

metabolismo de los glúcidos

Los glúcidos constituyen la principal fuente de energía del organismo. El consumo calórico varía con la edad, la estatura, el peso, el sexo y la actividad física. Un adulto de estatura y peso normal necesita unas 35 calorías diarias por kilo de peso para una actividad moderada y de 40 a 50 para trabajos intensos o pesados.

Del valor calórico total de la ración, el 55 % debe ser suministrado por los glúcidos, el 15 al 20 % por los prótidos y el 35 ó 30 % restante por los lípidos. Los glúcidos alimentarios están constituidos por monosacáridos (glucosa, fructosa, manosa y galactosa), disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) y polisacáridos (almidón y dextrinas).

Después del proceso digestivo, los glúcidos son absorbidos en forma de glucosa, fructosa, manosa y galactosa, los cuales, llegados al hígado, se transforman en un polisacárido de reserva, el glucógeno. El glucógeno hepático puede también formarse de fuentes endógenas: los ácidos aminados glucoformadores, la glicerina resultante del desdoblamiento de las grasas y el ácido láctico procedente de la actividad muscular. Del 5 al 10 % de los ácidos grasos puede también transformarse en glucosa.

No toda la glucosa absorbida es almacenada por el hígado; éste retiene aproximadamente un tercio y el resto pasa a la sangre. La glucosa y la fructosa o levulosa son los únicos monosacáridos utilizados por los tejidos. Otros monosacáridos como la galactosa, la manosa o las pentosas y los disacáridos como la sacarosa y la lactosa, cuando son introducidos por vía parenteral no son utilizados por el organismo. La lactosuria del embarazo o la lactancia es provocada por la incapacidad de los tejidos para utilizar ese glúcido de origen mamario.

Los músculos almacenan una cantidad total de glucógeno mayor que la que se encuentra en el hígado. El glucógeno es también almacenado por

otros tejidos. El tejido nervioso no tiene prácticamente reservas de glucógeno y de ahí la sensibilidad que presentan los centros nerviosos frente al descenso de la glucemia.

La cantidad de glucógeno hepático disminuye durante el ayuno y aumenta en los períodos postprandiales. La riqueza del hígado en glucógeno oscila normalmente entre el 1 al 5 % de su peso.

El sistema muscular, que representa el 50 % del peso del organismo, tiene una reserva de glucógeno del 0,2 al 1 % de su peso.

metabolismo intermedio de los glúcidos

El metabolismo intermedio de los glúcidos es el conjunto de reacciones que se producen en los distintos tejidos para la utilización de esas sustancias nutritivas, sea para su depósito en forma de glucógeno, para su oxidación o para la formación de ácidos grasos y polisacáridos.

Los lugares en que se almacena y consume la mayor parte de los glúcidos son: los músculos, el hígado y el tejido adiposo.

La glucosa, al penetrar en las células, se fosforiliza en glucosa-6-fosfato, tomando una molécula de ácido fosfórico del ácido adenosintrifosfórico (ATP), en presencia de una enzima, la hexocinasa o hexoquinasa. La glucosa-6-fosfato (éster de Robison) es el punto de partida de varios procesos: glucogenogénesis, liberación de glucosa y glucólisis.

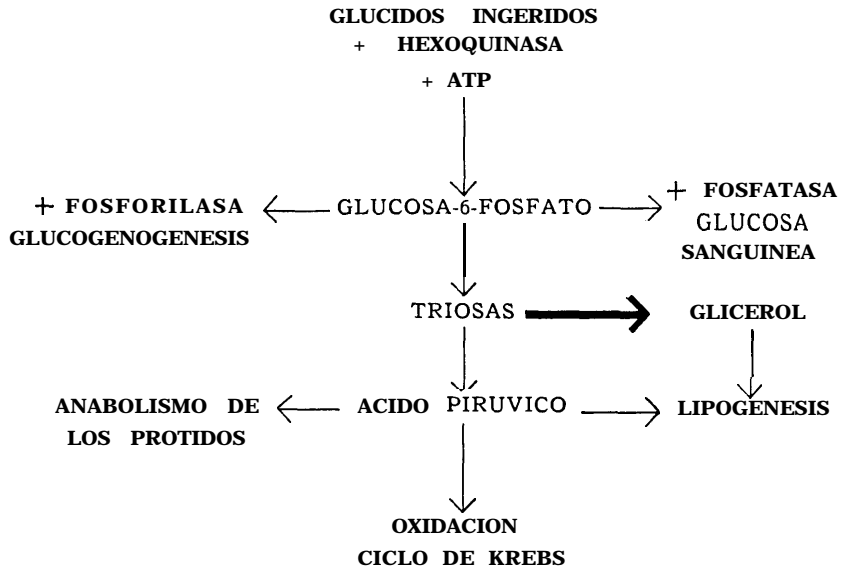


FIGURA 8. Esquema del mecanismo de utilización de la glucosa en el hígado.

Tal como vemos en el esquema (fig. 8), puede formar, en presencia de la fosfoglucomutasa, la glucosa-1-fosfato (éster de Cori), la cual, en pre-

sencia de la fosforilasa se polimeriza entrando en la molécula de glucógeno. Ese es el mecanismo de la glucogenogénica, que se realiza en la misma forma en todos los tejidos.

LA LIBERACION DE GLUCOSA se produce solamente en el hígado y, en mucho menor escala, en el riñón y en el intestino. Por la acción de una enzima, la fosfatasa, que existe en gran cantidad en el hígado, la glucosa-6-fosfato deja en libertad ácido fosfórico y glucosa. Se ha comprobado que la glucosa-6-fosfato está aumentada en el diabético. En el hígado la glucosa-6-fosfato se forma también a expensas de otras hexosas alimenticias, la fructosa y la galactosa, previa fosforilización por el ATP y enzimas específicas, la fructoquinasa y galactoquinasa. La glucosa-6-fosfato se forma también a partir de fuentes endógenas en el proceso de neoglucogénica y a expensas del ácido láctico y del glicerol.

LA GLUCOLISIS constituye el complejo proceso que, iniciándose en el glucógeno o en la glucosa-6-fosfato, termina en la formación de ácido pirúvico. Este constituye el otro punto clave en el cual convergen los metabolismos intermedios de los glúcidos, lípidos y prótidos, por lo cual se le ha llamado encrucijada metabólica.

La glucólisis es un proceso anaerobio que se realiza en todos los tejidos, pero que tienen en el músculo y en el hígado mucho mayor intensidad e importancia.

El destino final del ácido pirúvico no es el mismo en el músculo que en el hígado o en el tejido adiposo; en el primero, dicho ácido se oxida en el ciclo tricarboxílico o del ácido cítrico o de Krebs, para la producción de energía calórica, o se transforma en ácido láctico si persisten las condiciones anaerobias.

En el hígado y en el tejido adiposo el ácido pirúvico se oxida en menor proporción y es utilizado, en su mayor parte, en la formación de ácidos grasos.

Las distintas etapas que constituyen la glucólisis reciben el nombre de proceso de Embden-Meyerhoff. Todas las reacciones de este proceso son reversibles, aunque la resíntesis de la glucosa-6-fosfato se realiza solamente en el hígado, efectuándose la inversión del sentido de las reacciones, durante los períodos de ayuno o interprandiales, por el mecanismo de la neoglucogénica. Cada paso de la glucólisis exige la intervención de enzimas y coenzimas. Las enzimas son de naturaleza proteínica y actúan como catalizadores. Las coenzimas no tienen acción catalítica y facilitan el transporte de átomos o de radicales en los fenómenos de reducción y oxidación, cediendo o fijando hidrógeno, o en los fenómenos de fosforólisis, cediendo o transfiriendo ácido fosfórico. Las que intervienen en la glucólisis tienen estructura de nucleótidos; ellas son el ácido adenosindifosfórico (ADP) y el adenosintrifosfórico (ATP); la difosfopiridina nucleótido (DPN) y la trifosfopiridina nucleótido (TPN).

El ATP constituye la fuente de energía para la síntesis de la glucosa-6-fosfato y de la fructosa-6-fosfato y para la actividad muscular. En esas reacciones se forma ADP, por pérdida de una molécula de ácido fosfórico.

La resíntesis del ATP en el músculo se efectúa principalmente por medio de la fosfocreatina, que tiene un contenido energético muy alto y cede al ADP una molécula de ácido fosfórico.

El ATP se forma en el hígado en otras reacciones, entre ellas: a partir del ADP por oxidación de la difosfopiridina nucleótido reducida (DPNH), que es la coenzima 1, o de la trifosfopiridina nucleótido reducida (TPNH) o coenzima II.

Estas coenzimas actúan como agentes reductores cediendo hidrógeno.

Durante la glucólisis cada molécula de glucosa se desdobra en dos moléculas de triosa, que finalmente dan cada una, una molécula de ácido pirúvico ($\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$).

La glucosa-6-fosfato puede ser oxidada sin pasar por el proceso de Embden-Meyerhoff, por un mecanismo que se conoce como ciclo de la pentosamonofosfato.

La glucosa-6-fosfato se convierte en ácido glucónico-6-fosfórico por la acción de una dehidrogenasa en presencia de la coenzima II, trifosfopiridina nucleótido. En etapas posteriores se forman una pentosa y anhídrido carbónico, la cual, después de varias reacciones intermedias, origina una triosa. Esta puede transformarse en ácido pirúvico o, uniéndose con otra molécula de triosa, formar una hexosa cerrando el ciclo. Este proceso oxidativo se realiza en el hígado y por medio de él se transforma el 30 % de la glucosa.

Según Siperstein (1958) sería ésta una de las vías principales de la lipogénesis, tanto en el hígado como en el tejido adiposo.

Damos a continuación una reseña de las distintas etapas de la glucólisis muscular resumiendo la descripción de Deulofeu y Marenzi (1958): la glucosa-6-fosfato se convierte en fructosa-6-fosfato por la acción de una isomerasa. La fructosa-6-fosfato por la acción de la fosfohexoquinasa y en presencia de ATP se fosforiliza y da fructosa-1-6-difosfato que por efecto de la aldolasa da gliceroaldehído-3-fosfato (triosa). Este, a su vez, por acción de una enzima, la fosfogliceraldehído dehidrogenasa y de la coenzima 1 (difosfopiridina nucleótido) se convierte en ácido glicérico-1-3-difosfórico. Este compuesto cede una molécula de ácido fosfórico al ácido adenosindifosfórico (ADP) formando ATP y ácido glicérico-3-fosfórico.

Sobre éste actúa una enzima, la fosfoglicéricomutasa que origina ácido glicérico-Z-fosfórico. Este, a su vez, por acción de la enolasa se hidroliza originando ácido enolpirúvico-Z-fosfórico.

La etapa final se efectúa con intervención de la fosfoquinasa pirúvica, que transfiere el ácido fosfórico al ADP formando ATP y ácido pirúvico. Como vemos cada molécula de triosa en su transformación en ácido pirúvico da lugar a la formación de dos moléculas de ATP, cuerpo que encierra, como dijimos, un alto poder energético.

Durante el trabajo muscular el ácido pirúvico es reducido y forma ácido láctico, una quinta parte de éste es oxidada formando nuevamente ácido pirúvico durante la fase aerobia de la actividad muscular o en 'el reposo, y el resto pasa a la sangre y es llevado por ella al hígado donde forma nuevamente glucosa, cerrando así el ciclo de Cori (1940).

La mayor parte del ácido pirúvico muscular es oxidada en el **ciclo de Krebs**.

Se inicia aquí una nueva etapa, esta **vez aerobia**, constituida por una serie de reacciones durante las cuales se forman dos moléculas de anhídrido carbónico y dos de agua. El ácido pirúvico pierde una molécula de anhídrido carbónico y se convierte en ácido acético, el cual se une a la coenzima A, formando la acetilcoenzima A. Durante este ciclo se quema una molécula de ácido acético formando las dos moléculas de anhídrido carbónico antedichas.

La acetilcoenzima A se une al ácido oxalacético para formar el ácido cítrico.

En la figura 9 damos las distintas etapas de este proceso oxidativo. Durante el mismo, no sólo se oxidan los glúcidos sino también los ácidos aminados procedentes del catabolismo de los prótidos, y el ácido acético resultante-del catabolismo de los lípidos.

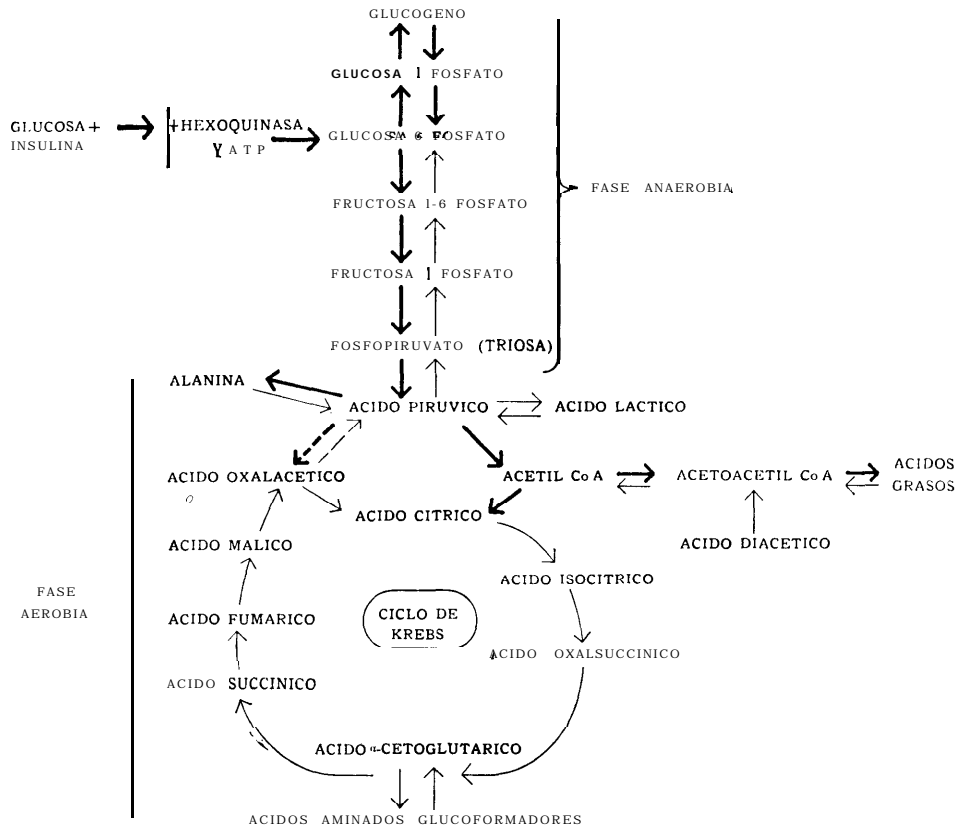


FIGURA 9. Esquema del metabolismo intermedio en el músculo y tejido adiposo. Las barras negras indican los procesos que predominan normalmente.

El metabolismo intermedio de todas esas sustancias energéticas no puede ser dissociado desde que está íntimamente vinculado.

En el hígado sólo una parte de la glucosa se oxida en el ciclo de Krebs; la acetilCo A formada por decarboxilación del ácido pirúvico entra en el proceso de formación de los ácidos grasos con la intervención de las coenzimas reducidas I y II (ver lipogénesis) (fig. 10).

La insuficiencia insulínica impide la utilización de la glucosa en la síntesis de los ácidos grasos y la acetilCo A derivada de las grasas forma ácido diacético y beta oxibutírico, al no poderse oxidar en el ciclo de Krebs.

En el proceso de neoglucogenia el ácido pirúvico se forma a expensas de los ácidos aminados glucóformadores, sea directamente a partir de

la alanina, serina, cisteína o por intermedio de algunas de las reacciones del ciclo de Krebs (ácido glutámico, aspártico, tirosina, etc.).

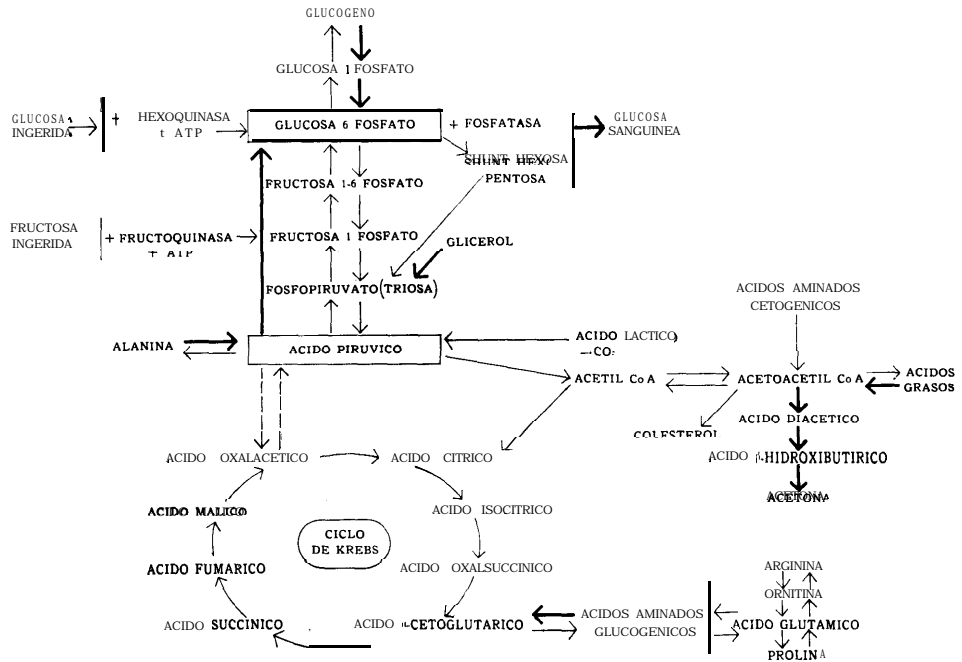


FIGURA 10. Esquema del metabolismo intermedio en el hígado. Las barras negras indican los procesos que están aumentados en la diabetes.

La formación de glucosa, a partir del ácido pirúvico, se realiza por un proceso inverso al de la glucólisis, con intervención de dos moléculas de adenosintrifosfórico (ATP) y de la coenzima reductora difosfopiridina nucleótido reducida (DPNH).

el hígado en el metabolismo de los glúcidos

El hígado utiliza la glucosa, sea de origen exógeno o endógeno, en distintas formas: a) en la formación de glucógeno, b) en mantener el nivel glucémico, c) en la formación de sustancias grasas, d) en la glucólisis, e) en la síntesis de ácidos aminados y glucoproteínas.

La glucosa sanguínea se mantiene en ayunas y en los períodos interprandiales a un nivel que oscila entre 0,80 y 1,20 g. por litro. Ese nivel aumenta después de las comidas, no sobrepasando normalmente de 1,40 g. para descender antes de las dos horas al nivel inicial. Hay distintos factores que influyen en el mantenimiento normal de la glucemia, siendo los dos fundamentales la liberación de glucosa por el hígado, y

la utilización de la glucosa por los tejidos. Algunos de los procesos enzimáticos que intervienen en ambos mecanismos son regulados por hormonas.

glucogenogénesis

Fuente principal del glucógeno hepático son la glucosa y la fructosa. La galactosa y la manosa se transforman en glucógeno mucho más lentamente.

En la figura 9 vemos que la glucosa se fosforiliza con intervención de una enzima, la hexoquinasa o glucoquinasa, y del ácido adenosintrifosfórico (ATP). Este se convierte, al ceder una molécula de ácido fosfórico, en adenosindifosfórico (ADP).

La glucosa-6-fosfato forma la glucosa-1-fosfato con la intervención de la fosfoglucomutasa y este compuesto forma el glucógeno por una reacción catalizada por la fosforilasa.

La fructosa entra en el metabolismo intermedio transformándose en fructosa-1-fosfato por medio del ATP y de la fructoquinasa. A través de varias etapas intermedias se forma la fructosa-1-6-fosfato y por otras reacciones se llega a la glucosa-6-fosfato, a partir de la cual, por los procesos ya señalados, se llega al glucógeno.

Fuentes endógenas de glucógeno. Ellas son dos: la neoglucogenia o gluconeogénesis y el ácido láctico.

NEOGLUCOGENIA. Es el proceso de formación de glucosa a expensas de los prótidos y los lípidos. Algunos de los ácidos aminados absorbidos son transformados en glucosa; ellos son: la glicina, alanina, serina, treonina, cistina, cisteína, valina, ácido glutámico, arginina, hidroxiprolina, y prolina."

Se ha comprobado normalmente que de 100 g. de ácidos aminados absorbidos se forman unos 58 g. de glucosa; esta cantidad puede variar según la composición química de los alimentos proteicos.

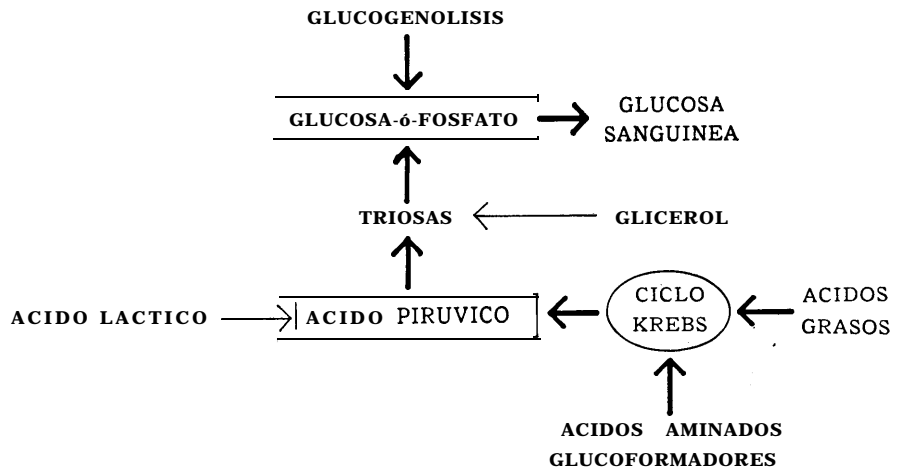


FIGURA II. Esquema de la formación y liberación de la glucosa en los periodos interprandiales. Neoglucogenia.

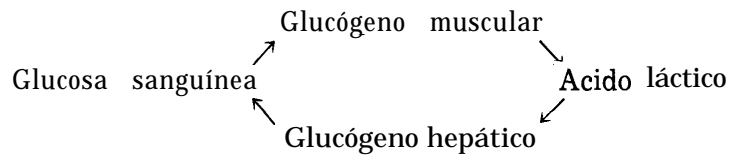
Durante el ayuno prolongado, los estados febriles o en la diabetes se utilizan cantidades considerables de prótidos tisulares, los cuales son en parte transformados en glucosa y en parte son oxidados en el ciclo de Krebs (fig. II).

La exageración del proceso de destrucción de los prótidos (desaminación) conduce a la desnutrición nitrogenada. La intensidad de ese proceso se puede medir por el nitrógeno urinario que da un balance nitrogenado negativo. Multiplicando la cantidad de nitrógeno urinario por 6,25 se obtiene en gramos el valor de los prótidos utilizados.

En el esquema del metabolismo intermedio (fig. II) se puede apreciar que los ácidos aminados entran en el metabolismo de los glúcidos por intermedio del ácido pirúvico, que constituye la encrucijada metabólica, por ser el punto central en que se vinculan los metabolismos de los glúcidos, prótidos y lípidos.

LOS LIPIDOS. Las grasas se disocian en ácidos grasos y glicerina y esta última, después de fosforilada, entra en el metabolismo de los glúcidos. La transformación de los ácidos grasos en glucosa se efectuaría también por intermedio del ácido pirúvico, pero este proceso no está suficientemente aclarado.

ACIDO LACTICO. El ácido láctico procede de la glucólisis anaerobia muscular y su producción está en relación con la actividad muscular. El ácido láctico que no es oxidado en el músculo pasa a la sangre y, llegado al hígado, se transforma en glucosa y luego en glucógeno. Se cierra así el ciclo de Cori:



Este proceso es activado por la adrenalina.

glucogenólisis

La glucogenólisis es el proceso más importante en la regulación de la glucemia. La extirpación del hígado, como lo demostraron Mann y Magath en 1923, produce una caída de la glucemia de consecuencias mortales, que sólo puede ser evitada con la inyección intravenosa permanente de glucosa.

Las reacciones estudiadas anteriormente para la formación de glucógeno son reversibles. La glucosa-6-fosfato así formada deja en libertad glucosa por la acción catalítica de la fosfatasa. Esta enzima existe en el hígado, riñón e intestino, y en muy pequeña cantidad en los músculos y demás tejidos, por lo cual la liberación de glucosa a la sangre sólo se realiza en esos órganos, y como fuente de glucosa sanguínea, casi exclusivamente en el hígado.

La adrenalina y el glucagón son las hormonas que activan la glucogenólisis hepática y aumentan el nivel glucémico.

ADRENALINA. Las descargas de adrenalina y noradrenalina por la suprarrenal o esas mismas hormonas inyectadas provocan un rápido y pasajero aumento de la glucemia; tienen también una acción antagónica de la insulina en la utilización de la glucosa por los tejidos.

Selye (1946), en su síndrome de adaptación, ha explicado el papel salvador que tienen estas hormonas en emergencias agudas, movilizándolo el glucógeno hepático y desdoblándolo el glucógeno muscular en el proceso de glucólisis anaerobia.

Se ha comprobado que la adrenalina estimula la secreción a través de la hipófisis de las hormonas que favorecen la neoglucogenia, contribuyendo a mantener el nivel de la glucemia.

GLUCAGON. No se conoce exactamente el papel fisiológico de esta hormona, porque las experiencias realizadas con ella han sido hechas utilizando dosis muy superiores a las liberadas por las células alfa.

Anderson y col. (1957), admiten que el glucagón, lejos de tener una acción diabética, interviene junto con la insulina en el proceso de homeostasis regulando la glucogenólisis. En los períodos interprandiales el glucagón estimularía la liberación de glucosa para su utilización por los tejidos. Ese aumento de la glucemia provocaría, a su vez, la liberación de insulina por los islotes. En los períodos de absorción intestinal la intervención del glucagón no es bien conocida.

El glucagón asegura un aporte permanente de glucosa a los tejidos.

No se ha comprobado que esta hormona active la neoglucogenia.

mecanismo contrarregulador hormonas hiperglucemiantes

Dijimos anteriormente que el nivel de la glucosa en la sangre dependía de un equilibrio inestable entre su liberación por el hígado y su consumo por los tejidos. Acabamos de ver que la adrenalina y el glucagón son las hormonas que activan la glucogenólisis y el pasaje de la glucosa a la sangre. El mecanismo contrarregulador contrarresta el descenso de la glucemia producido por la insulina. Pone en juego un dispositivo neurohormonal que tiene su centro regulador en el hipotálamo y que actúa por las hormonas del eje hipófisis-suprarrenal-tiroideo. Estas hormonas mantienen la homeostasis de la glucosa: a) aumentando su producción en el hígado y las reservas de glucógeno en este órgano (neoglucogenia) ; b) limitando su utilización por los tejidos.

neoglucogenia

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre las influencias antagónicas hiper o hipoglucemiantes, el cual tiene por resultado evitar desniveles de la glucemia. La hiperfunción de los integrantes del sistema hipófisis-suprarrenal-tiroideo provoca la ruptura de ese equilibrio y puede llegar a la producción de la diabetes.

No se conoce exactamente el papel de la hipófisis sobre el metabolismo glucídico en el hígado. Los datos experimentales le asignan una acción glucostática que tiende a mantener las reservas de glucosa. La influencia de la hipófisis sobre el metabolismo de los glúcidos se ejerce principalmente por intermedio de la corteza suprarrenal, la cual es estimulada por el ACTH (hormona adrenocorticotrófica).

El proceso de neoglucogenia es puesto en juego por los glucocorticoides (cortisona e hidrocortisona); ellos actúan sobre los ácidos aminados produciendo a través del ácido pirúvico y siguiendo el camino inverso

de la glucólisis, su transformación en glucosa-6-fosfato, Esta libera glucosa 0 se convierte en glucosa-1-fosfato, la que por polimerización origina glucógeno.

Los glucocorticoides activan el catabolismo protéico en los tejidos y ese proceso se exagera en la diabetes, especialmente en la forma consuntiva, en la cual provoca la desnutrición nitrogenada, con pérdidas importantes de nitrógeno por la orina.

Los estados de tensión (el "stress" de los anglosajones) las infecciones, el ayuno prolongado, exageran el proceso fisiológico de la neogluco-genia, el cual se produce normalmente en los períodos alejados de las comidas y sobre todo durante la noche.

En la diabetes severa, la hiperglucemia y la glucosuria aumentan durante la noche debido a la falta de freno insulínico sobre la neogluco-genia. Al hablar sobre la fisiopatología de la diabetes tendremos ocasión de insistir sobre el papel asignado a la corteza suprarrenal en la teoría de la hiperproducción, así como en la patogenia de la diabetes esteroidea.

utilización de la glucosa por los tejidos

La hipófisis y la suprarrenal antagonizan la acción de la insulina, por un mecanismo no aclarado aún, limitando el consumo de la glucosa por los tejidos, siendo así factores hiperglucemiantes.

Es un hecho bien conocido el aumento exagerado de sensibilidad a la insulina en los síndromes de hipofunción de la hipófisis o de la suprarrenal.

Los trabajos de Cori (1937, 1939, 1940, 1941), demostraron "in vitro" que la hipófisis produce una substancia (factor de Cori) que inhibe la acción de la hexoquinasa, limitando la fosforilización de la glucosa dentro de las células, hecho que no ha podido ser confirmado en condiciones fisiológicas.

La acción diabetógena, de la hormona de crecimiento, comprobada experimentalmente, como veremos después, no tiene tampoco significado fisiológico. En la acromegalia, no se observa producción de diabetes sino después de varios años de evolución de la afección y sólo en un 20 % de los casos.

La hormona de crecimiento suprime la sensibilidad a la insulina de los animales hipofisectomizados, lo que demuestra su efecto antiinsulínico, independiente del de las hormonas córticoadrenales. Ella provoca disminución de la tolerancia por los glúcidos, la cual se observa en la acromegalia y explica la insulinoresistencia que caracteriza la diabetes acromegálica. Sin embargo, tal como lo ha comprobado Young (1951), la insulina y la hormona de crecimiento tienen una acción sinérgica en lo que se refiere al anabolismo de los prótidos, y la insulina es indispensable para la formación de las proteínas tisulares.

Se conoce también el efecto estimulante de la hormona de crecimiento en la producción de insulina por las células beta, el cual parece no depender de la acción hiperglucemiante de esa hormona.

Es posible que las hormonas hipofisarias y córticoadrenales interfieran en el consumo de glucosa por los tejidos por mecanismos de inhibición enzimática aún no conocidos.

papel del sistema nervioso

Fue Claude Bernard quien demostró que la excitación de los centros nerviosos bulbares provocaba glucosuria e hiperglucemia. Se admite que la picadura del cuarto ventrículo practicada por Bernard, produce ese efecto por excitación del simpático. La extirpación de las suprarrenales disminuye considerablemente el efecto de esa estimulación, aunque también se ha comprobado que aun seccionando los nervios del pedículo hepático se puede aumentar la glucogenólisis por excitación del plexo hepático aislado. El núcleo vagal y el núcleo simpático del hipotálamo estimulan directa o indirectamente el proceso glucogenolítico. Hay otros centros paraventriculares que influyen en la producción de la insulina y cuya estimulación puede provocar hipoglucemia. Morgan, en 1937, ha señalado que la lesión de esos centros puede producir diabetes.

factores hipoglucemiantes

En condiciones fisiológicas, es el consumo excesivo de glucosa por los tejidos la causa más importante del descenso de la glucemia. Si no hay un aporte simultáneo de glucosa por la alimentación, el hígado se empobrece en glucógeno y la glucogenólisis es incapaz de compensar el desgaste periférico de glucosa. Sucede lo mismo en el ayuno prolongado.

Salvo en casos de una alimentación insuficiente es excepcional que el ejercicio físico provoque trastornos hipoglucémicos en personas normales. Sólo después de ejercicios muy prolongados o muy intensos, como son las competencias atléticas, se han observado hipoglucemias graves.

La insulina es la única hormona con acción hipoglucemiante, pero ella no provoca descensos marcados de la glucemia en condiciones normales, ya que su liberación por el páncreas está regulada por la propia glucosa circulante.

Hay múltiples condiciones patológicas que inciden en el descenso de la glucemia, siendo las más comunes el hiperinsulinismo funcional u orgánico o la hipofunción de la hipófisis y de las suprarrenales. Las afecciones hepáticas que provocan lesiones del hepatocito pueden ser causa también de hipoglucemia.

ACCION DE LA INSULINA. Aunque hay suficiente evidencia clínica y experimental sobre el papel biológico de la insulina, no se ha podido precisar aún el mecanismo de su acción en el metabolismo de los glúcidos.

Se sabe que la insulina tiene un papel sumamente importante en el metabolismo de los lípidos y de los prótidos, actuando como una hormona anabólica y que la falta de insulina perturba el metabolismo hidromineral, provocando pérdida de agua y sales minerales.

En los últimos años el empleo de los isótopos ha introducido nuevos métodos para determinar el efecto de la insulina en el organismo.

METABOLISMO DE LOS GLUCIDOS. Se ha tratado de determinar el efecto de la insulina utilizando trozos de tejidos, especialmente de hígado y músculos, y estudiando en ellos el glucógeno y otros productos del metabolismo intermedio de la glucosa. Ella actúa evidentemente como un catalizador.

EN EL HIGADO. Existen diversas hipótesis para explicar los probables efectos en este órgano: por disminución de la glucogenólisis o aumento de glucógeno, o por disminución de la neoglucogenia.

La glucosa pasa a la célula hepática libremente, sin intervención de la insulina, transformándose en glucosa-6-fosfato con intervención, como ya dijimos, de la hexoquinasa y del ATP.

La insulina favorece **la formación de glucógeno** en los animales diabéticos. La reposición del glucógeno hepático se hace a un ritmo lento (durante varias horas cuando se inyecta insulina), lo que contrasta con la rapidez con que se realiza ese proceso en el músculo (Renold y col., 1955).

Se discute si la insulina ejerce un efecto directo o indirecto sobre el metabolismo de la célula hepática [Levine (1956), Stadie (1956)].

La insulina **no aumenta el glucógeno hepático** en los animales normales. Pese a los datos contradictorios experimentales, la insulina debe tener un papel importante en los procesos metabólicos vinculados a la utilización de los glúcidos en el hígado. Como lo ha comprobado Madison una parte de la insulina que llega por la vía porta es detenida en el hígado y posiblemente utilizada allí (Kaplan y Madison, 1959).

En cuanto al metabolismo de los prótidos se sabe que la insulina inhibe **la neoglucogenia**, oponiéndose a la deaminación de los aminoácidos, fuente de glucosa en los períodos de ayuno o interprandiales. La insulina se opone así a la acción de los glucocorticoides.

Una de las acciones más discutidas de la insulina es si ella influye **en la liberación de la glucosa**. La insulina, lo mismo que la glucosa ingerida, tendrían un efecto inhibitorio transitorio sobre esa liberación (Bearn, 1951). En el diabético se ha comprobado un aumento de la glucosa-6-fosfatasa que interviene directamente en la liberación de glucosa.

En los últimos años se han realizado numerosos trabajos utilizando como isótopos el C 14 y el C 12, con resultados contradictorios según las técnicas y las condiciones de los animales utilizados.

Según De Bodo y col. (1959), uno de los efectos más notables observados después de la inyección de insulina es que limita la producción de glucosa por el hígado, manteniéndola a nivel preinsulínico o permitiendo aumentos que no corrigen las hipoglucecias severas postinsulínicas. No se puede afirmar si esta acción inhibitoria transitoria es directa o si la insulina interfiere con la acción de las hormonas que provocan la liberación de la glucosa.

Otra de las acciones mejor estudiadas de la insulina es su influencia sobre la lipogénesis. Los trabajos de Stetten y Klein (1946) demostraron, en la rata, utilizando glucosa marcada con isótopos, que el 3 % de la glucosa ingerida se almacenaba en el hígado, el 30 % formaba cuerpos grasos, y el 60 % era utilizado directamente por los tejidos.

Se conoce que la falta de insulina aumenta la cetogénesis por un mecanismo que estudiaremos en el capítulo de cetosis y acidosis diabética.

EN LOS TEJIDOS. La acción más importante de la insulina se ejerce en los músculos y en el tejido adiposo. Es evidente que la supresión de

la insulina disminuye la capacidad de esos tejidos para utilizar la glucosa. La hipoglucemia insulínica está directamente relacionada con esa utilización.

El mecanismo de acción de la insulina no está aún definitivamente aclarado. Existen distintas hipótesis: a) la insulina favorece el pasaje de la glucosa a través de las membranas celulares, b) favorecería la acción de la hexoquinasa, c) aumenta el glucógeno muscular, d) estimula la oxidación en el ciclo de Krebs.

ACCION SOBRE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE A TRAVES DE LAS MEMBRANAS CELULARES. La idea de que la insulina facilita la entrada de la glucosa a las células fue emitida por Hober en 1914 y sostenida también por Lundsgaard. Estudios comenzados en 1949 por Levine y Goldstein utilizando perros sin hígados ni riñones, han demostrado que la insulina activa el sistema de transporte de la glucosa en ciertos tejidos: músculo esquelético, músculo cardíaco y tejido adiposo. Según esos autores la utilización de la glucosa por el tejido nervioso, el riñón, la mucosa intestinal y los glóbulos rojos no es influenciada por la insulina.

Se ha comprobado que hay otros factores que activan igualmente ese sistema de transporte, por lo cual la insulina no sería específica ni indispensable para esa función. Ellos son el trabajo muscular y la anoxia. Recientemente se ha demostrado que el trabajo muscular libera un principio que tiene acción hipoglucemiante, el cual puede ser transportado por el plasma (Goldstein, 1959, 1961). Este principio puede ser pasado por circulación cruzada a otro animal y aumentaría el sistema de transporte de la sangre a las células igual que la insulina.

Levine y col. opinan que la insulina y el factor hipoglucemiante muscular liberan sistemas de transporte que están inhibidos en algunos tejidos. La insulina podría también favorecer el pasaje a las células de otros materiales como los ácidos aminados (Levine, 1961).

Los hechos señalados han sido comprobados por otros investigadores (Park, 1955), quienes admiten que este mecanismo sea el más importante en la utilización de la glucosa por el músculo.

EAVORECERIA LA ACCION DE LA HEXOQUINASA. Según la teoría de Cori, la insulina favorece la acción de la hexoquinasa, liberándola del efecto inhibitorio de un factor hipofisario (factor de Cori). La insulina actuaría, pues, como un inhibidor de otro inhibidor, lo cual, si bien ha sido comprobado "in vitro" no ha podido ser demostrado en condiciones fisiológicas.

AUMENTA EL GLUCOGENO MUSCULAR. Este hecho ha sido ampliamente demostrado en distintas condiciones experimentales, sea en animales diabéticos o en los músculos aislados de animales normales o diabéticos. La insulina aumenta rápidamente el glucógeno muscular en los animales diabéticos.

No se ha podido probar si dicho aumento es secundario al mayor pasaje de glucosa a través de las membranas celulares determinado por la insulina o a la activación de la fosforilasa, catalizadora de la transformación de la glucosa-1-fosfato en glucógeno.

ACTIVARIA LA OXIDACION DE LA GLUCOSA EN EL CICLO DE KREBS. Se sabe que la producción y oxidación del ácido pirúvico está

perturbada en el diabético y es probable que ello se deba a la falta de estimulación por la insulina de algunos de los procesos enzimáticos que conducen a la formación de ácido pirúvico y a su oxidación en anhídrido carbónico y agua, en este proceso.

Una de las consecuencias de la perturbación de la oxidación del ácido pirúvico es el aumento de la producción de ácido láctico en el músculo y la formación insuficiente de ácido oxalacético, elemento catalizador del ciclo de Krebs.

ACCION ANABOLICA DE LA INSULINA. Formación de prótidos. Una parte de la glucosa que llega al hígado y es transformada en ácido pirúvico, es utilizada en la síntesis de los prótidos, sea directamente o a través de las distintas etapas del ciclo de Krebs.

En este proceso la insulina activa la acción de la coenzima TPNH (trifosfopiridina nucleótido), en la síntesis del ácido glutámico.

De acuerdo a las ideas de Levine, como ya dijimos, es probable que favorezca la síntesis tisular de los prótidos fuera del hígado, facilitando el sistema de transporte de los aminoácidos a través de las membranas celulares.

En la diabetes se produce el proceso contrario, aumentando el catabolismo de los prótidos en los tejidos y el transporte de los aminoácidos hacia el hígado para su intervención en la neoglucogenia.

LIPOGENESIS. La lipogénesis constituye el proceso por medio del cual el organismo almacena, en forma de grasas, los glúcidos alimenticios que no utiliza en la formación de glucosa, en la actividad muscular y en otros procesos anabólicos y los ácidos grasos ingeridos.

Stetten y col. (1944) y Chernick y Chaikoff (1950), atribuían al hígado el papel principal en la lipogénesis, admitiendo que los ácidos grasos eran llevados posteriormente por la sangre al tejido adiposo. Estudios posteriores han creado un nuevo concepto sobre este tejido, dándole el carácter de un verdadero órgano activo, en el cual se realiza un incesante proceso de formación y desdoblamiento de los ácidos grasos.

Según Hausberger (1958) y otros investigadores, la mayor parte de la lipogénesis se realiza en el tejido adiposo, a partir de los ácidos grasos de cadenas cortas derivados del ácido pirúvico o de los ácidos grasos de origen exógeno.

La glucólisis se efectúa, como hemos visto, siguiendo dos vías: la de Embden-Meyerhoff, la cual es anaerobia, y la de la pentosa monofosfato, proceso oxidativo. Ambas terminan en el ácido pirúvico.

En la primera se pone en libertad una coenzima, difosfopiridina nucleótido reducida (DPNH), mientras que en el proceso de la pentosa monofosfato se libera la trifosfopiridina nucleótido reducida (TPNH).

En los tejidos como el adiposo y el hepático, en los cuales la lipogénesis es activa, predomina el segundo proceso con formación de TPNH. En cambio en el músculo este proceso no se realiza.

La síntesis de los ácidos grasos es un proceso de reducción y el hidrógeno necesario es suministrado por las coenzimas referidas (Langdon, 1957).

El ácido pirúvico por pérdida de anhídrido carbónico, forma con la coenzima A, la acetilCo A. Este es el pilar básico de la síntesis de las grasas y a partir de ella se forma la acetoacetilCo A, la beta hidroxibutilCo A y de ésta la butirilCo A. Trabajos más recientes (Bloch, 1960) han demostrado que existen tres sistemas que intervienen en la síntesis de los ácidos grasos: el primero, descrito por Seubert (1953), que admite

la existencia de un proceso inverso al de la betaoxidación, pero que se realiza en las mitocondrias; el segundo, que corresponde al mecanismo ya referido de transformación de la acetilCo A en cuerpos grasos con el agregado de dos átomos de carbono, formando cadenas largas (Wakil y col., 1960); el tercer sistema, no mitocondríco, en que se hace intervenir al ácido malónico y su derivado, la malonilCo A. Esta se condensaría con la acetilCo A para formar un compuesto con cinco átomos de carbono, que luego por pérdida de anhídrido carbónico, daría origen a la butirilCo A. A partir de ésta se formarían luego, compuestos similares con 7, 9, etc., carbonos, que por decarboxilación formarían compuestos con número par de carbonos (Wakil y Bressler, 1962). Los dos factores fundamentales para la lipogénesis son el aporte de glúcidos por la dieta y la insulina. Ella no se produce en el ayuno, ni en la diabetes grave o experimental.

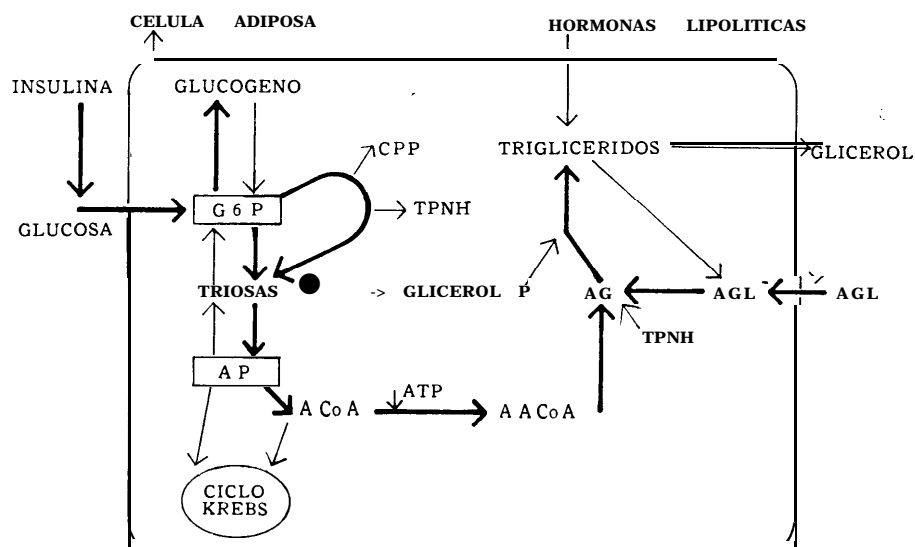


FIGURA 12. Esquema de la lipogénesis en el tejido adiposo.

La falta de insulina incide desfavorablemente sobre la formación de la glucosa-6-fosfato y en consecuencia sobre la glucosa disponible para la glucólisis, la formación de ácido pirúvico y del glicerol-fosfato (fig. 12). En el diabético, hay una producción insuficiente de enzimas reductoras, TPNH y DPNH, lo que provoca el bloqueo de la formación de butirilCo A (Shaw y col., 1957) y conduce a la formación de cuerpos cetógenos, cuyo mecanismo estudiaremos en la parte dedicada a acidosis. La insulina tendría, tal vez, una doble acción: facilitando el pasaje de la glucosa a través de las membranas celulares (lo que parece innecesario para el hígado) o activando la fosforilación de la glucosa. Según Langdon (1960) los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos serían: a) disminución de la concentración de los ácidos grasos no esterificados o libres (NEFA) en la sangre; b) disminución de la oxidación de los ácidos grasos y de su transformación en acetoacetato y en anhídrido carbónico en animales diabéticos; c) aumento de la síntesis de los ácidos grasos (triglicéridos) a partir de la glucosa, piruvato, acetato y agua corporal en el individuo normal y en el diabético.

El desdoblamiento de las grasas o lipólisis es estimulado, en gran parte, por la adrenalina y se realiza en el propio tejido adiposo y en el hígado. El transporte de los ácidos grasos de los depósitos tisulares al hígado y otros tejidos para su utilización se hace en forma de ácidos grasos libres no esterificados (NEFA), los cuales se encuentran en la sangre unidos a las albúminas séricas (Dole, 1958).

Ese proceso es activado por la adrenalina y por los extractos ánterohipofisarios. En la diabetes hay un aumento de la lipemia a expensas de los triglicéridos. Este se exagera con el ayuno y se reduce con la insulina.

El aumento de los ácidos grasos en el hígado, producido por la hormona de crecimiento, se debe a la movilización de NEFA que ella provoca.

La hormona de crecimiento disminuye marcadamente la síntesis de las grasas y aumenta la cetogénesis en el hígado (Campbell, 1962).

Es probable que parte de la acetilCo A formada en exceso, a expensa de los ácidos grasos, entre en el ciclo de Krebs y contribuya al proceso de neoglucogenia siguiendo la misma vía que los ácidos aminados glucosamidos.

RESUMEN DE LA ACCION DE LA INSULINA. Es la hormona metabólica más importante del organismo.

En el metabolismo de los glúcidos es la única hormona hipoglucemiante conocida. Esta acción parece realizarse: a) facilitando el pasaje de la glucosa a través de las membranas celulares en los músculos y tejido adiposo, b) aumentando el glucógeno muscular, c) favoreciendo la oxidación de la glucosa.

La acción de la insulina sobre los glúcidos en el hígado es aún poco precisa, pero parece ejercerse sobre los sistemas enzimáticos intracelulares. La restauración del glucógeno hepático en el diabético se produce mucho más lentamente que en la del glucógeno muscular bajo la acción de esa hormona.

La insulina interviene en el metabolismo de los prótidos inhibiendo la desaminación y la neoglucogenia hepática.

En los músculos favorece el sistema de transporte de los ácidos aminados de la sangre a las células y la síntesis de las proteínas tisulares.

En el metabolismo de los lípidos, la acción sobre la lipogénesis a partir de la glucosa, la fructosa, el lactato, el piruvato, el acetato, etc., ha sido ampliamente demostrada, siendo una de las funciones más importantes de esta hormona. Ella permite al tejido adiposo disponer de la glucosa fosforilada necesaria para la síntesis de los ácidos grasos y de la glicerina.

Ella limita la movilización de los ácidos grasos no esterificados (NEFA). Es el principal agente anticetógeno.

Haciendo un balance de su papel biológico diremos que la insulina es una hormona anabólica, que tiene una función de ahorro y almacenamiento en los tejidos de los materiales energéticos (glucógeno, prótidos y grasas), facilitando la utilización de los que en condiciones fisiológicas producen liberación de energía, en condiciones más favorables.

La insulina se opone a la acción de las hormonas hiperglucemiantes contrarreguladoras y tiene, al parecer, una acción sinérgica con el glucagón en la regulación del nivel glucémico.

La insulina favorece la utilización del material energético, cuya combustión es más fácil y completa: la glucosa y el ácido acético procedente de los ácidos grasos y de los ácidos aminados.

ACCION HIPOGLUCEMIANTE DEL TRABAJO MUSCULAR. Factor hipoglucemiante muscular. Como lo comprobaron Levine (1959) y otros investigadores, el trabajo muscular facilita el pasaje de la glucosa a las células musculares sin intervención de la insulina, siendo así una causa de hipoglucemia.

Goldstein (1959) y colaboradores señalaron que el aumento de utilización de la glucosa durante el ejercicio, no es un fenómeno limitado al músculo en actividad, sino que se produce también en los músculos en reposo del animal en experimentación. En experiencias de circulación cruzada: Goldstein (1961) observó descensos glucémicos en el animal en reposo, mientras se provocaba la contracción muscular en el otro. Esos autores llegaron así a la conclusión de que durante la actividad muscular se desarrolla un factor hipoglucemiante, que tiene una acción general al ser llevado por la sangre a todo el organismo. Han tratado de aislar y determinar la naturaleza hormonal o química de ese factor, pero no han obtenido aún éxito. Dicho factor se conserva poco tiempo y pierde su actividad fuera del organismo, lo que indica su gran labilidad.

Este mismo autor (1961) señala el interés biológico de esa sustancia, la que podría intervenir en la regulación de la liberación de la glucosa por el hígado, adecuandola a la actividad muscular.

Duin y Clark (1961) no han confirmado los resultados de Goldstein, comprobando que el ejercicio aumenta la oxidación de la glucosa con más intensidad que la insulina, en los músculos en actividad, pero no en los músculos en reposo del mismo animal. Consideran que la acción hipoglucemiante del ejercicio es un fenómeno local de causa desconocida. Sugieren que ese efecto pueda estar en relación con la hipoxia del músculo que, al parecer, aumentaría la penetración de la glucosa en las células

