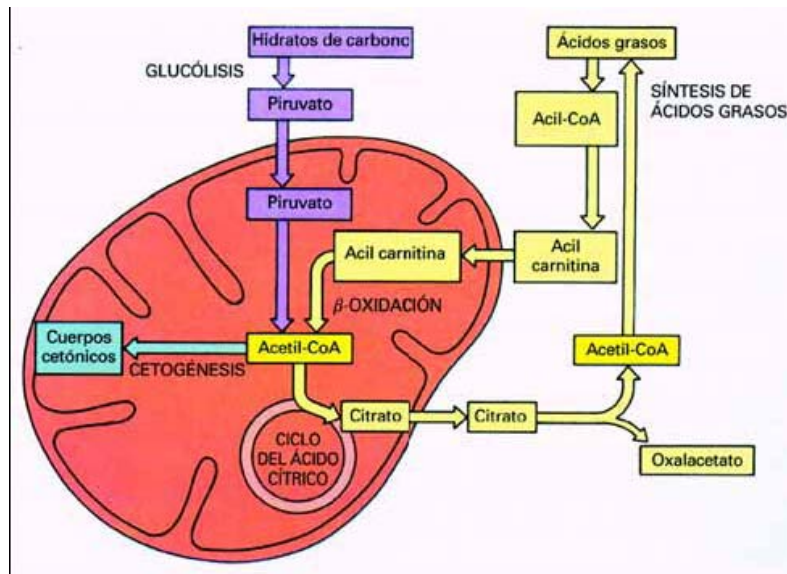
- ⇒ La β -oxidación de los ácidos grasos proporciona a los hepatocitos el suministro de energía que éstos necesitan para el desarrollo de sus funciones sintéticas
- ⇒ Regulación de la lipólisis en el hígado



⇒ **Síntesis de ácidos grasos**

- ⇒ La síntesis de lípidos (ésteres de glicerol) tiene lugar bien a partir de ácidos grasos movilizados de tejido adiposo (1) o "de novo" (2) y ocurre en el citosol
- ⇒ La síntesis de novo ocurre cuando hay aporte de glucosa que no se destina ni a síntesis de glucógeno ni a glicólisis
- ⇒ El metabolito de partida es acetil-CoA resultante de la descarboxilación del piruvato en la mitocondria
- ⇒ El acetil-CoA producido en la mitocondria sale en forma de citrato para dar origen a ácidos grasos (3)

Integración glicólisis/lipólisis/ síntesis ácidos grasos y cetogénesis en el hepatocito



⇒ **Biosíntesis de cuerpos cetónicos**

- ⇒ Durante los periodos de ayuno, hay una movilización de ácidos grasos tanto de origen hepático como extrahepático.
- ⇒ La β -oxidación de los ácidos grasos genera FADH₂ NADH y acetil-CoA
- ⇒ El hepatocito obtiene suficiente energía de la oxidación del FADH₂ y NADH
- ⇒ El acetil-CoA no es eficientemente oxidado porque el ciclo de Krebs funciona a menor rendimiento debido a niveles bajos de oxalacetato
- ⇒ La condensación del exceso de acetil-CoA no utilizado da origen a los cuerpos cetónicos que sirven de combustible energético para otros tejidos

⇒ **Utilización de los cuerpos cetónicos por los tejidos**

- ⇒ Los cuerpos cetónicos son captados con facilidad por otros tejidos tales como músculo esquelético y cardíaco.
- ⇒ Son convertidos a acetoacetil-CoA y finalmente a acetil CoA.
- ⇒ Los cuerpos cetónicos son una excelente fuente de energía durante el ayuno prolongado
- ⇒ El músculo es el mayor consumidor de cuerpos cetónicos, y lo hace en proporción a su concentración en sangre.
- ⇒ El cerebro se adapta paulatinamente al uso de los cuerpos cetónicos, reduciendo en casi la mitad su necesidad de glucosa.

⇒ **Metabolismo de las lipoproteínas**

- ⇒ *Ver tema correspondiente*

⇒ **Síntesis del colesterol**

- ⇒ *Ver tema correspondiente*

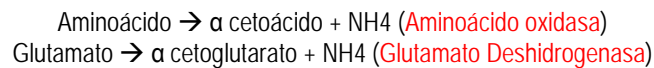
⇒ **Visión global del papel del hepatocito en el metabolismo de lípidos**

- ⇒ El hígado tiene una notable capacidad para la captación de ácidos grasos liberados por el tejido adiposo Constituyen la principal fuente energética del hepatocito por la oxidación del FADH₂, y NADPH, así como por descarboxilación oxidativa del acetil-CoA proveniente de la β -oxidación.

- ⇒ Una excesiva movilización de ácidos grasos, con niveles bajos de glucosa, impide la adecuada utilización del acetil-CoA por el ciclo de Krebs. En esas condiciones se forman cuerpos cetónicos por condensación de dos moléculas de acetil-CoA.
- ⇒ El hígado es asimismo lugar de síntesis esterificación de ácidos grasos. En exceso de glucosa, el acetil-CoA generado en la glicólisis sirve de fuente para la síntesis de ácidos grasos.
- ⇒ Los ácidos grasos esterificados son reexportados bajo la forma de VLDL.
- ⇒ Es el lugar principal de la síntesis del colesterol
- ⇒ **Metabolismo anormal de lípidos en la enfermedad alcohólica: esteatosis**
 - ⇒ El metabolismo del alcohol por el hígado (CH₃-CH₂OH) en un individuo alcohólico produce una significativa cantidad de NADH.
 - ⇒ Un cociente NADH/NAD⁺ elevado inhibe la oxidación de los ácidos grasos, tanto los de origen adiposos, como los sintetizados de novo
 - ⇒ Los ácidos grasos que llegan al hígado procedentes de la dieta o de la lipólisis del tejido adiposo son re-esterificados para formar triglicéridos
 - ⇒ Estos son empaquetados en forma de VLDL's y salen de nuevo a la circulación
 - ⇒ La disminución del parénquima hepático de los hepatocitos, como consecuencia de la lesión por el alcohol se traduce en su incapacidad por re-exportar los triglicéridos que se acumulan en el citoplasma del hepatocito dando origen a una esteatosis.

El papel del hígado en el metabolismo de aminoácidos

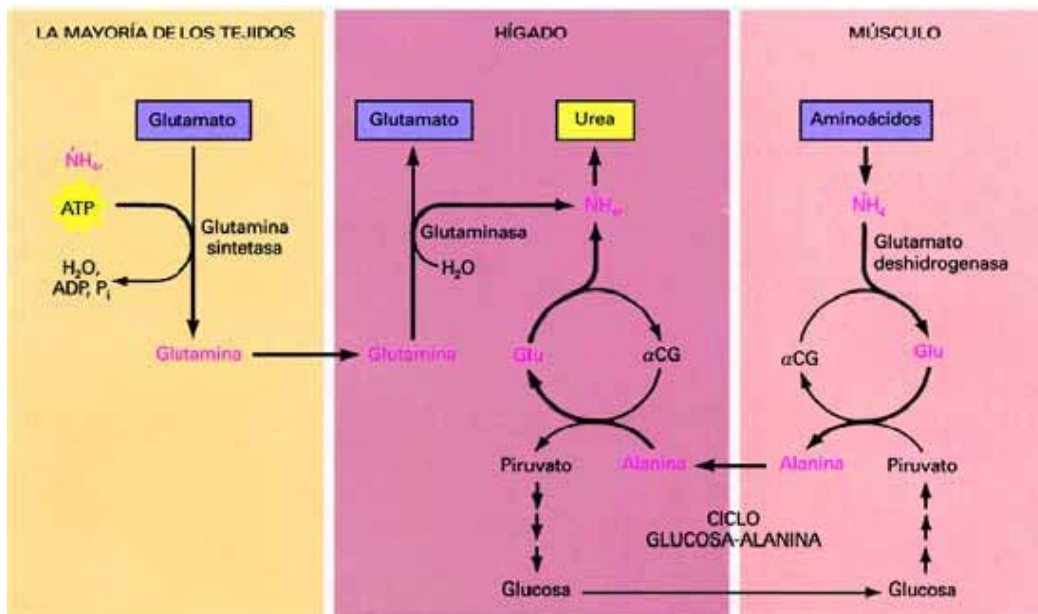
- ⇒ **Catabolismo de aminoácidos**
 - ⇒ Desaminación oxidativa



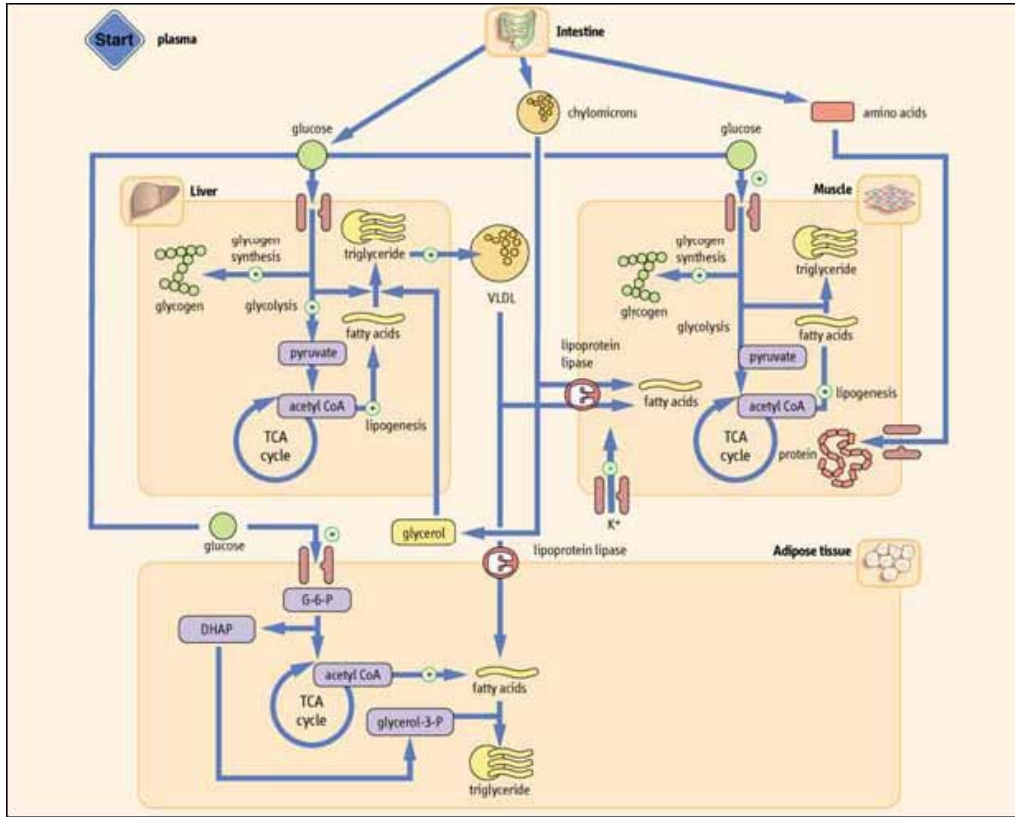
- ⇒ Transaminaciones



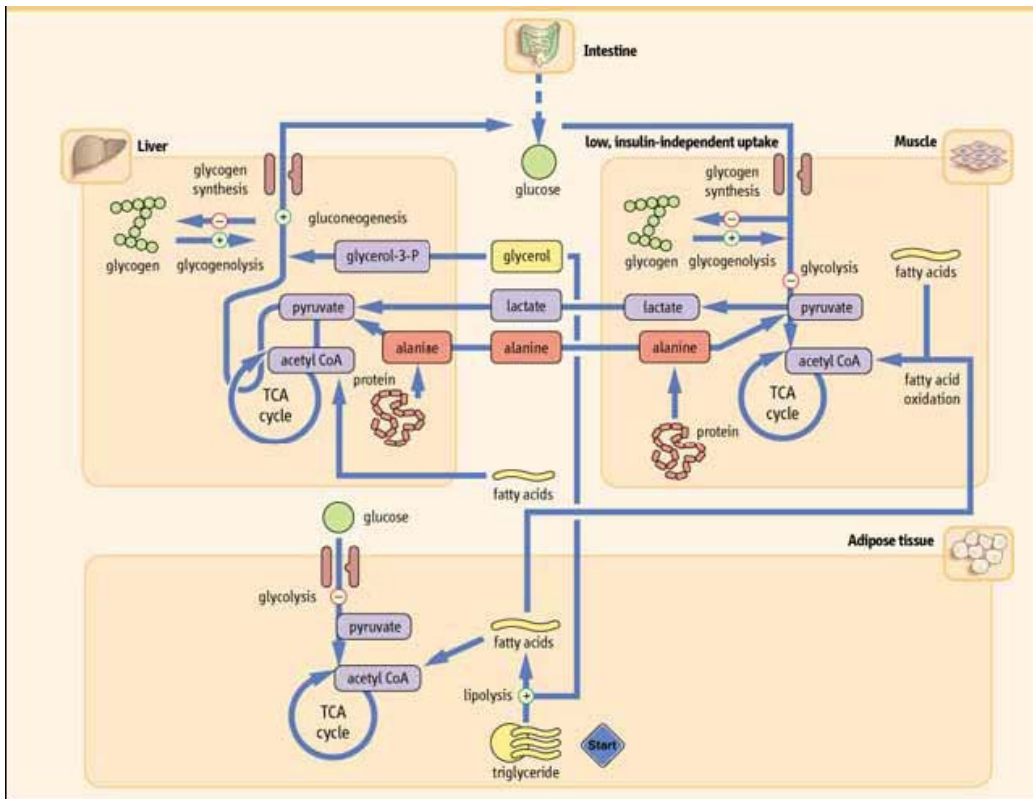
- ⇒ **El caso singular de los aminoácidos ramificados**
 - ⇒ El hígado no posee la transaminasa que los convierte en el correspondiente cetoácido
 - ⇒ Dicho enzima se expresa en el músculo
 - ⇒ Solo si se transamina en el músculo (lo cual ocurre si hay en exceso), el correspondiente cetoácido podrá ser metabolizado en el hígado
 - ⇒ De esta manera se evita una degradación innecesaria de estos aminoácidos esenciales
- ⇒ **Transporte del NH₄⁺ hacia el hígado**



- ⇒ El papel del hígado en la regulación del metabolismo durante el ayuno
- ⇒ Post-prandial



- ⇒ Entre comidas



⇒ Ayuno prolongado

