

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"
Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Cabrera

Metabolismo celular de la glucosa y la amoniogénesis en el riñón

Glucose cellular metabolism and ammoniogenesis in the kidney

Iecenia Espinosa Santisteban^I, Adina Pérez Mejías^{II}, Aydelín Pérez Ramos^{III}, María Ofelia Barber Fox^{IV}

^IEspecialista Primer Grado Medicina General Integral. Especialista Primer Grado Fisiología Normal y Patológica. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"
iecenia@giron.sld.cu

^{II}Especialista Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista Primer Grado Fisiología Normal y Patológica. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"
adina.perez@infomed.sld.cu

^{III}Especialista Primer Grado Fisiología Normal y Patológica. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" aydelinperez@infomed.sld.cu

^{IV}Especialista Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular. Dra. En Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Cabrera. mobf@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Al igual que el hígado, el riñón realiza actividades metabólicas complejas, esto es posible debido a la presencia de múltiples complejos enzimáticos capaces de realizar todas las transformaciones metabólicas necesarias. El metabolismo renal tiene características diferentes en la corteza y la médula del órgano, debido a la desigual irrigación que reciben estas zonas.

Metodología: Con el objetivo de describir las esencialidades del metabolismo de la glucosa y la amoniogénesis en el riñón, se utilizaron métodos lógico-deductivos,

analíticos y sintéticos. teniendo como base resultados científicos de diferentes investigadores, consultados en revistas científicas nacionales e internacionales, impresas y electrónicas; estas últimas obtenidas de bases de datos especializadas, como Scielo, PubMed y Hinari.

Desarrollo: La glicólisis es la vía metabólica que aporta la mayor cantidad de energía, destinada principalmente al transporte de sustancias y la respiración celular en el tejido. La gluconeogénesis adquiere importancia en los estados de alteración del equilibrio ácido-base donde se compromete la eficiencia metabólica del tejido hepático. El proceso gluconeogénico emplea como sustrato principal la glutamina, cuya concentración en las células tubulares renales es mayor que en el plasma sanguíneo. Este aminoácido es el principal contribuyente de la amoniogénesis renal. Esta última constituye el principal mecanismo de excreción de amoníaco en el organismo.

Conclusiones: El metabolismo de la glucosa que ocurre en el riñón tiene como resultante el adecuado funcionamiento de los sistemas de transportes tubulares del órgano.

Palabras clave: metabolismo renal, energía y transporte de sustancias en el riñón.

ABSTRACT

Introduction: The same as the liver, the kidney carries out complex metabolic activities, this is possible due to the presence in the same one of multiple complex enzymatic able to carry out all the necessary metabolic transformations. The kidneys intervene in the metabolism through several processes that happen in a different way in the different portions of the organ.

Methodology: with the objective of describing the particularities of the metabolism of the glucose and the amoniogénesis in the kidney logical-deductive, analytic and synthetic methods were used. taking like different investigators' scientific base, consulted in national and international, printed and electronic scientific magazines; these last ones obtained of specialized databases, as Scielo, PubMed and Hinari. The glycolysis is the metabolic but old road, it contributes the biggest quantity in energy dedicated mainly to transport of substances and to renal breathing. The renal glyconeogenesis acquires great importance in the states of alteration of the acid-base equilibrium where decrease liver metabolic efficiency. Glutamine is the main substrate of the renal glyconeogenesis, to the whose concentration in the renal tubular cells is bigger than the plasmatic one. This amino acid is the main contributor of the renal amoniogenesis. The last constitutes the main mechanism of excretion of ammonia in the organism.

Conclusion: renal glucose metabolism has as result the adequate function of the tubular transport system.

Key word: renal metabolism, energy and transport of substances in the kidney.

INTRODUCCIÓN

El riñón contribuye a la homeostasis corporal a través de las conocidas funciones excretoras. Las actividades metabólicas de las células epiteliales tubulares que

sustentan estas funciones están menos descritas en la literatura, dificultando la obtención de bibliografía que resuma las esencialidades de este complejo tema.

Estas actividades están relacionadas principalmente con los mecanismos de transporte tubular, dígase reabsorción de sodio, glucosa, aminoácidos, cloro y la excreción de potasio, hidrógeno, ácidos y bases orgánicas. Además interviene en la síntesis de hormonas, degrada proteínas de bajo peso molecular, participa en disímiles conversiones metabólicas dirigidas a la conservación de energía y a la regulación de la composición de los fluidos corporales.^{1,2}

Al igual que el hígado, el riñón realiza actividades metabólicas complejas, esto es posible debido a la presencia en el mismo de múltiples complejos enzimáticos capaces de realizar todas las transformaciones metabólicas necesarias.^{1,3-9} El metabolismo renal no ocurre de igual manera en las diferentes partes del órgano. Estudios realizados con carbono 14 demuestran la anterior afirmación, la corteza recibe 90 % del flujo sanguíneo, se encarga principalmente de la síntesis de glucosa a partir de compuestos no glucídicos (gluconeogénesis) y la médula, a la que solo llega 10 % del flujo, la degrada a través de un proceso conocido como glucólisis, lo que guarda relación con la desigual distribución de oxígeno y enzimas en ambas zonas.^{1,4,9-13}

Metodología

Con el objetivo de describir las esencialidades del metabolismo de la glucosa y la amoniogénesis en el riñón, se utilizaron métodos lógico-deductivos, analíticos y sintéticos. Utilizando como fuente bibliográfica, resultados científicos de diferentes investigadores, consultados en revistas científicas nacionales e internacionales, impresas y electrónicas; estas últimas obtenidas de bases de datos especializadas, como Scielo, PubMed, Hinari; a las cuales se accedió a través del buscador Google.

DESARROLLO

La glucólisis es la vía metabólica más antigua; en ella participa un conjunto de 11 enzimas ubicadas en el citoplasma de las células tubulares, distribuidas de igual forma a lo largo de la nefrona.^{1, 4,14} Este proceso metabólico es fuente importante de energía y consta de 2 etapas fundamentales, las cuales relacionamos a continuación:

- 1) Formación de dos triosas fosfatadas.
- 2) Transformación de gliceraldehído 3fosfato a ácido pirúvico.

Existen varias reacciones esenciales que regulan la glucólisis, las que están catalizadas por enzimas como:

- Hexoquinasa 1 (Transformación de glucosa a glucosa 6 fosfato).
- Piruvatoquinasa (Transformación de ácido fosfoenolpirúvico a ácido pirúvico).
- Fosfofructoquinasa (Transformación de fructosa 6 fosfato a fructosa 1,6 bifosfato).

Esta última es la más importante porque participa en una reacción irreversible sin la cual no podría realizarse el proceso. Es necesario destacar que esta enzima

puede ser inhibida por acción del citrato, el ATP y valores bajos de pH, y activada por la fructosa 2,6 bifosfato y el AMP.^{1, 3, 15}

El ácido pirúvico formado es degradado hasta dióxido de carbono y agua a través de 2 mecanismos, los cuales están relacionados con la presencia o no de oxígeno y constituyen fuente de energía al organismo; estos son:

1. La vía anaerobia: Ocurre en ausencia de oxígeno; en ella se degrada el ácido pirúvico a ácido láctico por acción de la enzima láctico deshidrogenasa con el aporte de 2 moléculas de ATP. En el riñón, 30 % de la glucosa se transforma en lactato en la médula.^{9,15}

2. La vía aerobia: En ella, el ácido pirúvico es transformado a acetil-CoA por acción de la pirúvico deshidrogenasa, con la formación de 32 moléculas de ATP y constituye la vía principal de obtención de energía para la realización de los diferentes procesos del riñón (respiración celular, transporte de sustancias, etcétera).^{1, 3, 11} (Figura 1).

De 13 a 25 % de la glucosa es utilizada en la respiración renal por la oxidación directa de esta; puede ocurrir por dos mecanismos.

2.1. Ciclo hexosas monofosfato que aporta 1 % de la energía utilizada, pero cobra gran importancia como fuente de NADPH y de pentosas, necesarias para la biosíntesis de ácidos nucleicos, ácidos grasos y procesos tubulares de secreción de ácidos e hidrógeno. Este mecanismo se incrementa en la acidosis metabólica, la depleción de sodio y el crecimiento renal.^{1, 10, 15, 16} (Figura 1).

2.2. Ciclo glucosa-Xilulosa: Aporta más energía que el ciclo anterior, se caracteriza por la transformación de la Xilulosa y la obtención de ribosa, un importante precursor de nucleótidos, mucopolisacáridos, en la síntesis de inositol que es transformado a fosfatidil inositol, el cual es un componente de las membranas celulares tubulares renales.^{10,15,16} (Figura 1).

En ambos ciclos, la enzima reguladora es la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa cuya actividad depende de los niveles de NADPH.^{1,11,15,16}

El proceso metabólico más importante de los que ocurren a nivel renal está representado por la gluconeogénesis, debido al papel que desempeña en el organismo ante situaciones extremas. Sus principales sustratos son: el piruvato, citrato, lactato, alfaetoglutarato, glicina y glutamina. Esta última es la más utilizada por el riñón.^{1,3,5,8,16-18}

Todos los complejos enzimáticos participantes en ella se ubican en el túbulo proximal, exclusivamente en el segmento S1.^{8,10,13}

Las enzimas participantes en las reacciones reguladoras del proceso son:

- Pirúvico carboxilasa (de ácido fosfoenolpiruvico a ácido pirúvico).
- Difosfofructofosfatasa (de fructosa 6 fosfato a fructosa 1,6 bifosfato).
- Fosfoenolpirúvico carboxiquinasa(de ácido oxalacético a ácido fosfoenol pirúvico). .

Esta vía metabólica adquiere mayor importancia cuando el aporte de glucosa no satisface las demandas metabólicas (dietas hipocalóricas, desnutrición). En el riñón la actividad del ion hidrógeno tiene marcados efectos, así cuando el pH disminuye

sea por acidosis metabólica o respiratoria aumenta la gluconeogénesis, pero solo a expensas de sustratos que forman ácido oxalacético (glutamina, glutamato, alfaetoglutarato, citrato, etcétera).^{4, 7, 8, 19, 20} La capacidad renal de convertir ácidos orgánicos (alfaetoglutarato, ácido láctico) en glucosa es un ejemplo de mecanismo no excretorio del riñón en la regulación del pH.²⁰

En acidosis, aumenta la actividad de la fosfoenol pirúvico carboxiquinasa (PEPCK); este aumento está relacionado con la conversión de una forma monomérica inactiva a una forma dimerica activa de la enzima. Este estado disminuye además el índice de degradación de la PEPCK.^{1,8,19,21,22}

En la regulación de la gluconeogénesis, influyen diferentes hormonas como la insulina, glucagón, epinefrina, paratohormona, prostaglandinas, entre otras, que intensifican la producción renal de glucosa a partir de dos mecanismos fundamentales: el aumento de las concentraciones de AMPc y el aumento de las concentraciones intracelulares de calcio.

La glutamina es el precursor más importante de la gluconeogénesis en el riñón y entra en el proceso a través de la transformación en ácido alfaetoglutarato que es incorporado al ciclo de Krebs, de aquí sufre diversas reacciones hasta piruvato, por acción de la pirúvico carboxilasa, es llevado a fosfoenol pirúvico e incorporado a la vía gluconeogénica donde se transforma a glucosa. Existen dos mecanismos fundamentales a través de los cuales la glutamina se transforma en alfaetoglutarato con la consiguiente liberación de amoníaco, siendo esta la más importante fuente de amoníaco en el organismo.^{8,22,23} (Figura 1)

Amoniogénesis renal

La excreción de amoníaco se relaciona con la excreción urinaria de ácidos no volátiles; las alteraciones del pH sanguíneo afectan dicho proceso, siendo elevada su excreción en acidosis y baja en alcalosis. El amoníaco urinario es producido en el interior de las células tubulares renales a partir de precursores extraídos de la sangre que perfunde al órgano. Las variaciones de la composición urinaria, los cambios en las células tubulares o ambos pueden controlar la producción y excreción de este.^{1,3,17}

Los elementos que contribuyen al reservorio renal de amoníaco son dos: el amoníaco sanguíneo, que constituye la tercera parte del que se excreta, que en condiciones normales se mantiene constante, pero puede ser incrementado experimentalmente por la administración de aminoácidos o de sales de amonio y el amoníaco formado en el riñón. En condiciones de equilibrio ácido-base, la producción renal de amoníaco incrementa la cantidad de esta sustancia que abandona el riñón en una cifra superior a la que ingresa por el sistema arterial. La fuente principal de producción intrarrenal de amoníaco es la glutamina, el aminoácido más abundante en el plasma, aunque también puede originarse del metabolismo de otros aminoácidos como la alanina, asparagina y la histidina.^{1,3,6,8,17,21}

La concentración de glutamina en las células tubulares renales excede al nivel plasmático, la glutamina filtrada se reabsorbe completa e independientemente del estado ácido base. Una vez en la célula es transportada a las mitocondrias, donde se efectúan los procesos de desamidación y desaminación, los mismos pueden ocurrir por dos vías en las que participan diferentes complejos enzimáticos.^{1, 3, 17, 21} (Figura 1)

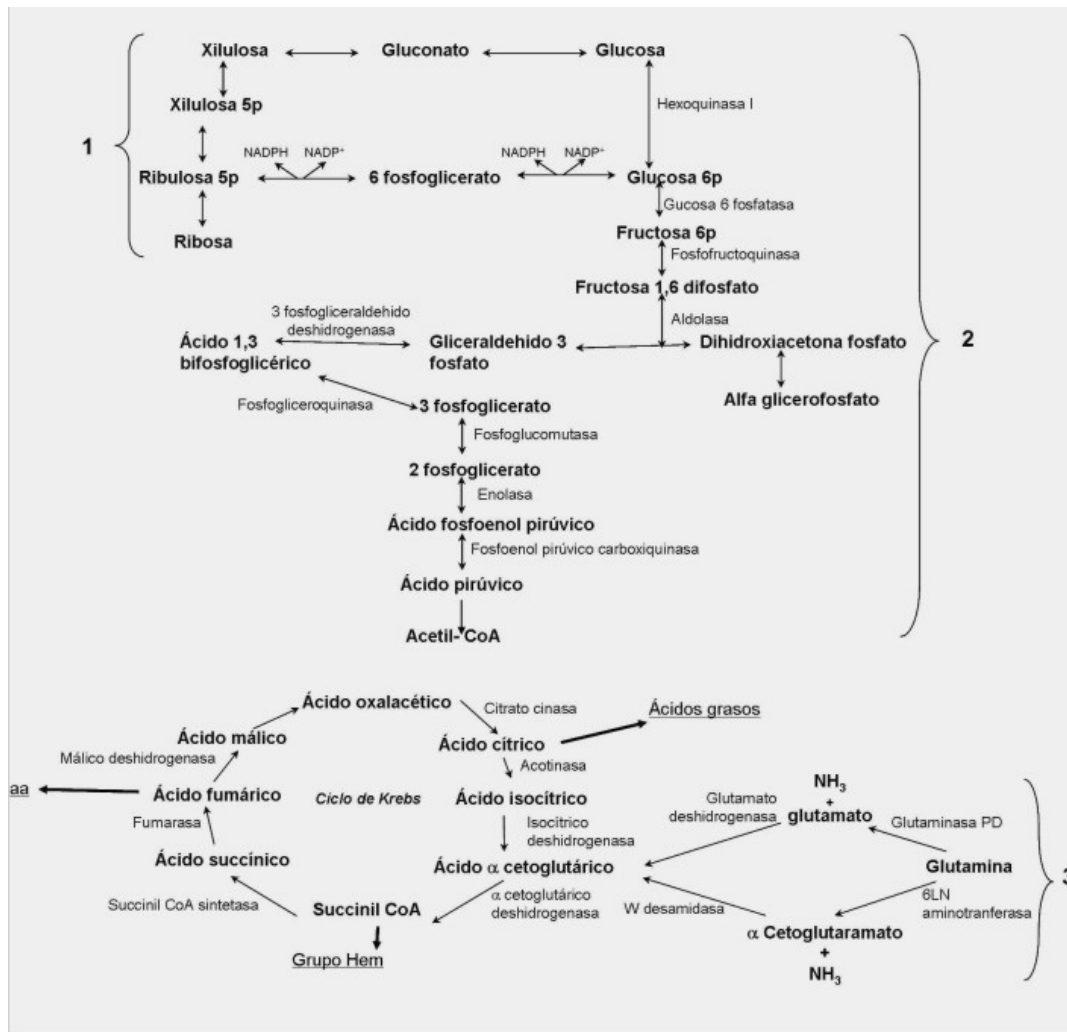


Fig. 1: Ciclo de las Pentosas.
 2: Glucólisis.
 3: Vías de descomposición de la glutamina.

El riñón contiene dos enzimas glutaminasas diferentes I y II, la isoenzima I, llamada Glutaminasa fosfato dependiente (GDP) que se activa en presencia de fosfato inorgánico y la glutaminasa fosfato independiente (GDP 1), cuya activación se produce por iones maleato y carbonato. La distribución de las enzimas en la nefrona es de manera complementaria, la GDP se distribuye en gran cantidad en los túbulos distales, rectos y contorneados, en menor cantidad en los proximales y en baja cantidad en los glomérulos, las variaciones de equilibrio ácido-base modifican su actividad, aumentando la misma en acidosis metabólica, lo que ocurre solo en el túbulo proximal. La actividad de la GDP 1 no es afectada por los cambios del equilibrio ácido-base, se encuentra mayormente en los túbulos proximales rectos y en menor medida en los túbulos distales, su actividad está relacionada con la de la enzima gammaglutamiltransferasa, ubicada en el borde en cepillo y que cataliza una reacción transpeptidasa (transfiere un radical hacia un receptor, péptido o aminoácido), si el donante es la glutamina se forma un amoníaco, según algunos autores, sin embargo, otros plantean que se forma amonio, también puede actuar como glutaminasa en la conversión de glutamina a glutamato y amonio.^{1,2, 8,14,21}

Todas las enzimas participantes en el metabolismo de la glutamina se encuentran en la membrana mitocondrial interna, lo que sugiere que la incorporación de la glutamina a este organelo citoplasmático constituye el elemento regulador de la

actividad de la glutaminasa y de su participación en la formación de amoníaco en el riñón. El glutamato es el otro elemento participante en la regulación de la amoniogénesis y una vez formado a partir de la glutamina puede seguir varios caminos como: descarboxilación, transaminación, desamidación o ser transportado nuevamente hacia el citosol.¹⁵

Si es transportado al citoplasma puede convertirse en glutamina nuevamente por acción de la glutaminasa, si sufre transaminación con oxalaceto se forma alfa-cetoglutarato y aspartato; de esta forma se transportan 4 carbonos de la glutamina al citosol debido a que el oxalaceto es incapaz de atravesar la membrana mitocondrial, el aspartato en el citoplasma puede ser metabolizado a través del ciclo o de los nucleótidos purínicos o ser transaminado para volver a glutamato y oxalaceto. El efecto sería el metabolismo intramitocondrial de alfa-cetoglutarato a oxalaceto y su transporte al interior del citoplasma paso indispensable para que se desarrolle la amoniogénesis.^{1,3,8,21}

Las esencialidades del metabolismo renal descritas, facilitan la autopreparación de los profesionales en la elaboración y diseño de investigaciones básicas.

CONCLUSIONES

Las diferentes reacciones metabólicas que ocurren en el riñón garantizan el adecuado funcionamiento del órgano y el cumplimiento de sus funciones de transporte. La glicólisis es la vía encargada de aportar mayor cantidad de energía necesaria para cumplir dichas funciones. La gluconeogénesis renal adquiere gran importancia frente a alteraciones del equilibrio ácido-base, el sustrato fundamental para esta es la glutamina, que a su vez constituye la fuente principal de producción intrarrenal de amoníaco.

Distribución de enzimas más importantes del riñón

| Enzimas | Función | Túbulo proximal | Asa de henle | Túbulo distal | Conducto colector |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------|--------------|---------------|-------------------|
| Hexoquinasa | Glicólisis | + | + | +++ | + |
| Fosfofructoquinasa | Glicólisis | + | + | +++ | |
| Piruvatoquinasa | Glicólisis | + | + | +++ | + |
| Glucosa 6 fosfatasa | Gluconeogénesis | +++ | | | |
| Difosfofructofosfatasa | Gluconeogénesis | +++ | | | |
| Piruvato carboxilasa | Gluconeogénesis | +++ | | | |
| Fosfoenol pirúvico carboxiquinasa | Gluconeogénesis | +++ | | | |
| Glutaminasa fosfato dependiente | Amoniogénesis renal | +++ | + | + | |
| Glutaminasa fosfato independiente | Amoniogénesis renal | +++ | +++ | | |
| Glutamato deshidrogenasa | Amoniogénesis renal | +++ | | | |
| Citrato sintetasa | Ciclo de ácidos | +++ | + | ++ | + |

| | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-----|---|----|---|
| | tricarboxílicos | | | | |
| Isocitrato deshidrogenasa | Ciclo de ácidos tricarboxílicos | +++ | + | ++ | + |
| Alfa ceto glutárico deshidrogenasa | Ciclo de ácidos tricarboxílicos | +++ | + | ++ | + |

Mayor actividad (+++)
 Actividad moderada (++)
 Menor actividad (+)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gullans SR, Hebert SC. Metabolic basis of ion transport. In Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 5th ed, Philadelphia: WB Saunders; 2008, p. 677-736.
2. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11 ed. Madrid: Interamericana. McGraw-Hill; 2006, p. 307-310.
3. Klahr S, Hammerman M. Renal metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds). The Kidney: Physiology and Pathophysiology. New York: Raven Press; 1985, p. 699-718.
4. Cano N. Bench-to-bedside review: Glucose production from the kidney. Critical care. 2008; 6:317-321.
5. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal Gluconeogenesis. Its importance in human glucose homeostasis. Diabetes Care. 2007; 24:382-391.
6. Van de Poll MCG, Soeters PB, Deutz NEP, Fearon KCH, Dejong CHC. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. Am J Clin Nutr. 2006; 79:185-97.
7. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal substrate metabolism and gluconeogenesis during hypoglycemia in humans. Diabetes. 2010; 49:1186-1193.
8. Conjard A, Martin M, Guitton J, Baverel G, Ferrier B. Gluconeogenesis from glutamine and lactate in the isolated human renal proximal tubule: longitudinal heterogeneity and lack of response to adrenaline. Biochem J. 2007 December 1; 360(Pt 2): 371-377.
9. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetología. 2007; 40: 749-757.
10. Balaban RS, Mandel LJ. Metabolic substrate utilization by rabbit proximal tubule. An NADH fluorescence study. Am J Physiol. 2009; 254:407-416.
11. Djouadi F, Wijkhuisen A, Bastin J, Vilar J, Merlet-Bénichou C. Effect of Glucocorticoids on Mitochondrial Oxidative Enzyme and Na-K-ATPase Activities in the Rat Proximal Tubule and Thick Ascending Limb of Henle. Renal Physiol Biochem. 2006; 16:249-256.

12. Ligthart-Melis GC, van de Poll MCG, Boelens PG, Dejong CHC, Deutz NEP, van Leeuwen PAM. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1282-9.
13. Soltoff SP, Mandel LJ. Active ion transport in the renal proximal tubule. III. The ATP dependence of Na⁺ pump. *J Gen Physiol.* 1984; 84:6430-6620.
14. Koeppen BM, Stanton BA. *Renal physiology.* Mosby Year Book Inc.; 1992.
15. Lehninger, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry.* 4ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006, p.1123-1129.
16. Ross BD, Espinal J, Silva P. Glucose metabolism in renal tubular function. *Kidney International;* 2007; 29: 54-67.
17. Guder WG, Wirthensohn G. Metabolism of isolated kidney tubules. Interactions between lactate, glutamine, and oleate metabolism. *Eur J Biochem.* 1979; 99:577-584.
18. Eid A, Bodin S, Ferrier B, Delage H, Boghossian M, Martin M, Baverel G, Conjard A. Intrinsic Gluconeogenesis Is Enhanced in Renal Proximal Tubules of Zucker Diabetic Fatty Rats. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 398-405.
19. Donald E. Kamm, T Robert E. Fuisz, A. David Goodman, George F. Cahill, Jr. II. Acid-Base Alterations and Renal Gluconeogenesis: Effect of pH, Bicarbonate Concentration, and Pco₂. *Journal of Clinical Investigation.* 2005; 46(7):33-45.
20. Gullans SR, Brazy PC, Soltoff SP, Mandel LJ. Metabolic inhibitors: Effects on metabolism and transport in the proximal tubule. *Am J Physiol.* 1982; 243:133-140.
21. Bertolo RF, Burrin DG. Comparative Aspects of Tissue Glutamine and Proline Metabolism. *J. Nutr.* 2008; 138: 2032S-2039S.
22. Forhead AJ, Poore KR, Mapstone J, Fowden AL. Developmental regulation of hepatic and renal gluconeogenic enzymes by thyroid hormones in fetal sheep during late gestation. *J Physiol.* 2009; 548: 941-947.
23. Silva GB, Garvin JL. Extracellular ATP inhibits transport in medullary thick ascending limbs: role of P2X receptors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 297: F1168-F1173.

Recibido: 1 de noviembre de 2011.

Aprobado: 30 de abril de 2012.