

Transport de glucosa en múscul esquelètic. Efecte de l'activitat contràctil

Transporte de glucosa en músculo esquelético. Efecto de la actividad contráctil

Fulgencio Molano Molano

Departamento de Bioquímica. Universidad Complutense (Madrid)

1. Introducció

La glucosa és de vital importància per a la supervivència, tant dels animals superiors com de microorganismes i plantes no fotosintètics. Fins i tot en els organismes individuals, la glucosa és indispensable i, així, en condicions normals, alguns tipus cel·lulars són quasi totalment dependents de glucosa com a font d'energia. Un exemple d'això seria el cas dels eritròcits i cèl·lules nervioses en els organismes superiors. Altres cèl·lules utilitzen glucosa com una font d'energia important, però també poden utilitzar altres substrats com a fonts energètiques. Dins aquestes últimes cèl·lules s'inclouen les cèl·lules musculars i els adipòcits.

En contrast amb les cèl·lules dependents de glucosa, l'entrada de sucre en el múscul esquelètic i en els adipòcits està molt ben regulada; ja que aquestes cèl·lules constitueixen la porció més important de la massa cel·lular del cos i poden variar el seu consum de glucosa en diversos ordres de magnitud, una regulació precisa és necessària per mantenir l'homeòstasi de la glucosa en l'organisme, així com per assegurar l'alliberació (i disponibilitat) de glucosa en els teixits dependents totalment d'aquest sucre. En aquest sentit, el múscul esquelètic té una importància més gran que no els adipòcits, ja que s'hi produeix una major utilització de glucosa.

En el múscul esquelètic la regulació del metabolisme de glucosa implica una complexa interrelació amb altres substrats energètics, especialment àcids grassos, per conjugar el consum de glucosa amb les necessitats energètiques del múscul i els

1. Introducción

La glucosa es de vital importancia para la supervivencia tanto de los animales superiores, como de microorganismos y plantas no fotosintéticos. Incluso al nivel de los organismos individuales la glucosa es indispensable, y así, en condiciones normales, algunos tipos celulares son casi totalmente dependientes de glucosa como fuente de energía. Un ejemplo de esto sería el caso de los eritrocitos y las células nerviosas en los organismos superiores. Otras células utilizan glucosa como una fuente de energía importante, pero también pueden utilizar otros sustratos como fuentes energéticas. Dentro de estas últimas células se incluyen las células musculares y los adipocitos.

En contraste con las células dependientes de glucosa, la entrada del azúcar en el músculo esquelético y en los adipocitos está muy bien regulada; ya que estas células constituyen la porción más importante de la masa celular del cuerpo y pueden variar su consumo de glucosa en varios órdenes de magnitud, una regulación precisa es necesaria para mantener la homeostasis de la glucosa en el organismo, así como para asegurar la liberación (y disponibilidad) de glucosa a los tejidos dependientes totalmente de este azúcar. En este sentido, el músculo esquelético tiene una mayor importancia que los adipocitos, pues en él se produce una mayor utilización de glucosa.

En el músculo esquelético, la regulación del metabolismo de glucosa implica una compleja interrelación con otros sustratos energéticos, especialmente ácidos grasos, para conjugar el consumo de

nivells de les reserves d'hidrats de carboni de l'organisme. A més, l'extensió en què es produirà la glicòlisi implica la coordinació de diversos processos: alliberació de glucosa pel fetge, transport de glucosa al múscul i activació de la via glicolítica en les cèl·lules musculars.

Pel que fa a les cèl·lules, la utilització de glucosa està regulada en diversos passos: el transport de glucosa a través de la membrana cel·lular, la conversió de glucosa en glucosa 6-fosfat per l'hexoquinasa, la fosforilació de la fructuosa 6-fosfat per la 6-fosfofructoquinasa, la formació de piruvat a partir de fosfoenolpiruvat per la piruvat quinasa i la conversió de piruvat en acetil-CoA per la piruvat deshidrogenasa.

La regulació dels passos enzimàtics és prou coneguda, tanmateix la regulació del procés de transport a l'interior cel·lular no està tan caracteritzada.

2. Transport de glucosa a l'interior de la fibra muscular

2.1. Paper de la glucosa en el metabolisme muscular

La glucosa és un dels principals substrats energètics per al múscul esquelètic en contracció. Això no obstant, el consum de glucosa per les fibres musculars no és un procés aïllat, sinó que està regulat per una complexa interrelació entre processos que es donen en diferents òrgans (absorció intestinal de glucosa, captura i alliberació pel fetge, glucogenòlisi muscular, lipòlisi en teixit adipós i utilització d'àcids grassos pel múscul).

Quant al seu metabolisme, la fibra muscular és única, ja que pot modificar-lo en una extensió molt més gran que qualsevol altre teixit. Així, un múscul en contracció pot incrementar el seu metabolisme oxidatiu més de 50 vegades i la seva captura de glucosa 35 vegades (Wallberg-Henriksson, 1987). A més, la fibra muscular no és dependent d'un sol substrat per obtenir energia, sinó que, a més de glucosa, pot utilitzar àcids grassos lliures, glucogen o triglicèrids.

En un estat de metabolisme basal, la captura de glucosa és baixa. Això no obstant, durant l'activitat contràctil la raó metabòlica del múscul esquelètic s'incrementa en gran mesura. Durant la fase inicial d'una sessió d'exercici físic, el glucogen muscular és la principal font energètica. Posteriorment, la utilització de glucogen baixa (tot i que depèn de la intensitat de l'exercici, ja que al 50-60% del consum màxim d'O₂ continua sent un dels principals combustibles, i quan l'exercici és molt prolongat, la disminució dels seus nivells contribueix a la fatiga, juntament amb la formació de productes de rebuig com NH₄⁺, etc.); aleshores, quan l'exercici dura diverses hores, el metabolisme es desplaça cap als

glucosa con las necesidades energéticas del músculo y los niveles de las reservas de hidratos de carbono del organismo. Además, la extensión en la que se va a producir la glicòlisi implica la coordinación de varios procesos: liberación de glucosa por el hígado, transporte de glucosa al músculo y activación de la vía glicolítica en las células musculares.

A nivel celular, la utilización de glucosa está regulada en varios pasos: el transporte de glucosa a través de la membrana celular, la conversión de glucosa en glucosa 6-fosfato por la hexoquinasa, la fosforilación de la fructuosa 6-fosfato por la 6-fosfofructoquinasa, la formación de piruvato a partir de fosfoenolpiruvato por la piruvato quinasa y la conversión de piruvato en acetil-CoA por la piruvato deshidrogenasa.

La regulación de los pasos enzimáticos es de sobra conocida, sin embargo la regulación del proceso de transporte al interior celular no está igualmente caracterizada.

2. Transporte de glucosa al interior de la fibra muscular

2.1. Papel de la glucosa en el metabolismo muscular

La glucosa es uno de los principales sustratos energéticos para el músculo esquelético en contracción. Sin embargo, el consumo de glucosa para las fibras musculares no es un proceso aislado, sino que está regulado por una compleja interrelación entre procesos que se dan en distintos órganos (absorción intestinal de glucosa, captura y liberación por el hígado, glucógenolisis muscular, lipólisis en tejidos adiposo y utilización de ácidos grasos por el músculo).

En cuanto su metabolismo, la fibra muscular es única, ya que puede modificarlo en una extensión mucho mayor que cualquier otro tejido. Así, un músculo en contracción puede incrementar su metabolismo oxidativo más de 50 veces y su captura de glucosa en 35 veces (Wallberg-Henriksson, 1987). Además, la fibra muscular no es dependiente de un solo sustrato para obtener energía, sino que además de glucosa puede utilizar ácidos grasos libres, glucógeno o triglicéridos.

En un estado de metabolismo basal la captura de glucosa es baja. Sin embargo, durante la actividad contráctil la razón metabólica del músculo esquelético se incrementa en una gran medida. Durante la fase inicial de una sesión de ejercicio físico, el glucógeno muscular es la principal fuente energética. Posteriormente, la utilización de glucógeno desciende (si bien depende de la intensidad del ejercicio, ya que al 50-60% del consumo máximo de O₂ sigue siendo uno de los principales combus-

greixos per assegurar la reserva energètica.

Tanmateix, a més d'aquests substrats, la glucosa en sang constitueix un important "combustible" per a les cèl·lules musculars en contracció. Així, durant els primers deu minuts d'exercici a un nivell submàxim, la glucosa sanguínia pot proporcionar el 8-14% del metabolisme energètic de les cames. Si l'exercici es perllonga fins a 40-50 minuts, la glucosa podria arribar a ser el 20-30% dels combustibles utilitzats (Wallberg-Henriksson, 1987) i fins a un 35-40% si l'exercici arriba els 90-180 minuts. A més, després de la realització de l'exercici físic el consum augmentat de glucosa persisteix durant diverses hores, la qual cosa hom creu que és deguda a la restauració dels nivells de glucogen que s'està produint. La durada d'aquest esforç post exercici és variable i sembla que depèn de la durada i la intensitat de l'exercici realitzat, l'estat nutricional de l'organisme (en dejú o no), així com si les mesures foren realitzades en presència o absència d'insulina. D'altra banda, fa poc s'ha demostrat que la reversió de l'augment en el consum, de glucosa després de l'exercici és independent de la síntesi de glucogen (Goodyear i col.ls., 1990).

De totes aquestes dades, queda clar que la glucosa és una font energètica important per al múscul esquelètic. Això no obstant, l'entrada de glucosa en la cèl·lula muscular ha d'estar perfectament regulada per tal de mantenir l'homeòstasi de la glucosa en l'organisme i assegurar la disponibilitat de glucosa pel sistema nerviós central i per altres teixits que depenen de la glucosa.

2.2. Transport de glucosa

El primer pas en la via glicolítica en qualsevol teixit és el transport de glucosa a través de la membrana cel·lular. Aquest procés presenta diferències d'uns teixits a uns altres (transport actiu o transport passiu i, dins aquest grup, susceptible de regulació o no). Les cèl·lules que poden incrementar el seu metabolisme en un grau més elevat (cèl·lules musculars i adipòcits) són també les úniques sensibles a factors reguladors, tant intracel·lulars com extracel·lulars.

El transport de glucosa a l'interior cel·lular implica una molècula transportadora mòbil que faciliti el pas de l'hexosa a través de la membrana. El coneixement d'aquesta molècula transportadora ha aportat a l'aclariment d'una sèrie de propietats del procés de transport de glucosa, com són les cinètiques de saturació trobades, l'esteroespecificitat o la inhibició competitiva.

La relació entre el transport de glucosa i la concentració de glucosa extracel·lular exhibeix cinètiques de saturació, la qual cosa indica que el mecanisme de transport té un nombre limitat de llocs d'unió de glucosa. La K_m per al procés de transport de glucosa és de 20 mM (King i col.ls., 1989).

tibles, y cuando el ejercicio es muy prolongado, la disminución de sus niveles contribuye a la fatiga, junto a la formación de productos de desecho como NH_4^+ , etc.), desplazándose el metabolismo hacia las grasas como reserva energética cuando el ejercicio alcanza varias horas.

Sin embargo, además de estos sustratos, la glucosa en sangre constituye un importante "combustible" para las células musculares en contracción. Así, durante los primeros diez minutos de ejercicio a un nivel submáximo la glucosa sanguínea puede proporcionar el 8-14% del metabolismo energético de las piernas. Si el ejercicio se prolonga hasta 40-50 minutos, la glucosa podría llegar a ser el 20-30% de los combustibles empleados (Wallberg-Henriksson, 1987) y hasta un 35-40% si el ejercicio llega hasta 90-180 minutos. Además, tras la realización del ejercicio físico el consumo aumentado de glucosa persiste durante varias horas, lo cual se cree que es debido a la restauración de los niveles de glucógeno que se está produciendo. La duración de este efecto post-ejercicio, es variable y parece ser dependiente de la duración e intensidad del ejercicio realizado, el estado nutricional del organismo (ayunado o no), así como si las medidas se realizaron en presencia o ausencia de insulina. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que la reversión del aumento en el consumo de glucosa tras el ejercicio es independiente de la síntesis de glucógeno (Goodyear y col., 1990).

De todos estos datos, queda claro que la glucosa es una importante fuente energética para el músculo esquelético. Sin embargo, la entrada de glucosa en la célula muscular tiene que estar perfectamente regulada para mantener la homeostasis de la glucosa en el organismo y asegurar la disponibilidad de glucosa por el sistema nervioso central y otros tejidos dependientes de glucosa.

2.2. Transporte de glucosa

El primer paso en la via glicolítica en cualquier tejido es el transporte de glucosa a través de la membrana celular. Este proceso presenta diferencias de unos tejidos a otros (transporte activo o transporte pasivo y dentro de este grupo, susceptible de regulación o no). Las células que pueden incrementar su metabolismo en mayor grado (células musculares y adipocitos) son también las únicas sensibles a factores reguladores tanto intra como extracelulares.

El transporte de glucosa al interior celular implica una molècula transportadora mòbil que facilite el paso de la hexosa a través de la membrana. El conocimiento de esta molècula transportadora ha llevado al esclarecimiento de una sèrie de propietats del procés de transport de glucosa, com són les cinètiques de saturació encontradas, la es-

En les cèl·lules musculars, el transport de glucosa s'incrementa com a resposta tant a la insulina com a l'activitat contràctil. Segons que sembla, aquests dos estímuls incrementen la $V_{m\grave{a}x}$ del procés de transport sense alterar la K_m (Sternlicht i col.ls., 1989; Goodyear i col.ls., 1990). Aquest fet sembla indicar que l'efecte estimulador sobre el transport de glucosa podria ser degut a un increment en el nombre de transportadors presents en la membrana plasmàtica.

2.3. El transportador de glucosa

La molècula transportadora de glucosa més estudiada ha estat la dels eritròcits humans, a causa del gran nombre d'aquests que presenta. S'ha trobat que és una glicoproteïna amb un pes molecular d'aproximadament 55000 D; és una proteïna transmembranar amb un domini extracel·lular resistent a proteòlisi i un domini citoplasmàtic susceptible a ser atacat per la tripsina. En el múscul esquelètic de rata el transportador de glucosa s'ha identificat com una molècula polipeptídica amb un pes molecular de 45000-50000 D.

A causa de les dificultats tècniques que presenta la utilització de múscul esquelètic, i al fet que tant la insulina com l'exercici estimulen el transport de glucosa en el múscul incrementat $V_{m\grave{a}x}$ sense alterar K_m , s'han pres com a vàlids els models de translocació del transportador de glucosa estudiat en adipòcits. Segons aquest model, l'"estímul" (insulina o exercici) generaria un senyal (de naturalesa desconeguda) que provocaria el desplaçament exocític de vesícules que contenen transportadors de glucosa des d'un reservori intracel·lular fins a la membrana plasmàtica, amb la qual es fonen. D'aquesta manera, el transportador de glucosa queda exposat a l'espai extracel·lular i es produeix un increment en el transport de glucosa. Quan l'"estímul" cessa, el procés de translocació es reverteix (Cushman i Wardzala, 1980).

En qualsevol cas, aquest increment en el nombre de transportadors no dona compte de l'augment global que acostuma a produir-se en el transport de glucosa, i més endavant veurem que també es produeix un augment en l'activitat intrínseca dels transportadors (King i col.ls., 1989), tot i que aquesta dada no contradia la teoria de la translocació de transportadors.

2.4. Paper del transport de glucosa en la seva utilització pel múscul

Pel fet que no s'havia observat acumulació de glucosa en les cèl·lules musculars, es pensava que el transport de l'hexosa era el pas limitant en la utilització de glucosa en condicions fisiològiques. Això no obstant, quan s'incrementava l'activitat muscular per l'exercici, si que es produïa una acumulació de glucosa intracel·lular (Katz i col.ls.,

tereoespecificidad o la inhibición competitiva.

La relación entre el transporte de glucosa y la concentración de glucosa extracelular exhibe cinéticas de saturación, lo cual indica que el mecanismo de transporte tiene un número limitado de sitios de unión de glucosa. La K_m para el proceso de transporte de glucosa es de 20 mM (King y col., 1989).

En las células musculares, el transporte de glucosa se incrementa en respuesta tanto a insulina como a la actividad contráctil. Al parecer estos dos estímulos incrementan la $V_{m\grave{a}x}$ del proceso de transporte sin alterar la K_m (Sternlicht y col., 1989; Goodyear y col., 1990). Este hecho parece indicar que el efecto estimulador sobre el transporte de glucosa podría ser debido a un incremento en el número de transportadores presentes en la membrana plasmática.

2.3. El transportador de glucosa

La molècula transportadora de glucosa més estudiada ha sido la de los eritrocitos humanos, debido al gran número de ellos que presenta. Se ha encontrado que es una glicoproteína con un peso molecular de aproximadamente 55000 D; es una proteína transmembranar con un dominio extracelular resistente a proteólisis y un dominio citoplásmico susceptible a ataque por tripsina. En músculo esquelético de rata el transportador de glucosa se ha identificado como una molécula polipeptídica con un peso molecular de 45000-50000 D.

Debido a las dificultades técnicas que presenta la utilización de músculo esquelético, y a que tanto la insulina como el ejercicio estimulan el transporte de glucosa en el músculo incrementando $V_{m\grave{a}x}$ sin alterar K_m , se han tomado como válidos los modelos de translocación del transportador de glucosa estudiado en adipocitos. Según este modelo, el "estímulo" (insulina o ejercicio) generaría una señal (de naturaleza desconocida) que provocaría el desplazamiento exocítico de vesículas que contienen transportadores de glucosa desde un reservorio intracelular hasta la membrana plasmática, con la que se funden. De este modo, el transportador de glucosa queda expuesto al espacio extracelular y se produce un incremento en el transporte de glucosa. Cuando el "estímulo" cesa, el proceso de translocación se revierte (Cushman y Wardzala, 1980).

En cualquier caso, este incremento en el número de transportadores no da cuenta del aumento global que suele producirse en el transporte de glucosa, y más adelante veremos que también se produce un aumento en la actividad intrínseca de los transportadores (King y col., 1989), aunque este dato no contradice la teoría de la translocación de transportadores.

1986). Això implica que aquest procés de transport no és el pas limitant en la utilització de glucosa per les cèl·lules, i fins en aquest moment la dissociació entre la captura i la utilització de glucosa no ha trobat explicació.

3. Regulació del transport de glucosa

Tot i que hi ha nombrosa informació sobre la regulació a curt termini del transport de glucosa, no podem dir el mateix sobre reguladors a llarg termini, i actualment fins i tot es parla de potencials reguladors a llarg termini. A més a més, no s'han realitzat estudis en els quals es pugui comprovar si l'entrenament físic (no sessions més o menys intenses d'exercici) té algun efecte adaptatiu sobre el transport de glucosa a l'interior cel·lular.

3.1. Regulació a curt termini

Dins els factors que afecten l'entrada de glucosa en la fibra muscular, els més importants, fisiològicament parlant, serien l'activitat contràctil, la insulina i les catecolamines; fins i tot aquests factors podrien estar interrelacionats i actuar en el mateix sentit (efecte estimulador d'insulina i activitat contràctil) o en sentits oposats (efecte inhibidor de les catecolamines).

3.1.1. Activitat contràctil

Una gran quantitat d'estudis han demostrat que tant l'exercici (realitzat "in vivo") com l'estimulació elèctrica que produeix contracció muscular, produeixen un increment en la captura de glucosa (Young i col.ls., 1987; Goodyear i col.ls., 1990), el qual pot persistir diverses hores després del cessament de l'estímul contràctil (Young i col.ls., 1987; Wallberg-Henriksson i col.ls., 1988). Això no obstant, no quedava clar si aquest increment en el transport de glucosa era degut únicament a un augment en el nombre de transportadors que es translocaven d'un reservori intracel·lular.

Goodyear i col.ls. (1990), tanmateix, no han obtingut uns resultats exactament iguals. En els seus estudis, tant l'exercici moderat com l'intens incrementen el consum de glucosa pel múscul, però aquest consum elevat no es mantenia durant molt de temps després del cessament de l'activitat física (a les 2 hores, els nivells de transport de glucosa eren els basals). A més, en aquest estudi s'han posat de manifest el fet que la restauració de les reserves de glucògens pot jugar un paper important en el transport de glucosa incrementant durant els primers moments després de l'exercici, però aquest consum de glucosa es manté augmentat fins i tot quan els nivells de glucogen han retornat als nivells normals.

D'una altra banda, en estudis recents portats a

2.4. Papel del transporte de glucosa en su utilización por el músculo

Debido a que no se había observado acumulación de glucosa en las células musculares, se pensaba que el transporte de la hexosa era el paso limitante en la utilización de glucosa en condiciones fisiológicas. Sin embargo, cuando se incrementaba la actividad muscular por el ejercicio si que se producía una acumulación de glucosa intracelular (Katz y col., 1986). Esto implica que este proceso de transporte no es el paso limitante en la utilización de glucosa por las células, y hasta el momento la disociación entre la captura y la utilización de glucosa no ha encontrado explicación.

3. Regulación del transporte de glucosa

Si bien existe numerosa información acerca de la regulación a corto plazo del transporte de glucosa, no puede decirse lo mismo sobre reguladores a largo plazo, y en la actualidad incluso se habla de potenciales reguladores a largo plazo. Además no se han realizado estudios en los que se compruebe si el entrenamiento físico (no sesiones más o menos intensas de ejercicio) tiene algún efecto adaptativo sobre el transporte de glucosa al interior celular.

3.1. Regulación a corto plazo

Dentro de los factores que afectan a la entrada de glucosa en la fibra muscular, los más importantes fisiológicamente hablando, serían la actividad contráctil, la insulina y las catecolaminas; incluso estos factores podrían estar interrelacionados y actuar en el mismo sentido (efecto estimulador de insulina y actividad contráctil) o en sentidos opuestos (efecto inhibidor de las catecolaminas).

3.1.1. Actividad contractil

Una gran cantidad de estudios han demostrado que tanto el ejercicio (realizado "in vivo") como la estimulación eléctrica que produce contracción muscular resultan un incremento en la captura de glucosa (Young y col., 1987; Goodyear y col., 1990), el cual puede persistir varias horas tras el cese del estímulo contráctil (Young y col., 1987; Wallberg-Henriksson y col., 1988). Sin embargo, no estaba claro si este incremento en el transporte de glucosa era debido únicamente a un aumento en el número de transportadores que se translocaban de un reservorio intracelular.

Goodyear y col. (1990) a, sin embargo, no han obtenido unos resultados exactamente iguales. En sus estudios, tanto el ejercicio moderado como intenso incrementan el consumo de glucosa por el

terme tant en adipòcits (Hirshman i col.ls., 1989) com amb múscul esquelètic (King i col.ls., 1989; Goodyear i col.ls., 1990) s'han observat que l'efecte estimulador de l'exercici sobre el transport de glucosa es deu no solament a un augment en la translocació del nombre de transportadors a la membrana plasmàtica, sinó també a un increment en l'activitat intrínseca d'aquests transportadors. A més a més, mentre que en adipòcits s'ha observat que aquest increment d'activitat intrínseca reverteix al mateix temps que el nombre de transportadors, en múscul esquelètic l'activitat del transportador reverteix abans que el nombre de transportadors baixi als nivells normals (Goodyear i col.ls., 1990).

La dada de l'augment en activitat intrínseca dels transportadors presents en la membrana permet suggerir dues possibilitats: l'exercici físic produeix la sortida d'un transportador més actiu que és translocat a la membrana o bé activa els transportadors, ja existents, en el moment de ser translocats. La diferència entre la restauració de l'activitat i del nombre de transportadors sembla indicar que allò que es produeix és una activació dels transportadors ja existents, tot i que aquesta activació és de naturalesa desconeguda. En qualsevol cas, no podem rebutjar la hipòtesi que l'exercici produeixi la sortida d'un transportador distint del present en condicions de repòs, ja que hi ha evidències immunològiques sobre el fet que existeixen diferents transportadors de glucosa que tenen activitats distintes i que podrien estar implicats en el procés d'estimulació del transport de glucosa associat a l'exercici físic (James i col.ls., 1989).

Un altre fet important, i encara molt controvertit, és si hi ha necessitat d'uns petits nivells d'insulina perquè, després del cessament de l'activitat contràctil, es mantingui l'entrada incrementada de glucosa a la cèl.lula muscular, ja que aquesta petita quantitat d'insulina retardaria la translocació dels transportadors al reservori intracel.lular (Young i col.ls., 1987; Wallberg-Henriksson i col.ls., 1988). Això no obstant, Goodyear i col.ls., (1990) no obtenen els mateixos resultats, tot i que pugui ser degut als diferents protocols utilitzats, ja que els primers se servien de músculs aïllats "in vitro" i sotmesos a estimulació elèctrica, mentre que Goodyear utilitza membranes musculars obtingudes de rates després de sotmetre-les a una cursa en tapis rodant. A més a més, pot ser que els nivells necessaris d'insulina "in vivo" per obtenir aquest efecte, siguin molt més alts que els utilitzats "in vitro" (i que són suficients per obtenir l'efecte volgut).

3.1.2. Insulina

La insulina és un gran estimulador de l'entrada de glucosa en les cèl.lules musculars i els adipòcits. Com ja hem vist, estimula el transport de glu-

músculo, pero este elevado consumo no se mantendría durante mucho tiempo después del cese de la actividad física (a las 2 horas, los niveles de transportes de glucosa eran los basales). En este estudio además, se ha puesto de manifiesto el hecho que la restauración de las reservas de glucógenos puede jugar un papel importante en el transporte de glucosa incrementado durante los primeros momentos tras el ejercicio, pero ese consumo de glucosa se mantiene aumentado incluso cuando los niveles de glucógeno han retornado a los niveles normales.

Por otro lado, en estudios recientes llevados a cabo tanto con adipocitos (Hirshman y col., 1989) como con músculo esquelético (King y col., 1989; Goodyear y col. 1990) se ha observado que el efecto estimulador de ejercicio sobre el transporte de glucosa se debe no sólo a un aumento en la translocación del número de transportadores a la membrana plasmática, sino también a un incremento en la actividad intrínseca de estos transportadores. Además, mientras que en adipocitos se ha observado que este incremento de actividad intrínseca revierte al mismo tiempo que el número de transportadores, en músculo esquelético revierte la actividad del transportador antes de que el número de transportadores descienda a los niveles normales (Goodyear y col., 1990).

El dato del aumento en actividad intrínseca de los transportadores presentes en la membrana permite sugerir dos posibilidades: el ejercicio físico produce la salida de un transportador más activo que es translocado a la membrana o activa los transportadores, ya existentes, en el momento de ser translocados. La diferencia entre la restauración de la actividad y del número de transportadores parece indicar que lo que se produce es una activación de los transportadores ya existentes, si bien esa activación es de naturaleza desconocida. En cualquier caso, no puede desecharse la hipótesis de que el ejercicio produzca la salida de un transportador distinto del presente en condiciones de reposo, ya que hay evidencias inmunológicas de que existen distintos transportadores de glucosa que tienen distintas actividades y que podrían estar implicados en el proceso de estimulación del transporte de glucosa asociado al ejercicio físico (James y col., 1989).

Otro hecho importante, y muy controvertido todavía, es si hay necesidad de unos pequeños niveles de insulina para que tras el cese de la actividad contráctil se mantenga la entrada incrementada de glucosa a la célula muscular, ya que esa pequeña cantidad de insulina retrasaría la translocación de los transportadores al reservorio intracelular (Young y col., 1987; Wallberg-Henriksson y col., 1988). Sin embargo, Goodyear y col. (1990) no obtienen los mismos resultados, aunque puede deberse a los distintos protocolos utilizados, ya que

cosa incrementant V_{\max} , sense alterar K_m (del mateix que l'exercici físic).

Tot i que la insulina no sembla necessària per a l'increment en el transport de glucosa produït per l'exercici, no fa gaire s'ha estudiat si es produeix una interacció dels dos factors, de manera que actuen additivament, o si els seus efectes es produeixen pel mateix mecanisme.

En estudis realitzats amb músculs perfosos de mamífers (rates), s'ha trobat que els dos factors sembla que activen el transport de glucosa per mecanismes diferents (Wallberg-Henriksson, 1987), ja que s'observà un efecte additiu de l'activitat contràctil i una dosi màxima d'insulina.

3.1.3. Catecolamines

És conegut el fet que la secreció d'epinefrina (i norepinefrina) s'incrementen durant l'estrès i durant l'exercici. No obstant això, la influència d'aquesta alliberació incrementada de catecolamines sobre la captura de glucosa pel múscul no és clara i s'han obtingut resultats contradictoris segons que s'utilitzessin músculs aïllats sotmesos a estimulació elèctrica (en aquest cas disminuïa el transport de glucosa) o músculs perfosos (en aquest cas augmentava el consum de glucosa mitjançant estimulació α -adrenèrgica). Això no obstant, "in vivo" i en individus sans, no s'han observat alteracions en el consum de glucosa durant l'exercici per la presència de catecolamines (Sonne i col.ls., 1985).

3.2. Regulació a llarg termini

La regulació a llarg termini del sistema muscular de transport de glucosa ha estat molt menys estudiat que no la regulació a curt termini. Sembla que l'entrenament físic produeix un augment en el transport de glucosa (mediat per insulina), tot i que la pèrdua d'aquest efecte relativament aviat després d'haver acabat l'exercici físic suggereix que aquest fet no suposa una veritable adaptació a l'activitat física, sinó més aviat un efecte residual de la darrera sessió d'entrenament. Això no obstant, si que sembla que hi ha algunes adaptacions en resposta a l'activitat física freqüent, com és el nombre incrementat de transportadors de glucosa en adipòcits en estat de repòs (Vinten i col.ls., 1985) (aquest mateix efecte no ha estat trobat encara en múscul esquelètic).

D'una altra banda, l'entrenament físic prevenia el descens en la capacitat de transport de glucosa en rates diabètiques i, a més, l'efecte combinat de l'entrenament físic i una dosi alta d'insulina era molt més gran (pel que fa al transport de sucre) que en rates sedentàries. Aquests fets indiquen que l'adaptació té lloc en resposta a una activitat muscular freqüent, i no en resposta a una sessió d'exercici aïllada. Malgrat tot, no s'ha clarificat encara el mecanisme de regulació a llarg termini, ja que la

los primeros utilizaban músculos aislados "in vitro" y sometidos a estimulación eléctrica, mientras que Goodyear utiliza membranas musculares obtenidas de ratas tras someterlas a carrera en tapiz rodante. Además, puede que los niveles necesarios de insulina "in vivo" para obtener dicho efecto sean mucho más altos que los utilizados "in vitro" (y que son suficientes para obtener el efecto querido).

3.1.2. Insulina

La insulina es un gran estimulador de la entrada de glucosa en las células musculares y los adipocitos. Como ya hemos visto, estimula el transporte de glucosa incrementando V_{\max} sin alterar K_m (del mismo que el ejercicio físico).

Aunque la insulina no parece necesaria para el incremento en el transporte de glucosa producido por el ejercicio, se ha estudiado recientemente si se produce una interacción de ambos factores de modo que actúan aditivamente o si sus efectos se producen por el mismo mecanismo.

En estudios realizados con músculos perfundidos de mamíferos (ratas) se ha encontrado que ambos factores parecen activar el transporte de glucosa por mecanismos diferentes (Wallberg-Henriksson, 1987), ya que se observó un efecto aditivo de la actividad contráctil y una dosis máxima de insulina.

3.1.3. Catecolaminas

Es conocido el hecho de que la secreción de epinefrina (y norepinefrina) se incrementan durante el estrés y durante el ejercicio. Sin embargo, la influencia de esta liberación incrementada de catecolaminas sobre la captura de glucosa por el músculo no está clara y se han obtenido resultados contradictorios dependiendo de que se utilizasen músculos aislados sometidos a estimulación eléctrica (disminuía el transporte de glucosa) o músculos perfundidos (aumentaba el consumo de glucosa mediante estimulación α -adrenèrgica). Sin embargo, "in vivo" y en individuos sanos, no se han observado alteraciones en el consumo de glucosa durante el ejercicio por la presencia de catecolaminas (Sonne y col., 1985).

3.9. Regulación a largo plazo

La regulación a largo plazo del sistema muscular de transporte de glucosa ha sido mucho menos estudiado que la regulación a corto plazo. Parece ser que el entrenamiento físico produce un aumento en el transporte de glucosa (mediado por insulina), si bien la pérdida de este defecto relativamente pronto tras la terminación del ejercicio físico sugiere que este hecho no supone una verdadera adaptación a la actividad física, sino más bien un efecto

síntesi proteica produïda en resposta a l'exercici físic no dóna compte de tot el procés de reversió a nivells normals del transport de glucosa en animals diabètics.

residual de la última sessió de entrenament. Sin embargo, si parece haber algunas adaptaciones en respuestas a la actividad física frecuente, como es el número incrementado de transportes de glucosa en adipocitos en estado de reposo (Vinten y col., 1985) (este mismo efecto no ha sido encontrado todavía en músculo esquelético).

Por otra parte, el entrenamiento físico prevenía el descenso en la capacidad de transporte de glucosa en ratas diabéticas, y además, el efecto combinado del entrenamiento físico y una dosis alta de insulina era mucho mayor (en cuanto al transporte de azúcar) que en ratas sedentarias. Estos hechos indican que la adaptación tiene lugar en respuesta a una actividad muscular frecuente, no en respuesta a una sesión de ejercicio aislada. A pesar de todo, no se ha clarificado todavía el mecanismo de regulación a largo plazo, ya que la síntesis proteica producida en respuesta al ejercicio físico, no da cuenta de todo el proceso de reversión a niveles normales del transporte de glucosa en animales diabéticos.

Bibliografía

CUSHMAN, S.W.; WARDZALA, L.J.: J. Biol. Chem. 255, 4.758-4.762. 1980.
GOODYEAR, L.J.; HIRSHMAN, M.F.; KING, P.A.; HORTON, E.D.; THOMPSON, C.M.; HORTON, E.S.: J. Appl. Physiol. 68, 193-198. 1990.
HIRSHMAN, M.F.; WARDZALA, L.J.; GOODYEAR, L.J.; FULLER, S.P.; HORTON, E.D.; HORTON, E.S.: Am. J. Physiol. 257, E520-E530.
JAMES, D.; STRUBE, M.; MUECKLER, M.: Nature Lond. 338, 83-87. 1989.
KATZ, A.; BROBERG, S.; SAHLIN, K.; WAHREN, J.: Am J. Physiol. 251, E65-E70. 1986.
KING, P.A.; HIRSHMAN, M.F.; HORTON, E.D.; HORTON, E.S.: Am. J. Physiol. 257, C1.128-C1.134. 1989.

SONNE, B.; MIKINES, K.J.; RICHTER, E.A.; CHRISTENSEN, N.J.; GALBO, H.: J. Appl. Physiol. 59, 1.640-1.646. 1985.
STERNLICHT, E.; BARNARD, R.J.; GRIMDITCH, G.K.: Am. J. Physiol. 256, E227-E230. 1989.
VINTEN, J.; NORGAARD PETERSEN, L.; SONNE, B.; GALBO, H.: Biochim. Biophys. Acta 841, 223-227.
WALLBERG-HENRIKSSON, H.: Acta Physiol. Scand. 131. (Supl. 564). 1987.
WALLBERG-HENRIKSSON, H.; CONSTABLE, S.H.; YOUNG, D.A.; HOLLOSZY, J.O.: J. Appl. Physiol. 65, 909-913. 1988.
YOUNG, D.A.; WALLBERG-HENRIKSSON, H.; SLEEPER, M.D.; HOLLOSZY, J.O.: Am. J. Physiol. 253, E331-E335.