

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE AGRONOMÍA

PARTICIÓN DE LOS NUTRIENTES EN EL RUMIANTE Y SU REGULACIÓN

Elaborado por:

Ing. Agr. María de Jesús Marichal

Ing. Agr. Mariana Carriquiry

Ing. Agr. Ana Inés Trujillo

MONTEVIDEO

URUGUAY

## INTRODUCCIÓN

La utilización de los nutrientes absorbidos está relacionada al conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos (metabolismo) que ocurren en las células y el organismo, dividiéndose los procesos involucrados en vías de síntesis o anabólicas y vías de degradación o catabólicas.

Las principales vías anabólicas son la gluconeogénesis y la síntesis de aminoácidos, de proteínas, de ácidos grasos y de triglicéridos, vías relacionadas al metabolismo energético y proteico, mientras que las principales vías catabólicas (glicolisis, beta-oxidación...) están relacionadas al metabolismo energético de los animales.

Las proteínas y los triglicéridos integrantes del tejido muscular, del tejido adiposo, de la leche ... son los compuestos que hacen valiosos para el ser humano los productos animales. La cantidad de proteínas y triacilglicerol generados por los animales está directamente determinada por su status energético, considerándose este el factor principal que determina la producción de los animales.

El análisis comparativo de las principales vías anabólicas y catabólicas muestran el rol central de la disponibilidad de los substratos energéticos en determinar la capacidad de generación de proteínas y triglicéridos.

## DESTINO DE LOS METABOLITOS QUE INGRESAN AL TORRENTE SANGUÍNEO

Los principales destinos metabólicos de los compuestos orgánicos absorbidos desde el tracto gastrointestinal son la generación de energía y de reservas energéticas, y la síntesis de proteínas (Cuadro 1), estando priorizado el empleo de los nutrientes en el metabolismo energético. La priorización de uso de un compuesto en la generación de energía depende de la disponibilidad relativa de los distintos substratos energéticos.

El conjunto de nutrientes energéticos absorbidos desde el tracto gastro-intestinal de los rumiantes son ácidos grasos volátiles (AGV), triglicéridos, glucosa y aminoácidos. El 70% de los substratos energéticos absorbidos son AGV, el resto son aminoácidos, ácidos grasos y glucosa (como porcentaje de la "energía" absorbida: 45, 35 y 20% respectivamente). En la mayoría de las situaciones de alimentación, el 66% de los aminoácidos, el 50% de los lípidos y el 15 % de la glucosa absorbidos provienen de la digestión microbiana en el rumen lo cual evidencia la importancia del metabolismo microbiano como principal generador de "combustibles" para los rumiantes (Sauvant, 1980).

**Cuadro 1.** Destinos metabólicos de los principales compuestos orgánicos absorbidos desde el tracto gastro-intestinal de un rumiante.

<b>SUBSTRATO</b>	<b>DESTINO METABOLICO</b>
<i>ACIDO ACÉTICO</i>	Acetil CoA : Ciclo de Krebs (Energía) Acidos grasos
<i>ACIDO PROPIÓNICO</i>	Gluconeogénesis Acidos grasos Aminoácidos Acetil CoA : Ciclo de Krebs (Energía)
<i>ACIDO BUTÍRICO</i>	Acetil CoA : Ciclo de Krebs (Energía) Acidos grasos
<i>ACIDOS GRASOS DE CADENA LARGA</i>	Succinico : Ciclo de Krebs (Energía) Lipogenesis
<i>AMINOÁCIDOS</i>	Síntesis de proteínas Gluconeogénesis Ciclo de Krebs (Energía)
<b>Glucosa</b>	Ciclo de Krebs (Energía) Lactosa (Glandula mamaria)

A pesar que en la mayoría de los sistemas de alimentación de los rumiantes la cantidad de glucosa que llega a la sangre porta desde el tracto gastro-intestinal es poca, la disponibilidad de glucosa es muy importante pues este compuesto desempeña un papel central en el metabolismo energético del sistema nervioso. Por esta razón en los rumiantes, la generación de glucosa (gluconeogénesis) ocupa un rol central en el metabolismo.

La gluconeogénesis es una vía metabólica que se lleva a cabo principalmente en los hepatocitos diferenciándose de la vía glucolítica (glucosa ----> piruvato) por tres reacciones irreversibles en las cuales intervienen tres enzimas específicas. Estas reacciones son la conversión de glucosa a glucosa-6P, de fructosa-6P a fructosa-1,6-bisfosfato y de fosfoenolpiruvato a piruvato.

En los rumiantes, los precursores para la síntesis de glucosa son la conversión de ácido propiónico a succinil CoA , la conversión de aminoácidos a piruvato o intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbónicos (CAT) (todos los aminoácidos, excepto la leucina y la lisina, pueden suministrar carbono para la síntesis de glucosa), la conversión de lactato a piruvato; y el ingreso del glicerol como dhidroxiacetona P. El balance entre estas vías dependerá de la disponibilidad relativa de los

compuestos gluconeogénicos, fundamentalmente de los dos precursores cuantitativamente más importantes en los rumiantes el ácido propiónico y los aminoácidos. (Figura 1).

También, para todas las reacciones de síntesis se requiere energía (ATP, UTP...) y poder reductor. La energía proviene esencialmente de la oxidación total (glicolisis, CAT y cadena respiratoria) en las mitocondrias de compuestos resultantes del metabolismo celular o productos finales de la digestión.

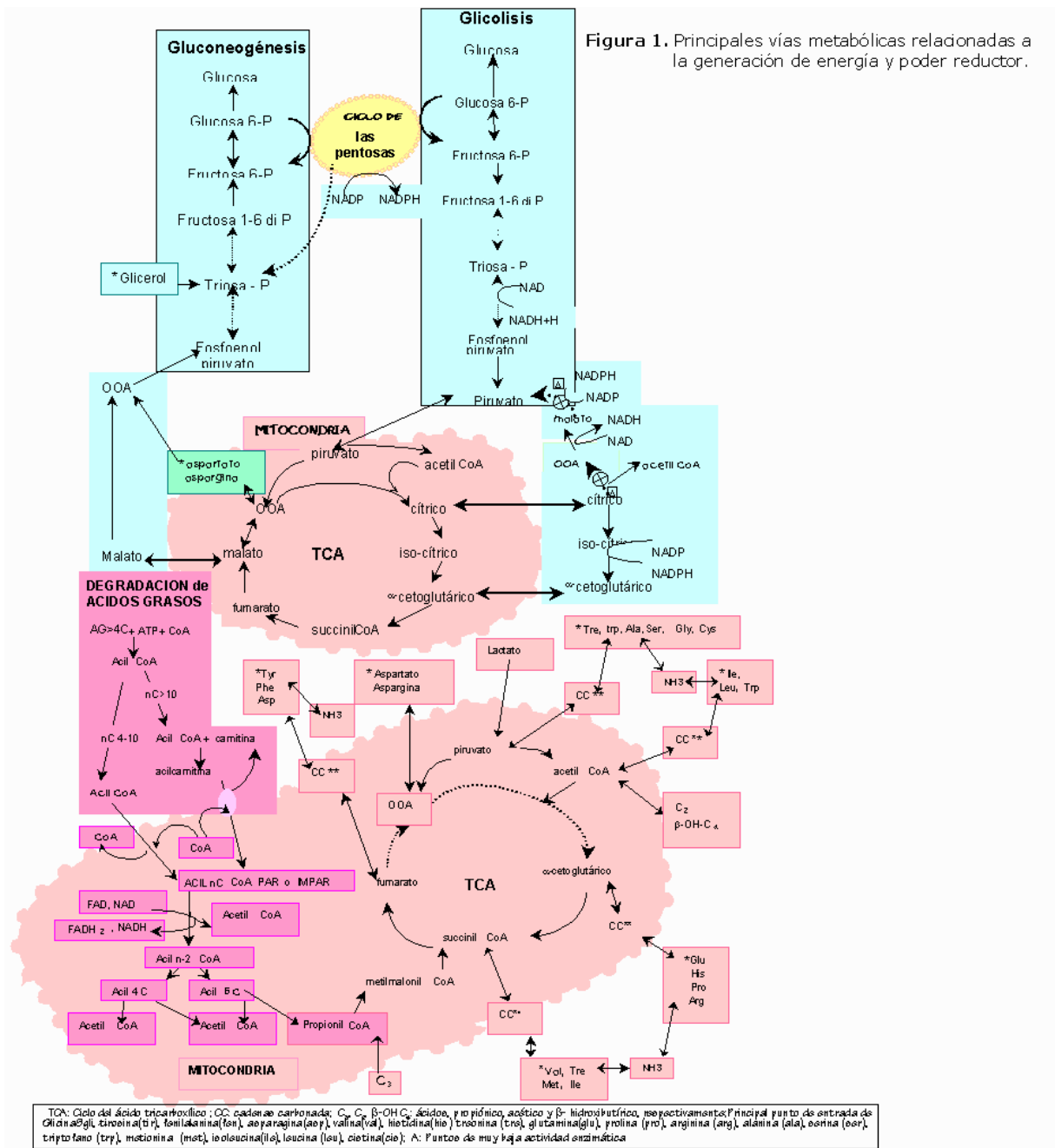
El funcionamiento adecuado del metabolismo energético oxidativo celular es función de la disponibilidad de ácido oxaloacético (OAA) y unidades de 2 carbonos (acetil CoA). En animales alimentados "a voluntad", los precursores más importantes de la acetil CoA son el ácido acético, el  $\beta$  - OH - butirato, la glucosa y otros precursores del piruvato (ácido láctico, esqueletos carbonados de aminoácidos, etc). Los precursores del OAA son la glucosa, esqueletos carbonados de aminoácidos y el ácido propiónico (Figura 1).

En estas condiciones, los ácidos grasos de cadena larga generalmente no son usados como generadores de acetil CoA (Figura 1), excepto en animales en ayuno o durante la subnutrición fisiológica de inicio de lactancia. En estas situaciones la movilización del tejido adiposo resulta en un aumento de los niveles de ácidos grasos en la sangre como resultado de un reordenamiento en los destinos metabólicos de los nutrientes.

El poder reductor lo proveen el NADPH Y EL NADH. El NADPH requerido para la síntesis de ácidos grasos y aminoácidos se produce en la oxidación de la glucosa por la vía de las pentosas, en la oxidación (en la vía de las pentosas) de la glucosa 6 - P generada de la recombinación de las triosas (como el glicerol) y a través del ciclo citrato/ isocitrato/  $\alpha$ -cetoglutarato (Figura 1). Este último sustituye al ciclo citrato/ malato/ piruvato, muy poco activo en todos los tejidos lipogénicos de los rumiantes. Estos dos últimos mecanismos de generación de poder reductor apoyan el "ahorro" de la glucosa presente en el torrente sanguíneo. En los procesos de síntesis, el NADPH necesario es suministrado en partes aproximadamente iguales por la vía de las pentosas y el ciclo el isocitrato. (Storry, 1981).

El NADH<sub>2</sub> requerido para la síntesis de algunos aminoácidos se genera en la metabolización anaeróbica de la glucosa (vía glicolítica) (Figura 1).

En referencia a los procesos de generación de proteínas y triglicéridos, la síntesis de proteínas se realiza usando cantidades y secuencias de aminoácidos que están determinadas genéticamente. Los aminoácidos empleados son sintetizados por el animal y/o provienen de la actividad digestiva. Las vías de síntesis de los aminoácidos son variadas participando en la síntesis esqueletos carbonados que son compuestos intermediarios de la glicolisis, de la vía de las pentosas o del TCA. Esto muestra que la síntesis de aminoácidos así como su destino metabólico están estrechamente vinculados a la disponibilidad de otros substratos energéticos.



La síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos tiene lugar en los adipocitos y en las vacas lactando, en la glándula mamaria. En los adipocitos, los nutrientes empleados en la síntesis serán mayoritariamente los ácidos acético y β-OH-bútrico, empleándose también ácidos grasos absorbidos - de origen alimentario o microbiano - desde el intestino delgado. En la glándula mamaria, el precursor principal

para la síntesis de ácidos grasos será el acetato.

El metabolismo de la totalidad de los nutrientes presentes en la sangre se puede representar como una serie de compartimentos que interactúan (Figura 2). Los destinos metabólicos de los compuestos absorbidos desde el tracto gastro-intestinal pueden variar de acuerdo a la cantidad y al balance de los nutrientes absorbidos, y a la partición y priorización que se genere en el metabolismo.

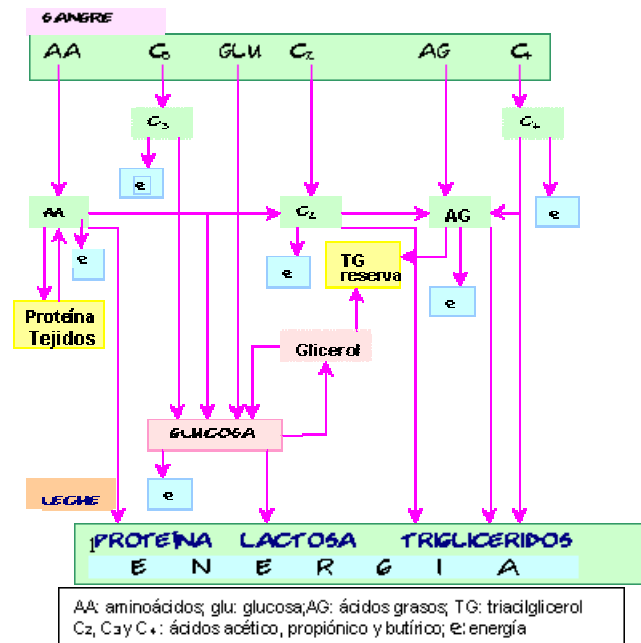


Figura 2. Flujo de uso de los nutrientes en una vaca lactando.

## PARTICION Y PRIORIZACION EN EL USO DE LOS NUTRIENTES ABSORBIDOS.

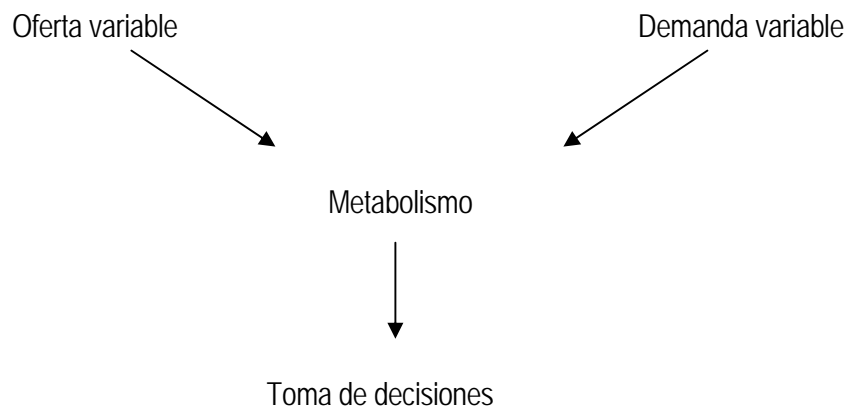
### Partición

Predecir la respuesta animal en términos de cantidades y/o en características (calidad) de los productos es un objetivo central en la formulación y desarrollo de los planes de alimentación de los animales. Cuando los

animales son capaces de consumir suficiente alimento adecuadamente balanceado para alcanzar su potencial genético, los animales lograrán todos sus “propósitos” de acuerdo a un orden dado de prioridades (Situación ideal).

La predicción se hace difícil cuando los animales no están en el estado deseado, no son capaces de consumir la cantidad de alimento necesario y/o el balance de nutrientes de la ración no es adecuado para expresar su capacidad productiva. En estas situaciones la predicción del comportamiento de los animales se basa en tratar de describir como se repartirán los nutrientes entre las funciones del animal que compiten entre sí por los mismos y como esto afectará el producto deseado (Situación problemática). En la situación ideal, el uso diferencial de los nutrientes por los distintos tejidos se hará según un orden de prioridades prefijado (genéticamente) mientras que en la situación problemática, los nutrientes se repartirán según el orden genéticamente prefijado y la afinidad relativa de los nutrientes absorbidos por los diferentes eventos fisiológicos.

Los animales tienen tejidos que cumplen distintas funciones y tienen necesidades específicas en cantidad y/o tipo de compuestos para poder funcionar en forma adecuada, existiendo una competencia entre los tejidos por los nutrientes circulando en la sangre. Esa competencia está regulada y esa regulación definirá una **partición** del conjunto de los nutrientes disponibles a efectos de asegurar el funcionamiento de todas las células del organismo.



La regulación del metabolismo apoya dos fenómenos: la sobrevivencia del individuo y el mantenimiento de la especie. La sobrevivencia del individuo está fundada en la estabilidad del medio interno, mientras que el mantenimiento de la especie depende de la modificación del flujo de nutrientes entre los tejidos frente a cambios de los eventos fisiológicos (p.ej. inicio de una lactancia).

El ingreso de nutrientes al torrente sanguíneo luego de la digestión de los alimentos ingeridos o a modificaciones extremas y/o muy abruptas en el ambiente externo, producen en el animal una serie de señales que lo llevan a modificar su metabolismo con el fin de mantener determinados parámetros dentro de límites bastante estrechos para que asegurar el funcionamiento adecuado de las células. Esta

estabilidad del medio interno se denomina "**homeostasis**" y es requerimiento estricto para la sobrevivencia del individuo. Así por ejemplo, una señal que activa un mecanismo homeostático puede ser el incremento brusco en la absorción de cantidades elevadas de ácidos grasos volátiles, situación que de no controlarse podría generar una disminución del pH de la sangre lo que atentaría contra la salud (Bauman and Currie, 1980). La regulación homeostática implica mecanismos de control de corto plazo que permiten al animal funcionar bajo un rango de condiciones ambientales.

Los animales a lo largo de su vida crecen y se reproducen (gestan y lactan), eventos que desencadenan una serie de cambios coordinados en el metabolismo para asegurar la homeostasis y el suministro uniforme de nutrientes a los tejidos involucrados en el evento de forma que se produzca un desarrollo normal del evento en cuestión. Estos cambios metabólicos se traducen en un reajuste en la partición de los nutrientes entre los distintos tejidos, al conjunto de estos cambios se denomina "homeorhesis" (del griego homo = igual, rhesis =flujo) o "teleorhesis" (del griego, teleo = dirigido, rhesis = flujo), estando estos cambios integrados con la regulación homeostática. La regulación homeorhética implica mecanismos de control de largo plazo que manifiestan la genética del animal (potencial productivo) (Bauman and Currie, 1980).

En general, los animales redistribuyen (homeorhesis) el suministro de sus substratos metabólicos frente al estrés (STRESS = Situations That Require Emergency Signals for Survival; ejemplos: gestación, lactación, crecimiento ) ya que, si la partición de los nutrientes no se modifica se perderá la constancia del ambiente interno (homeostasis).

La regulación homeorhética tiene naturaleza crónica (requiere horas o días), actúa simultánea en varios tejidos y sistemas con funciones aparentemente no relacionadas y actúa a través de la alteración de respuestas a los controles homeostáticos. El mecanismo general para modificar la partición de nutrientes y el metabolismo implica alteraciones en los puntos fisiológicos de respuesta a los controles homeostáticos. Estas alteraciones reflejan cambios en la sensibilidad o magnitud de la respuesta biológica a los agentes reguladores. Los mecanismos específicos de alteración de la respuesta a las señales homeostáticas pueden incluir alteraciones de los receptores tisulares y de la cinética de unión, cambios en los sistemas de transducción intracelulares y efectos en la expresión y actividad de enzimas claves de los vías bioquímicas. Los controles homeorhéticos tienen efectos específicos, tanto en las cantidades como en las actividades de enzimas metabólicas críticas y en las proteínas que las regulan. De esta manera, las adaptaciones homeorhéticas generan alteraciones crónicas o re - direccionamiento de procesos fisiológicos permitiendo mantener la constancia del medio interno. Algunas de las situaciones fisiológicas en las cuales se ha aplicado el concepto de regulación homeorhética son el crecimiento, la pubertad , el envejecimiento, la gestación, la lactación, la ovoposición, el ejercicio.

En resumen factores tales como procesos fisiológicos, variaciones en consumo, cantidad de nutrientes absorbidos, relaciones entre los nutrientes absorbidos, y modificaciones del ambiente externo generan



variaciones en status endócrino y nervioso del animal que producen modificaciones en el metabolismo (sin alteraciones en la homeostasis)

La regulación homeostática y homeorrética del metabolismo trae aparejado la toma de decisiones y priorizaciones en el destino de los nutrientes disponibles.

### Priorización

Los animales priorizan los nutrientes circulando en la sangre de acuerdo a la afinidad relativa de esos nutrientes con: a) las vías metabólicas de los distintos tejidos, y b) con los distintos eventos fisiológicos que se están desarrollando.

Considerando la importancia del metabolismo energético en el comportamiento productivo de los animales, la priorización de los metabolitos energéticos es objeto continuo de estudio. Los distintos tejidos se diferencian con respecto a los "combustibles" que utilizan para satisfacer sus necesidades de energía ocupando un rol central la priorización los substratos generadores los dos componentes que inician el CAT: la acetil CoA y el oxaloacetato.

En los distintos tejidos los precursores de la acetil CoA pueden variar. El *tejido nervioso* tiene una demanda constante de energía que obtiene, normalmente, de la oxidación de la glucosa, no contando con reservas de glucógeno o triglicéridos. Dada la importancia de este tejido y la dependencia absoluta por glucosa nutriente, existen mecanismos que dirigen este nutriente hacia él y maximizan la eficiencia de captación del nutriente desde el torrente sanguíneo. Una situación de excepción es el ayuno, situación en que este tejido puede captar cuerpos cetónicos como substratos energéticos.

En el *tejido hepático* la mayor parte de las unidades C2 requeridas provienen de los ácidos acético, beta hidroxibutirato y ácidos grasos no esterificados (AGNE) circulantes.

En el *tejido adiposo*, la energía necesaria para la biosíntesis de ácidos grasos y triglicéridos de reserva en los adipocitos es la glucosa, si bien la glucosa que es completamente oxidada es poca.

En el *músculo esquelético* en condiciones de esfuerzo normal, el "combustible" celular son los ácidos acético y beta- hidroxibutírico y en momentos de movilización de reservas, se emplean AGNE que llegan combinados con la albúmina por el suero sanguíneo. El músculo esquelético retiene glucosa como glucógeno para sus "estallidos" de actividad. En esta situación la velocidad de la glucolisis excede en mucho la velocidad del CAT, lo cual resulta en un incremento muy importante en el uso de la glucosa como "combustible" con generación de ácido láctico como "residuo" de la combustión anaeróbica de la glucosa. Gran parte de la glucosa empleada en estas condiciones es regenerada por gluconogénesis a partir del ácido láctico en la vía metabólica denominada Ciclo de Cori (Figura 3) (Stryer, 1995) .

En el *músculo cardíaco* y el *riñón*, los ácidos grasos de la sangre son los substratos primarios para la generación de acetil CoA, si bien la glucosa, los cuerpos cetónicos y el lactato también son usados en pequeñas cantidades. Al inicio de un "trabajo" muy exigente el substrato priorizado es la glucosa, la cual

se empleará hasta que el metabolismo se reajuste al uso de mayor cantidades de AGNE.

El *tracto gastro intestinal* los precursores principales de la acetil Coa es el  $\beta$ -hidroxibutirato. Se considera que la cantidad de glucosa empleada por las vísceras en los rumiantes consumiendo dietas con alto contenido de grano de cereales es igual o ligeramente mayor que la cantidad de glucosa absorbida desde el intestino delgado (Huntigton, 1997).

En el *tejido mamario* en la mayoría de las circunstancias, los substratos principales usado para generar acetil Co-A son los ácidos acéticos y  $\beta$ -hidroxibutírico, y los aminoácidos. Al inicio de la lactancia o durante el ayuno, los ácidos grasos liberados del tejido adiposo constituyen la principal fuente de C2 en la glándula mamaria (Bickerstaffe, 1993).

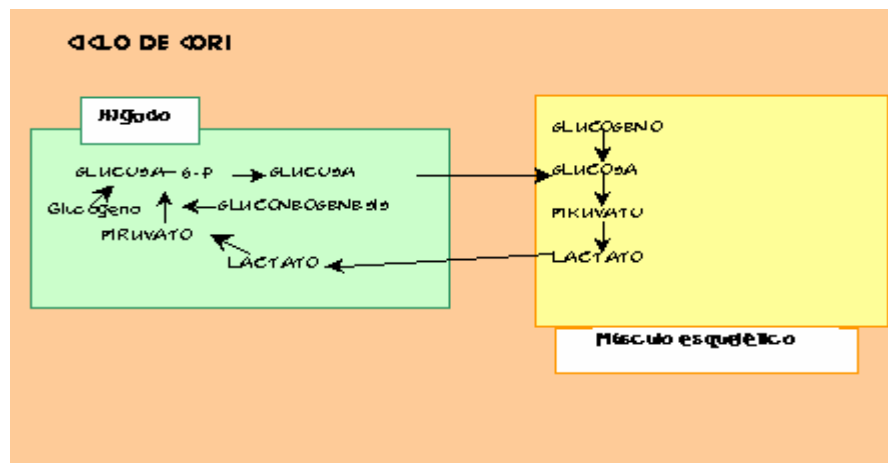


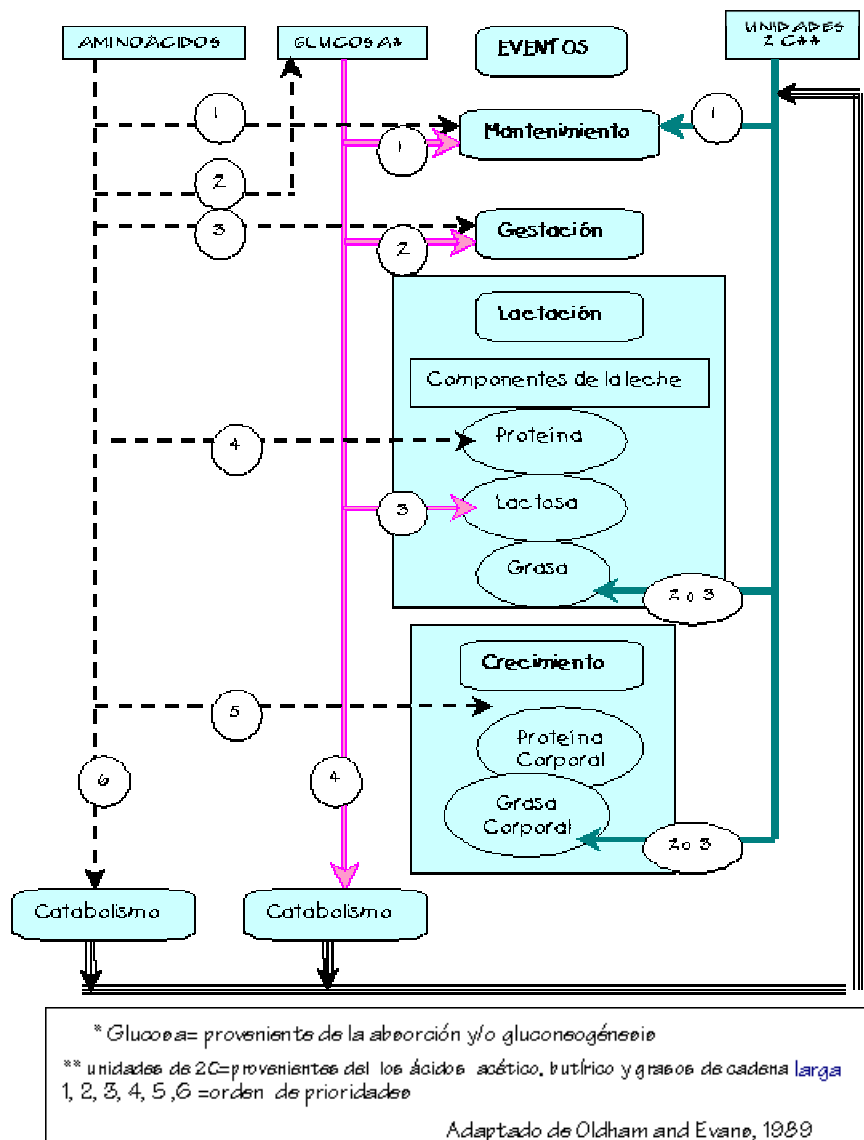
Figura 3. Ciclo de Cori

En referencia a la generación o reposición del oxaloacetato degradado, los tejidos de las vísceras (TGI, hígado, corazón...) emplean como sustrato fundamentalmente ácido propiónico y glucosa mientras otros tejidos (glándula mamaria, el músculo esquelético...) utilizan para ello los esqueletos carbonados de algunos aminoácidos.

#### Afinidad entre los nutrientes y los eventos fisiológicos.

Así mismo, se observa una afinidad diferencial entre los nutrientes y los distintos eventos fisiológicos. En términos de eventos fisiológicos, el orden de prioridades en el uso de la glucosa es primero el mantenimiento de las estructuras formadas así como de aquellas vinculadas a la sobrevivencia del organismo (respiración, contracciones cardíacas, etc); la segunda prioridad es la gestación y por último la síntesis de lactosa (hasta alcanzar el potencial genético de producción) (Figura 4).

Parte de la glucosa disponible será empleada para generar reductores equivalentes y glicerol requeridos para los procesos de síntesis de grasa o lipogénesis.



**Figura 4.** Afinidad relativa entre los nutrientes y distintos eventos fisiológicos en una vaca lechera gestando y lactando.

El C2 es empleado como “combustible” para el metabolismo energético y como la unidad básica para la síntesis de la grasa corporal y de la grasa de la leche (Figura 4). También actúa como “combustible” fisiológico para apoyar los procesos de síntesis de ácidos grasos de los triglicéridos de la leche y del tejido adiposo, y de la grasa de la leche. No habría ninguna situación de “superávit” de acetato, ya que el destino final del acetato es la deposición de grasa, situación que no resultaría en una demanda posterior de nutrientes, y por lo tanto es el límite al consumo de alimentos.

En referencia a los aminoácidos, su primer destino será el mantenimiento de las estructuras proteicas ya existentes, luego aliviar cualquier deficiencia de las necesidades obligatorias de sistema nervioso central, luego mantener el feto (si está presente) y por último la síntesis de proteína de la leche de acuerdo a los límites genéticamente fijados (Figura 4). De producirse un déficit energético, los

esqueletos carbonados de los aminoácidos serán priorizados para el metabolismo energético, actuando simultáneamente como ahorradores de glucosa. Luego de haber satisfecho todos estos procesos prioritarios, si existe un excedente, los aminoácidos serían catabolizados y metabolizados del mismo modo que el ácido acético (Oldham and Evans, 1989).

## MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL METABOLISMO

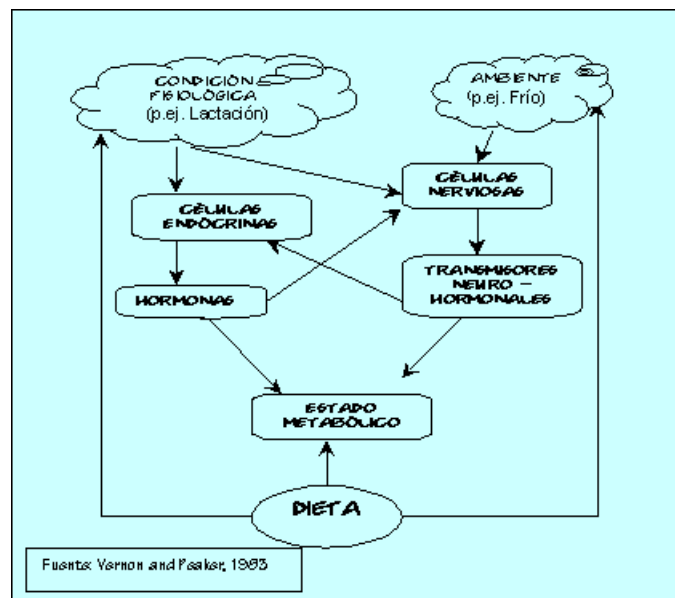
### Coordinación del metabolismo en el animal

Postulando que la partición de los nutrientes está regulada por señales crónicas (homeostáticas) y agudas (homeostáticas), el control homeostático coordina cambios en el uso de los nutrientes alterando la capacidad de respuesta de los tejidos a una variedad de señales homeostáticas. Así estos cambios dramáticos en la partición de nutrientes (por ejemplo, la transición de vaca gestante a vaca lactante) pueden ocurrir sin alterar la concentración sanguínea normal de metabolitos.

El metabolismo de los animales está regulado y coordinado por hormonas y por el sistema nervioso, pudiendo haber una interacción entre estos mecanismos de (las hormonas pueden afectar la actividad nerviosa viceversa). Las hormonas y los neurotransmisores pueden tener efectos similares en el metabolismo de los tejidos, de hecho, algunas sustancias son hormonas y neurotransmisores.

El acto de consumir, la cantidad y características de la dieta, la presencia de diversos nutrientes en la sangre, los eventos fisiológicos (preñez, lactación...) y las modificaciones en el ambiente externo al animal, producen variaciones en la secreción hormonal y en la actividad nerviosa. Si bien el control nervioso y hormonal del metabolismo no son eventos independientes (Figura 4), el modo de acción y los efectos metabólicos de algunas hormonas y del sistema nervioso en forma aislada y luego, consideraremos a modo de ejemplo, se analizarán algunas interacciones hormonales lo que sucede en un estado fisiológico particular: la lactación. Debe tenerse presente que la comprensión total de la regulación del metabolismo requiere el conocimiento del efecto de todas las hormonas involucradas y todas sus interacciones.

**Figura 5.** Interrelaciones entre el sistema endócrino y el sistema nervioso en la coordinación del metabolismo.



## Regulación nerviosa del metabolismo

El sistema nervioso autónomo es un medio poderoso de regulación del metabolismo. Los nervios sensoriales monitorean la concentración de metabolitos en el fluido extracelular ya sea centralmente o en lugares específicos del organismo (p.ej. en el sistema porta hepática). El sistema nervioso central (SNC) integra esta información junto con la información proveniente de otras fuentes (ambiente externo, balance hídrico del animal...) y “decide” la estrategia metabólica global así como provee el control de muchos procesos metabólicos en el corto plazo (minuto a minuto). El SNC puede controlar las modificaciones del metabolismo directamente o indirectamente (modificar la motilidad del intestino, la absorción de nutrientes...).

La acción directa del sistema nervioso en el metabolismo puede producirse por tres rutas principales:

- 1 - Los impulsos nerviosos pueden estimular o inhibir las neuronas, células que secretan compuestos neurosecreciones que pueden actuar a nivel del hipotálamo o en otras glándulas (p.ej. modificando la secreción de adrenalina desde la médula adrenal). A nivel hipotalámico, las neurosecreciones afectan la secreción de factores liberadores de hormonas (los cuales a su vez controlan la síntesis y la liberación de hormonas de la hipófisis anterior)
- 2 - Los nervios vasomotores pueden alterar el flujo sanguíneo a través de un tejido u órgano y así influir en el metabolismo.
- 3 - Los neurotransmisores pueden actuar como hormonas afectando directamente el metabolismo un órgano o un tejido.

## Regulación hormonal del metabolismo

Las hormonas son un grupo de compuestos químicos (polipéptidos, esteroides o derivados de aminoácidos) heterogéneos producidos en muy pequeñas cantidades por células endócrinas, células que pueden estar agrupadas formando glándulas o pueden estar distribuidas en un tejido (tracto gastrointestinal, hipotálamo, ...). Una vez producidas las hormonas son secretadas a la sangre y actúan como mensajeros intercelulares

el organismo y como tales son capaces de influir en el metabolismo de varios tejidos y órganos. Las hormonas juegan un papel muy importante en la regulación integral del metabolismo del organismo animal y por lo tanto en la partición de los nutrientes.

En el organismo animal hay un número importante de hormonas que intervienen en la partición de los nutrientes entre los distintos tejidos favoreciendo - directa o indirectamente - procesos anabólicos o catabólicos (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Efectos metabólicos de algunas hormonas

Hormona	Efecto	Proceso Metabólico	Tejido/Organo
<b><i>INSULINA</i></b>			
	↑	Síntesis de glicerol	Tejido adiposo
	↓	Renovación acilgliceroles	Tejido adiposo
	↑	Actividad de lipoproteína lipasa	Tejido adiposo
	↑	Captación de glucosa	Tej. Adiposo, Músculo esquelético
	↑	Captación de aminoácidos*	Músculo esquelético
	↑	Síntesis de proteína	Músculo esquelético
	↓	Renovación proteica	Músculo esquelético
	↑	Oxidación del ácido acético	Músculo esquelético
	↑	Síntesis de glucógeno	Hígado, Músculo esquelético
	↓	Gluconoogénesis	Hígado
<b><i>GLUCAGÓN</i></b>			
	↑	Glucógenolisis **	Hígado
	↑	Gluconeogénesis	Hígado
	↑	Captación de aminoácidos	Hígado
	↓	Síntesis proteica	Tejidos extrahepáticos
	↑	Lipolisis	Tejido adiposo

Cuadro 2 (cont.). Efectos metabólicos de algunas hormonas

Hormona	Efecto	Proceso Metabólico	Tejido/Organo
<b>HORMONA DE CRECIMIENTO</b>			
	↑	Uso de ácidos grasos como fuente de energía	Hígado, Músculo esquelético
	↓	Renovación triacilgliceroles	Tejido adiposo
	↑	Lipolisis	Tejido adiposo
	↓	Lipogénesis	Tejido adiposo
	↑	Resistencia a la insulina	Tej.adiposo, Músculo esquelético
	↓	Captación de glucosa	Músculo esquelético
	↑	Síntesis proteica	Músculo esquelético
	↑	Gluconeogénesis	Hígado
<b>PROLACTINA</b>			
	↑	Resistencia a la insulina	Tejido adiposo
	↑	Lipolisis	Tejido adiposo
	↓	Deposición de triacilgliceroles	Tejido adiposo
	↓	Actividad de lipoproteína lipasa	Tejido adiposo
	↑	Captación de ácidos grasos	Tejido mamario
	↑	Síntesis de lactosa	Tejido mamario

\* Principalmente: leucina, isoleucina, valina, tirosina y fenilalanina

\*\* A partir del ácido propiónico, de los esqueletos carbonados de la alanina, la glutamina, la serina, y la treoina, y del ácido láctico

### Regulación hormonal de la partición de nutrientes durante la lactancia: competencia entre la glándula mamaria y otros tejidos.

En las vacas en lactación, la partición de los nutrientes entre tejidos - principalmente tejido adiposo, muscular y mamario - depende del balance energético de los animales. Al inicio de la lactancia, y hasta que la capacidad máxima de consumo se alcanza, se producen en las vacas una serie de adaptaciones - homeorhesis - para satisfacer la demanda de nutrientes para la síntesis de leche (Cuadro 3). Algunas de estas adaptaciones están vinculadas a incrementar el consumo, otras con el uso de nutrientes de reserva y otras con asegurar que los nutrientes sean usados preferentemente por la glándula mamaria.

**Cuadro 3 .** Algunas modificaciones metabólicas asociadas con el inicio de la lactancia.

Evento	Cambios Metabólicos	Tejidos Involucrados
➤ Síntesis de leche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ el uso de nutrientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamario</li> </ul>
➤ Generación de energía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ uso de la glucosa</li> <li>▪ ↑ uso de lípidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los tejidos</li> </ul>
➤ Metabolismo de:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lípidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ lipolisis</li> <li>• ↓ lipogénesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tejido adiposo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ gluconeogénesis</li> <li>• ↑ glucógenolisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Movilización de reservas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Músculo esquelético</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mineral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ absorción</li> <li>• ↑ movilización</li> <li>• ↑ reabsorción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestino delgado</li> <li>• Hueso</li> <li>• Riñón</li> </ul>

↑ : Aumenta; ↓ : Disminuye



Estas adaptaciones están coordinadas por cambios en el status endócrino del animal. Así cambios en la capacidad de respuesta de los tejidos a las hormonas (modificaciones en el número y sensibilidad de los receptores, síntesis de proteínas transportadoras...) así como los cambios en la concentración sanguínea de algunas hormonas tiene un papel importante en las adaptaciones metabólicas durante la lactación. El énfasis de estas adaptaciones está puesto en deprimir la acción de la insulina, su concentración en la sangre decrece mientras que la concentración de hormonas antagonistas se mantiene o aumenta; además la capacidad de respuesta de algunos tejidos disminuye. Así, cambios en la capacidad de respuesta a las hormonas así como cambios en la concentración sanguínea de algunas hormonas tienen un papel importante en las adaptaciones metabólicas durante la lactación.

A continuación se analizarán algunos aspectos parciales del control del metabolismo energético durante la lactancia de vacas de alto potencial de producción introduciendo previamente un recordatorio breve de los principales efectos metabólicos de la insulina, el glucagón, la hormona de crecimiento y el glucagón.

### **Insulina, Glucagón, Hormona de Crecimiento, Prolactina y Metabolismo**

La *insulina* actúa en:

1 - el metabolismo de la glucosa, favoreciendo su captación por el tejido muscular y adiposo, donde podrá ser usada como "combustible", en la síntesis de aminoácidos y glicerol.. En el hígado y en el tejido muscular estimula la síntesis de glucógeno, inhibiendo la gluconeogénesis hepática. Sin embargo, la entrada de glucosa a aquellos tejidos que la requieren en forma obligatoria no está regulada por la insulina. Así, cuando la disponibilidad de glucosa está limitada y la concentración sanguínea de insulina disminuye, la entrada de glucosa al músculo y al tejido adiposo disminuye mientras que la entrada de glucosa al cerebro y a los glóbulos rojos no se modifica.

2 - el metabolismo de los lípidos, disminuyendo la renovación de los triglicéridos en el tejido adiposo. La insulina no afecta apreciablemente la velocidad de síntesis de ácidos grasos sino que actúa disminuyendo la lipólisis y estimulando la lipoproteína lipasa aumentando la cantidad de ácidos grasos disponibles para la lipogénesis.

3 - el metabolismo del ácido acético, favoreciendo su oxidación en el músculo esquelético sin modificar su tasa de uso en la síntesis de ácidos grasos, lo cual llevaría a una disminución de la cantidad de ácido acético presente en la sangre.

4 - el metabolismo de las proteínas, en el músculo esquelético, favoreciendo la captación de aminoácidos, estimulando la síntesis proteica y disminuyendo la proteólisis.

La insulina no actúa en la remoción de aminoácidos y glucosa por la glándula mamaria o el útero grávido, por lo que la captación de estos compuestos en esos tejidos es función de la cantidad de los compuestos en la sangre.

La insulina es una hormona anabólica que estimula el metabolismo en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. En estos, la hormona favorece la captación, la síntesis y el almacenamiento de compuestos energéticos y proteicos. La captación de los nutrientes por esos tejidos disminuye la cantidad de

compuestos disponibles para el metabolismo en el tejido mamario. La secreción de insulina es estimulada por un aumento en la concentración sanguínea de ácido propiónico y glucosa situación que normalmente se produce a continuación de la ingestión de alimentos.

El *glucagón* actúa en:

1 - el metabolismo de la glucosa, estimulando la glucógenolisis y la gluconeogénesis (a partir de aminoácidos glucogénicos y lactato) en los hepatocitos, sin modificar la tasa de conversión de propionato a glucosa. Así mismo, esta hormona promueve el cambio del uso de glucosa como fuente de energía al empleo de los ácidos grasos como "combustibles". La producción de glucosa por efecto de esta hormona depende más de la concentración relativa de la hormona (relación insulina : glucagón) que de su concentración absoluta.

2 - el metabolismo de las proteínas, favoreciendo la captación de los aminoácidos por el hígado lo que disminuye la disponibilidad de estos compuestos para los tejidos extrahepáticos.

Esta hormona no parece tener un efecto importante en el metabolismo de los lípidos.

El glucagón es una hormona catabólica cuya acción principal es mantener la homeostasis de la glucosa. Los niveles sanguíneos de esta hormona aumentan luego del consumo - o cuando se incrementa el consumo diario de alimento - a efectos de contrarrestar el efecto hipoglucemiante de la insulina. El efecto metabólico del consumo de alimentos - o de un incremento del mismo - dependerá más del balance insulina : glucagón que de los niveles individuales de estas hormonas.

La *hormona de crecimiento* actúa en :

1 - en el metabolismo de los lípidos , promoviendo la liberación de ácidos grasos y deprimiendo la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo. También estimula el uso de los ácidos grasos como "combustibles" en el hígado y en el músculo esquelético.

2- en el metabolismo de la glucosa, favoreciendo la gluconeogénesis a partir del ácido propiónico

3- induciendo la resistencia del músculo esquelético y el tejido adiposo a la insulina lo que disminuye la captación por esos tejidos de los compuestos glucogénicos y lipogénicos circulando en sangre.

4 - el metabolismo de las proteínas, durante el crecimiento, aumentando la deposición neta de proteína en el músculo esquelético como resultado más de un aumento en la síntesis proteica que de una disminución en su tasa de degradación.

Las concentraciones plasmáticas de hormona de crecimiento e insulina varían inversamente durante el día de acuerdo a las variaciones en las concentraciones sanguíneas de glucosa. Cuando se producen aumentos de glucosa en plasma (p.ej. luego del consumo) la secreción de hormona de crecimiento disminuye lo cual estimula la secreción de insulina lo que conduce a decrecer la glucosa sanguínea. Al

disminuir la glucosa en el plasma, se estimula la secreción de hormona de crecimiento lo que previene que las concentraciones de glucosa plasmática sean excesivamente bajas.

La *prolactina* actúa en:

- 1 - el tejido adiposo, estimulando la lipólisis, disminuyendo la síntesis de ácidos grasos, la captación de los lípidos circulantes y la sensibilidad a la insulina en los adipocitos.
- 2- el tejido mamario, estimulando la actividad de la lipoproteína lipasa.
- 3- el tracto gastro – intestinal, favoreciendo su hipertrofia
- 4- el metabolismo mineral favoreciendo la absorción desde el intestino de algunos minerales y la movilización del tejido óseo.

Por su efecto anti-insulina, la hormona de crecimiento inhibe la captación y utilización de la glucosa. Esta hormona y la prolactina actúan en los adipocitos favoreciendo las tasas de lipólisis lo que se traduce en un aumento de los ácidos grasos no esterificados en plasma. Junto con el glucagón intervienen en :

- ✓ los mecanismos de homeostasis de la glucosa sanguínea para asegurar un correcto funcionamiento del sistema nervioso central
- ✓ la provisión de combustibles alternativos al favorecer la movilización de los depósitos de grasos.

### Variaciones de estas hormonas en el curso de la lactancia.

La secreción de insulina, glucagón, hormona del crecimiento y prolactina sufren variaciones en el curso de la lactancia generando modificaciones en las relaciones hormonales que determinan la adaptación homeorhética del metabolismo energético.

En el curso de la lactancia, la concentración sanguínea de **insulina** aumenta en forma curvilínea (incrementos decrecientes) mientras que la concentración plasmática de **glucagón** parece no variar, por lo tanto los cambios en los niveles de insulina tendrán como resultado modificaciones en la relación entre las dos hormonas. (Sauvant, 1994 ; Vernon, 1988).

Los **relación hormona de crecimiento: insulina** al inicio de la lactancia resultan en una disminución de la sensibilidad de los receptores a la insulina en los tejidos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo). Esta sensibilidad va aumentando a medida que la concentración plasmática de la hormona de crecimiento disminuye el transcurso de la lactancia (Sauvant, 1994; Vernon 1988)

La **prolactina** tiene un rol crítico en el metabolismo de la glándula mamaria al inicio de la lactación, ya que es uno de los factores claves para una diferenciación completa de organelos celulares estructurales, y en el desarrollo y mantenimiento de la síntesis de enzimas claves para la síntesis de leche. En las últimas etapas

de la gestación, previo al parto, se produce una liberación muy grande de prolactina y un aumento en el número de receptores a esta hormona en el tejido adiposo lo cual indica su relación con las modificaciones homeostáticas necesarias para apoyar la lactancia. Su rol en la coordinación continuada del metabolismo materno, una vez iniciada la lactancia, se mantendría por los pulsos de liberación de la hormona como resultado de la acción de mamar u del ordeño mecánico. A medida que avanza la lactancia la magnitud de liberación de esta va disminuyendo.

A medida que progresa la lactancia y avanza la gestación, a las modificaciones hormonales anteriormente mencionadas se suman aquellas relacionadas a la sobrevivencia del nuevo individuo.

En el último tercio de la gestación se produce un crecimiento muy importante del feto y se acelera en forma importante el desarrollo de la glándula mamaria preparándose para la próxima lactancia. Estos cambios traen consigo un aumento muy marcado en las necesidades de nutrientes de los tejidos fetales y aquellos vinculados al mantenimiento del nuevo individuo ( útero grávido, placenta, mama...). La provisión de esos nutrientes está regulada por modificaciones en los flujos de nutrientes entre la glándula mamaria, el tejido adiposo, el hígado, el músculo esquelético y los tejidos fetales. Esta partición de los nutrientes está modulada, en parte, por el sistema endócrino, estando involucradas adicionalmente modificaciones en la secreción de tres hormonas: al plasma lactógeno (o somatotropina coriónica), los estrógenos y la progesterona.

La plasma lactógeno es una hormona producida por la placenta cuya secreción aumenta rápidamente en el último tercio de la gestación. Esta hormona tiene una estructura similar a la hormona de crecimiento y a la prolactina, uniéndose a los mismos receptores en la glándula mamaria, el hígado y el tejido adiposo. Favorece el desarrollo del feto al estimular la lipólisis en el tejido adiposo, aumentando así la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados y el glicerol. A su vez disminuye la captación de la glucosa por el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético. El resultado neto de su acción es aumentar la disponibilidad de glucosa para los tejidos fetales al mismo tiempo que incrementa los niveles sanguíneos de otros "combustibles" para los tejidos extrafetales.

La relación entre la progesterona y los estrógenos se modifica durante la preñez, alterando el flujo de nutrientes al útero grávido y por lo tanto la disponibilidad de nutrientes para el mismo. La producción de progesterona disminuye gradualmente en las últimas semanas de gestación decreciendo su producción drásticamente en los días inmediatos previo al parto. Esto produce un cese de la función inhibitoria de esta hormona en la diferenciación mamaria. Simultáneamente, la secreción de estrógenos aumenta, culminando el proceso con el "empuje" preparto de la prolactina. Este "empuje" de la prolactina es uno de los componentes clave en las últimas etapas de la diferenciación mamaria como consecuencia de lo cual el tejido mamario adquiere la capacidad de sintetizar la leche. Hay un efecto sinérgico entre los estrógenos y la prolactina, ya que la primera induce la liberación de la segunda por el hipotálamo.

Los estrógenos aumentan el número de receptores hepáticos a la prolactina y disminuyen la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo decreciendo así la capacidad de uso de los ácidos grasos por este tejido, lo cual deja a los mismos más disponibles para el tejido mamario.

**En resumen:** En vacas lecheras en lactación y gestación, la partición de los nutrientes entre los tejidos adiposo, muscular, fetales y mamario depende del balance energético de los animales. En estos animales actúan mecanismos regulatorios que proveen un balance correcto de nutrientes a los tejidos involucrados en los eventos fisiológicos mencionados. La partición de los nutrientes refleja el balance entre una cantidad de factores incluyendo la regulación de la liberación de hormonas por acción de la concentración y de la cantidad de los nutrientes presentes en la sangre en sensores presentes en distintos órganos y tejidos, así como el reconocimiento de las hormonas por los receptores correspondientes (transducción de las señales hormonales en señales celulares y transformación de las señales celulares en procesos metabólicos).

### **Conclusiones:**

1. El metabolismo animal se adapta para apoyar eventos fisiológicos tales como la lactación y la gestación.
- 2 . Lactación. Al inicio de la lactancia los cambios hormonales dirigen y aumentan la disponibilidad sanguínea de los precursores de los componentes de la leche en la glándula mamaria, al mismo tiempo que favorecen la disponibilidad de "combustibles" para los procesos de síntesis. A lo largo de la lactancia, la evolución de los cambios hormonales revertirá el flujo de nutrientes de la glándula mamaria hacia los tejidos extramamarios.
- 3 . Gestación. En el último tercio de la gestación el metabolismo se modifica para apoyar el crecimiento fetal y el desarrollo de la glándula mamaria.

## **REGULACION DEL METABOLISMO Y ALIMENTACION**

Los siguientes ejemplos muestran las implicancias de esta regulación en la alimentación de una vaca lechera lactando.

**Caso 1.** Efecto de la ingestión, por vacas lecheras al inicio de la lactancia, de raciones con elevados (>60%) contenidos de carbohidratos rápidamente fermentables, fundamentalmente grano de trigo o cebada.

El consumo de estas dietas produce una disminución de la relación C2/C3 en los productos finales de la fermentación ruminal absorbidos. En general, al aumentar el nivel plasmático de ácido propiónico aumenta la gluconeogénesis en el hígado lo que resulta en un aumento de la glucosa circulando en la sangre periférica lo cual:

A - estimula la secreción de insulina. Recordando la acción anabólica de la insulina en el tejido adiposo (aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa, aumento de la captación de ácidos grasos, incremento de la "de novo" síntesis de ácidos grasos) y en el tejido muscular (aumento del uso del ácido acético como "combustible") se puede concluir que en esta situación la modificación en la relación

C2/C3 trae aparejado una disminución de los niveles sanguíneos de compuestos que la glándula mamaria utilizaría para la síntesis de triacilgliceroles y por lo tanto la concentración de grasa en la leche disminuirá.

B - favorece la síntesis de lactosa la cual conjuntamente con el sodio, potasio y cloro, es el osmoregulador primario de la cantidad de leche producida. Esto producirá un aumento de la producción de leche.

C - aumenta la concentración sanguínea de aminoácidos al disminuir la necesidad de destinarlos a la generación de glucosa quedando más sustrato disponible para la síntesis de proteínas. Por lo tanto en vacas en lactación, aumenta la posibilidad de expresión del potencial genético de producción de proteínas de la leche.

Dadas las variaciones en las relaciones hormonales a lo largo de la lactancia este efecto se evidenciará una vez superado el momento de máxima producción de leche (comienzo del descenso de la hormona del crecimiento).

**Caso 2.** Incidencia de la inclusión de triacilgliceroles (grasa, sebos... ) en las raciones de vacas lactantes.

Al inicio de la lactancia las relaciones hormonales "dirigen" (disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa y aumento de la velocidad de lipólisis en el tejido adiposo disminución de la captación de ácido acético en el músculo esquelético) los precursores de la grasa de la leche hacia la glándula mamaria y favorecen la hidrólisis de los triglicéridos (por aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa mamaria) presentes en la sangre. En ese momento, la inclusión en la ración de alimentos ricos en triglicéridos protegidos del ataque microbiano en el rumen aumentaría la disponibilidad para el tejido mamario de precursores de la grasa de la leche.

Las variaciones en las relaciones hormonales a lo largo de la lactancia, harán este efecto menos evidente una vez superado el momento de máxima producción de leche (comienzo del descenso de la concentración plasmática de la hormona del crecimiento y de la liberación de prolactina). A pesar de ello, luego del momento de máxima producción de leche, la depresión en la síntesis de nuevos ácidos grasos inducida por la presencia de triglicéridos plasmáticos - situación que se da en cualquier estadio de la lactancia - favorecería la disponibilidad de los precursores (ácidos butírico y acético) de algunos de los ácidos grasos que se producen en la glándula mamaria y del "combustible" necesario para los procesos de síntesis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bauman, D.E. and W.B. Currie. 1980. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation; A review of Mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. J. Dairy Sci. 63 (9): 1514-1529.

- Bickerstaffe, R. 1993. Regulation of nutrient partition in growth and lactation. *Aust.J.Agric.Res.* 44 (2): 523-539.
- Huntington *G.B.*1997. Starch utilization by ruminants: From basics to the bunk. *J. Anim. Sci.*, 75, 852–867.
- Oldaham, J.D. and G.C. Evans. 1989. Prediction of responses to required nutrients in dairy cows. *J.Dairy Sci.* 72 (9): 3213-3229.
- Sauvant.D. 1994. Modelling homeostatic and homeothermic regulations in lactating animals. *Livest.Prod.Sci.* 39 (1): 105-113.
- Storry, J.E. 1981. The effect of dietary fat on milk composition. In: *Recent Advances in Animal Nutrition*. Ed.W. Haresign. Butterworths, London.
- Vernon, R.G. 1988. The partition of nutrients during the lactation cycle In: *Nutrition and Lactation in the Dairy Cow*. Ed. P.C. Garnsworthy. Butterworths, London.
- Vernon, R.G. and Peaker. 1983. The regulation of nutrient utilization: basic principles and mechanisms. In: *Nutritional Physiology of Farm Animals*. E. J.A.F Rook and P.C. Thomas. Longman, UK.
- Vernon, R.G. and Peaker. 1983. The regulation of nutrient supply within the body. In: *Nutritional Physiology of Farm Animals*. E. J.A.F Rook and P.C. Thomas. Longman, UK.