

Terceras Jornadas Diabetológicas, pgs.98-104, 1970.

Metabolismo intermediario en obesidad y diabetes experimental

E. HERRERA CASTILLÓN, *Instituto Marañón, Madrid.*

Diabetes y obesidad en humanos son dos manifestaciones que con gran frecuencia aparecen juntas (1). Numerosos investigadores han demostrado que muchos de los factores que acompañan a la obesidad contribuyen a la diabetes y viceversa, a pesar de lo cual todavía desconocemos la mayor parte de las alteraciones metabólicas que se presentan en esta situación.

Los ratones del Jackson Memorial Laboratory son un modelo experimental ideal para el estudio de la obesidad y diabetes. En la misma camada aparecen ratones homocigóticos que manifiestan el carácter recesivo de la obesidad e hiperglucemia y ratones heterocigóticos normales de tamaño y glucosa plasmática.

Realizamos experimentos en animales alimentados y en otros sometidos a distintos periodos de ayuno, con la finalidad de estudiar los cambios y sistemas de ajustes metabólicos a los que han de recurrir cuando han de utilizar sus reservas endógenas para la supervivencia. En todos los protocolos experimentales se utilizaron ratones procedentes de la misma camada lo cual facilitaba las comparaciones entre los dos grupos (obesos=OB y controles=C).

AYUNO EN RATONES OBESOS HIPERGLUCEMICOS: EFECTO SOBRE GLUCOSA Y CUERPOS CETONICOS PLASMATICOS (MEDIA ± ES)

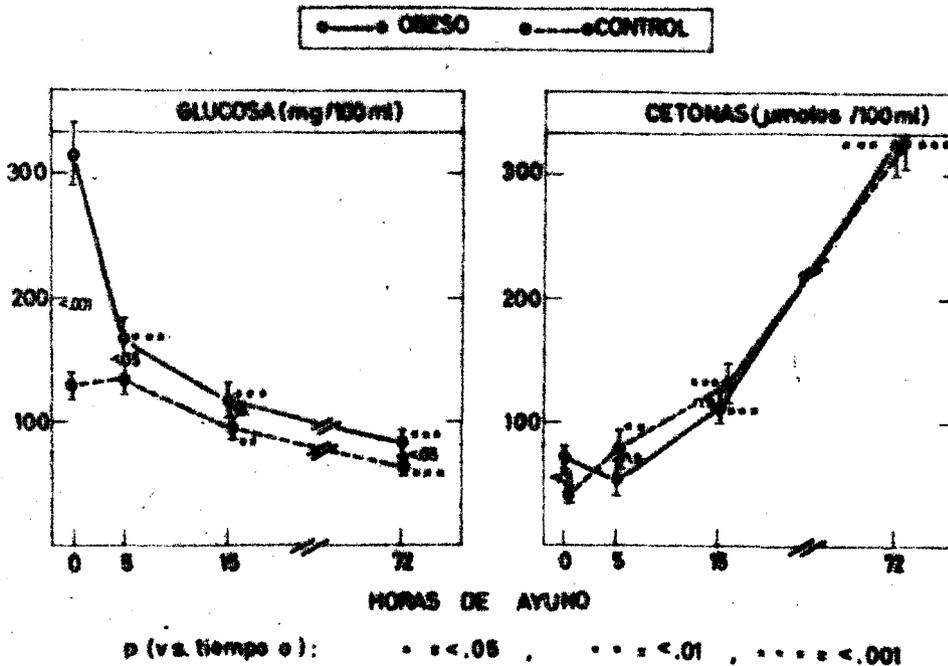


Fig. 1

Metabolitos plasmáticos.—En el plasma, cuando los animales están alimentados, los niveles de glucosa y cuerpos cetónicos están aumentados en OB frente a C. Figura 1. Estas diferencias disminuyen con el ayuno, siendo de destacar el que a las primeras horas de suprimida la dieta, la bajada de glucosa plasmática en OB es más drástica que en C y que, también en las primeras horas de ayuno, mientras que los ratones controles presentan un aumento de sus cuerpos cetónicos circulantes, en OB descienden.

Estado estacionario de parámetros hepáticos.—Como el lugar principal de fabricación de glucosa y cuerpos cetónicos es el hígado, con el fin de dar una explicación a los anteriores resultados, pasamos a estudiar el metabolismo hepático de estos animales. Nos enfrentamos con la dificultad de expresar nuestros resultados, ya que el hígado de los OB era aproximadamente tres veces mayor que el de C, diferencia que se mantiene a pesar del ayuno. Este aumento tamaño del hígado

se debía a hipertrofia e hiperplasia celular, ya que cuando el número de r. cleos celulares del hígado y la concentración de ac. desoxirribonucleico se expresaba por hígado total, estos valores eran mayores en OB que en C ($p < 0.001$); sin embargo, cuando dichos parámetros se calculaban por g de peso fresco del tejido, eran menores en OB que en C ($p < 0.001$). La cantidad de ac. desoxirribonucleico por núcleo era igual en OB que en C, tanto alimentados como ayunados. Estos resultados nos llevaron a calcular todos los parámetros hepáticos estudiados en función de / μmol de ac. desoxirribonucleico, lo cual nos da un índice de celularidad y nos permite una comparación correcta entre ambos grupos.

La hipertrofia e hiperplasia celular de los hepatocitos en OB viene también acompañada de grandes cambios en su composición intrínseca. Calculados por / μmol de a. desoxirribonucleico, la concentración de agua y glucógeno es mayor en OB que en C, tanto alimentados como tras el ayuno (hasta las setenta y dos horas es-

AYUNO EN RATONES OBESOS HIPERGLUCÉMICOS : EFECTO SOBRE LÍPIDOS HEPÁTICOS (MEDIA \pm ES)

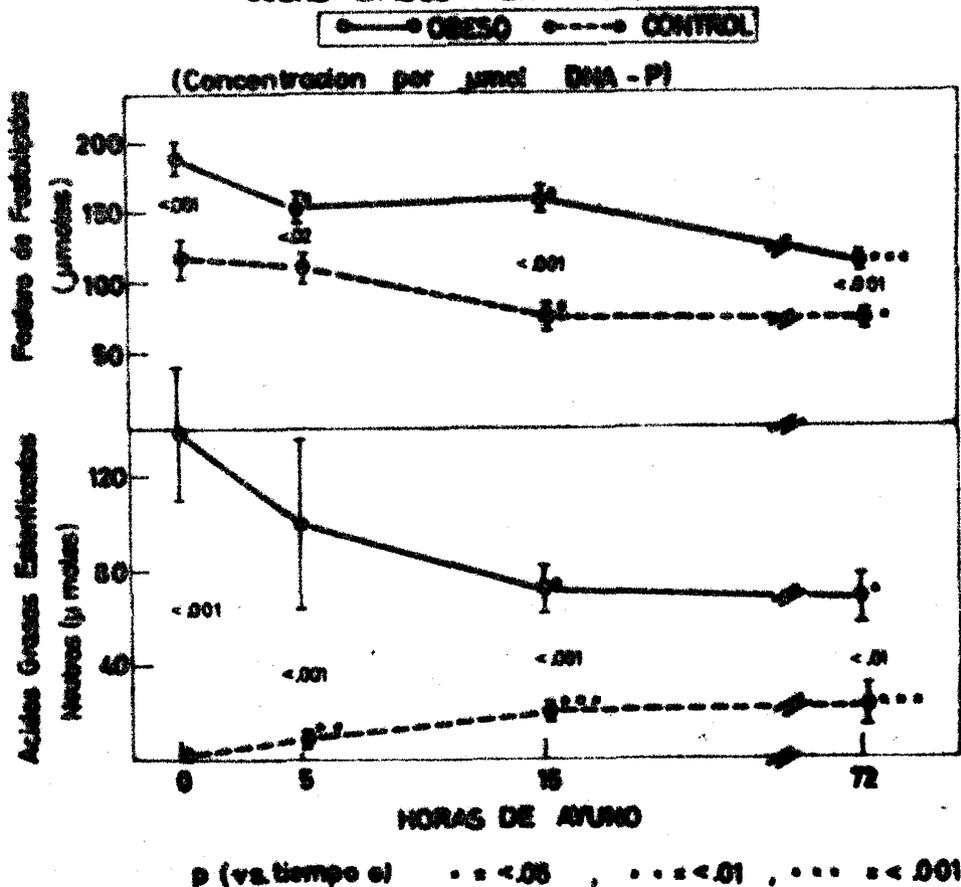
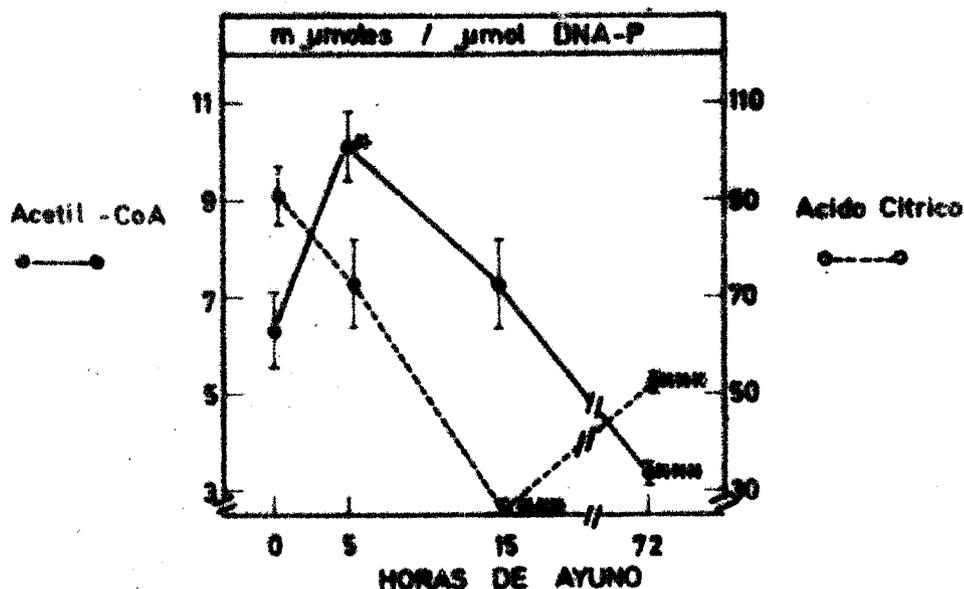


Fig. 2

tudiadas), mientras que las proteínas sólo dif. en estadísticamente entre los dos grupos cuando los animales estaban alimentado siendo superiores en OB que en C. Es de resaltar aquí que el descenso de glucógeno hepático a las primeras horas del ayuno (6 horas) es más pronunciado en OB que en C, a pesar de lo cual, recordaremos que no se preservan los niveles plasmáticos de glucosa (Fig. 1).

AYUNO EN RAZONES: EFECTO SOBRE ACETIL-CoA Y ACIDO CITRICO HEPATICOS (MEDIAES)



p (vs. tiempo 0) * = <.05, ** = <.01, *** = <.001

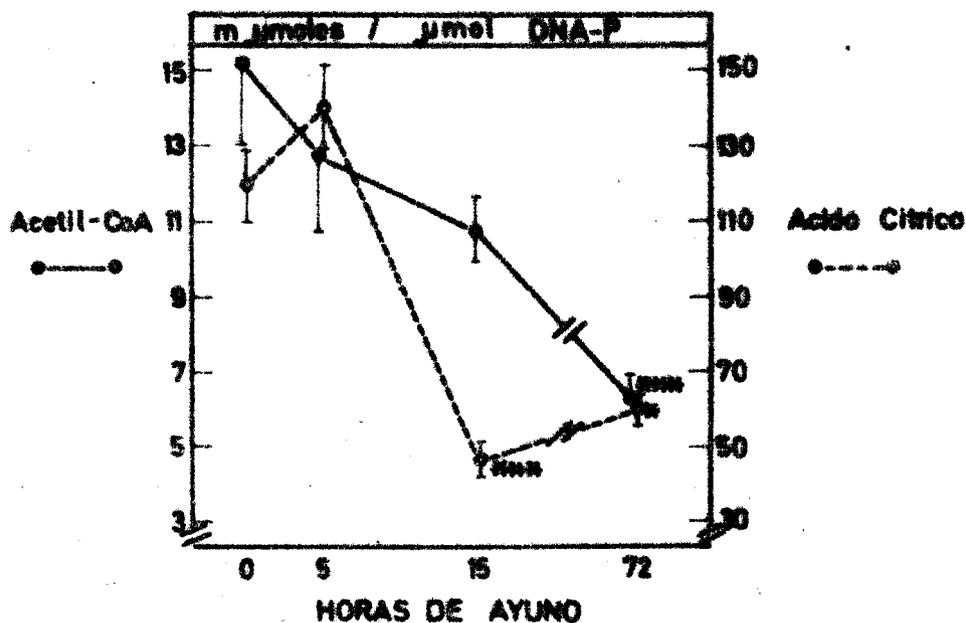
Fig. 3

Los lípidos en hígado nos ayudan a completar la situación. La concentración de fosfolípidos en el hígado de OB es superior que en el de C (Fig. 2), lo cual es lógico, ya que son los principales componentes de las paredes celulares y estas están aumentadas en OB, como lo indicaría la hipertrofia celular. El contenido de ac. grasos esterificados (principalmente de triglicéridos) es completamente distinto entre los grupos (Fig. 2). Cuando los animales están alimentados dichos ac. grasos aparecen más de 100 veces más concentrados en el hígado de OB que en el de C. El ayuno hace que en OB vayan disminuyendo, mientras que en C aumentan. Puesto que la síntesis de ac. grasos se inhibe con el ayuno (2), estos cambios permiten sugerir una activa movilización de grasas periféricas en C como sucede en otras especies estudiadas (3), mientras que en OB parece existir una incapacidad para dicha activación lipolítica del ayuno.

Para continuar este estudio de una forma más dinámica, nos interesó determinar el estado estacionario de metabolitos llamados "reguladores", por participar en

los mecanismos de regulación alostérica de enzimas claves en gluconeogénesis y lipogénesis. Consideramos especialmente interesante el estudio de los niveles hepáticos de acetil-CoA y ac. cítrico. Acetil-CoA es el producto final de la oxidación de ac. grasos y puede también formarse por la oxidación decarboxilativa del ac. pirúvico, mediante la reacción catalizada por la piruvato dehidrogenasa. Acetil-CoA activa el primer enzima gluconeogénico, la piruvato carboxilasa (4) e inhibe a la piruvato dehidrogenasa (5), es decir, su propia formación a partir de carbohidratos. El ac. cítrico sin embargo se requiere para la síntesis de ac. grasos, ya que es activador del primer enzima que cataliza dicha vía metabólica, la acetil-CoA carboxilasa (6) y a su vez inhibe a un enzima glicolítico, la fosfo-fructokinasa (7).

AYUNO EN RATONES OBESOS HIPERGLUCEMICOS: EFECTO SOBRE ACETIL CoA Y ACIDO CITRICO HEPATICOS (MEDIA ± ES)



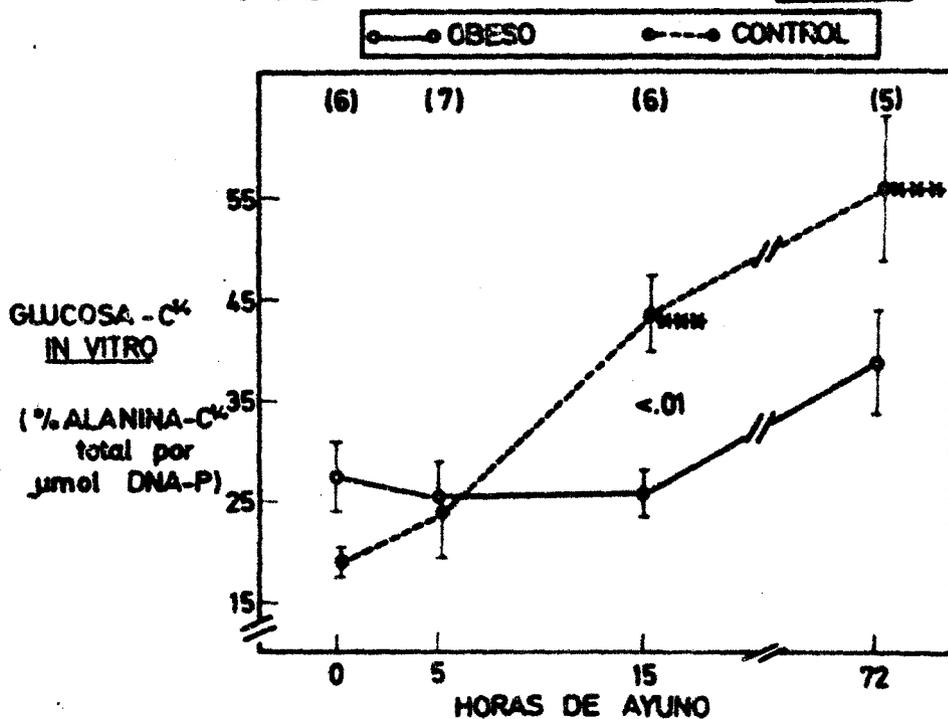
p (vs. tiempo) * = < .05, ** = < .01, *** = < .001

Fig. 4

En los ratones normales (C), la respuesta al ayuno en lo que se refiere a niveles hepáticos de acetil-CoA y ac. cítrico es igual que en ratas (8): a las primeras horas del ayuno hay un aumento en acetil-CoA (Fig. 3), como consecuencia de una aumentada oxidación de grasas, mientras que un ayuno más pronunciado trae como consecuencia una bajada de dichos niveles hasta valores incluso por debajo de los animales alimentados. Esta bajada de acetil-CoA hepático no se debe a que no se esté formando ni a que se esté utilizando aceleradamente para entrar en el ciclo de Krebs, sino que se emplea para salir a la circulación en forma de cuerpos ce

tónicos, como lo indican el aumento de cuerpos cetónicos en sangre (Fig. 1) y los valores de ac. cítrico en hígado. Desde el comienzo del ayuno ac. cítrico comienza a descender en el hígado de C (Fig. 3), hasta llegar a los valores más bajos a las quince horas, para posteriormente volver a aumentar, como consecuencia de reajustes metabólicos que acompañan al ayuno prolongado (8). Los ratones obesos se comportan de forma distinta. En el hígado de OB, acetil-CoA está aumentado con relación a C (Fig. 4), cuando los animales eran alimentados, mientras que a medida que avanza el ayuno acetil-CoA nunca aumenta en OB, sino que disminuye progresivamente, indicando una incapacidad en estos animales de oxidar grasas. El ac. cítrico disminuye con el ayuno, como en C, pero la respuesta es más lenta que en estos.

AYUNO EN RATONES OBESOS HIPERGLUCEMICOS: EFECTO SOBRE GLUCONEOGENESIS HEPATICA IN VITRO



p (vs. tiempo 0) * = < .05 , ** = < .01 , *** = < .001

Fig. 5

Gluconeogénesis hepática.—Lógicamente, estas alteraciones en los niveles hepáticos de metabolitos reguladores han tenido que repercutir en la velocidad de gluconeogénesis hepática. Se estudió esta incubando "in vitro" trozos de hígado en presencia de alanina-U-C¹⁴ y observando la incorporación de este sustrato a glucosa. Cuando los animales estaban alimentados, la gluconeogénesis estaba ligeramente aumentada en OB con relación a C (Fig. 5). El ayuno no produce ningún

cambio en OB, mientras que la gluconeogénesis en C es activada, como ocurre normalmente con el ayuno (9). Es decir, vemos que la gluconeogénesis hepática en OB está relativamente fija con el ayuno, lo cual puede ser la consecuencia de la incapacidad que, hemos visto anteriormente, tienen estos animales para movilizar grasas e incluso para oxidarlas, lo cual impide el ajuste apropiado para facilitar una activación de gluconeogénesis.

Conclusiones.—Esta relativamente fija gluconeogénesis junto a los altos niveles de insulina circulantes descritos por otros autores (10, 11) y la insensibilidad a esta hormona (12, 13), podrían ser la superposición necesaria para explicar los aumentados depósitos de glucógeno hepático y la hiperglucemia que aparece cuando los animales están alimentados.

La falta de una respuesta al ayuno en lo que se refiere a activación de gluconeogénesis, como consecuencia de su incapacidad de movilizar y oxidar grasas y/o de una incapacidad de activación enzimática, obliga a estos animales a deshacerse de sus reservas de glucógeno hepático a mayor velocidad que los controles, lo que les permite mantener unos altos niveles de glucosa circulante incluso en el ayuno. Esta preservada hiperglucemia podría estar también facilitada por los altos niveles de cuerpos cetónicos circulantes cuando alimentados, que pueden ser el sustrato energético preferente a ser utilizado en las primeras horas del ayuno (recuérdese la bajada de cuerpos cetónicos a las primeras horas del ayuno en OB, Fig. 1), y de esta forma permitir el ahorro de glucosa en aquellos tejidos que puedan prescindir de esta como fuente de energía.

(El presente trabajo se ha realizado con ayudas de National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, U. S. Public Health Service: Grants AM-10699 and AM-5071.)