

EFFECTE DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISME HIDROCARBONAT AL FETGE

M. SOLEY, M. LLOBERA, R. CHERI, E. HERRERA

ANTECEDENTS BIBLIOGRÀFICS I PLANTEIG EXPERIMENTAL. — És ben establert que la funció de la insulina és la de regular els nivells de glucosa a la sang (G. BANTING i C. H. BEST, 1922).

Els efectes de la insulina depenen de molts factors: quantitat d'insulina segregada, distribució de la insulina, tipus de teixit en el que actua, quantitat d'insulina unida a receptors específics, concentracions d'altres hormones, ions, nutrients, etc.

Els efectes específics de la insulina respecte el metabolisme hidrocarbonat al fetge són:

- Augment de la glucòlisi.
- Augment de la glucogènesi.
- Augment de la via de les pentoses-fosfat.
- Disminució de la gluconeogènesi.
- Disminució de la glucogenòlisi.

Les cèl·lules del fetge són permeables a la glucosa a diferència de les del múscul i del teixit adipós on existeix un sistema de transport de la glucosa afavorit per la insulina (WILLIAMS i col., 1974).

La glucosa, només entrar a la cèl·lula, es fosforila a glucosa-6-fosfatasa (G-6-P), (aquest pas és catalitzat per la glucoquinasa i/o la hexoquinasa). Dons bé, la insulina en el fetge activa la glucoquinasa tant a curt com a llarg termini. Per això trobem activitats baixes d'aquest enzim en situacions com el dejuni, diabetis, a les quals es presenta un descens de la concentració d'insulina (WILLIAMS i col., 1974).

La G-6-P a dins de la cèl·lula hepàtica pot seguir diversos camins (fig. 1):

1. Glucòlisi.
2. Passar a glucosa i sortir a la sang.
3. Glucogènesi.
4. Altres vies.

S'ha vist que la insulina activa els enzims clau de la glucòlisi: fosfofructoquinasa i la piruvatquinasa (G. WEBER i col., 1965).

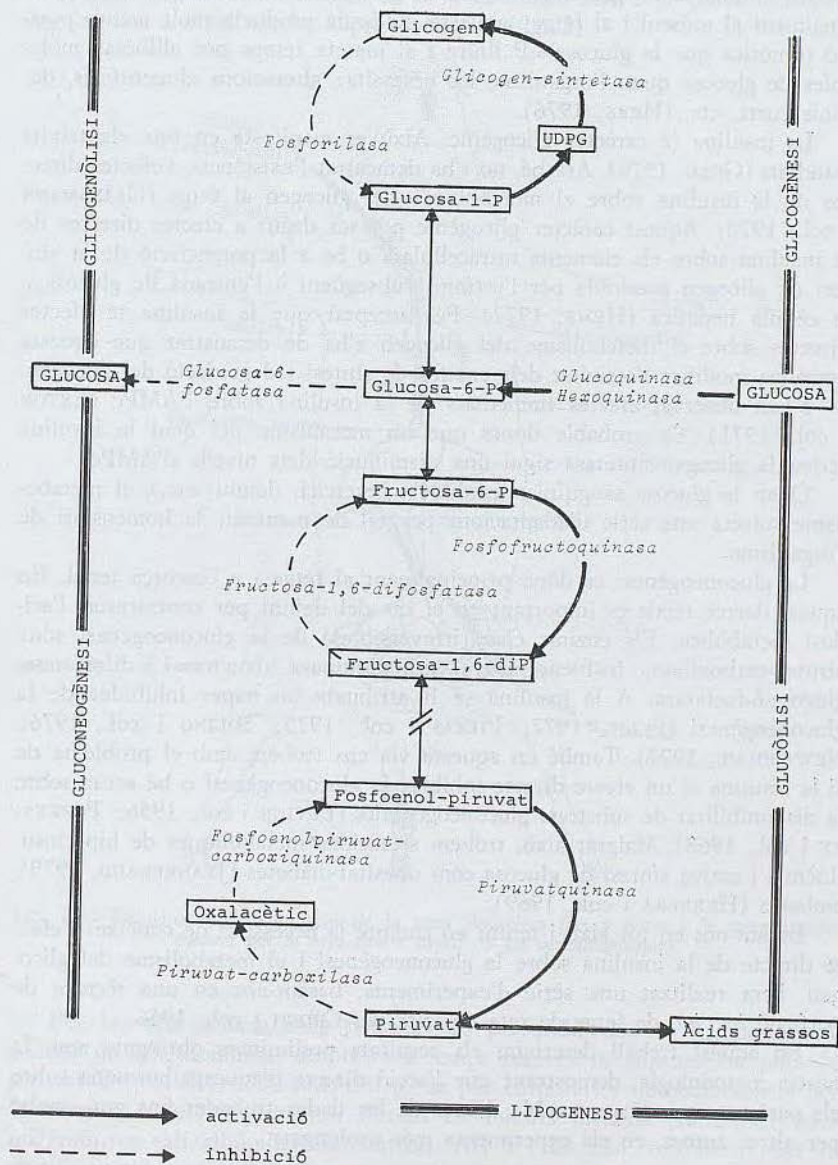


Fig. 1. — Efectes generals atribuïts a la insulina.

Els animals emmagatzemen l'excés de glucosa en forma de glicogen, principalment al múscul i al fetge; aquesta molècula produeix molt menys pressió osmòtica que la glucosa-6-P lliure i al mateix temps pot alliberar molècules de glucosa quan l'organisme les necessita: alteracions alimentícies, dejunis curts, etc. (HERS, 1976).

La insulina té caràcter glicogènic. Això es manifesta en tots els teixits estudiats (GOLD, 1970). Ara bé, no s'ha demostrat l'existència d'efectes directes de la insulina sobre el metabolisme del glicogen al fetge (GLINSMANN i col., 1970). Aquest caràcter glicogènic pot ser degut a efectes directes de la insulina sobre els elements intracel·lulars o bé a la potenciació de la síntesi de glicogen produïda per l'estímul subsegüent a l'entrada de glucosa a la cèl·lula hepàtica (HEMS, 1977). Per acceptar que la insulina té efectes directes sobre el metabolisme del glicogen s'ha de demostrar que aquesta hormona modifica l'activitat dels enzims de síntesi i degradació del glicogen.

S'han observat efectes immediats de la insulina sobre l'AMPc (EXTON i col., 1971). És probable doncs que un mecanisme pel qual la insulina activa la glicogen-sintetasa sigui una disminució dels nivells d'AMPc.

Quan la glucosa sanguínia disminueix (exercici, dejuni, etc.), el metabolisme sofreix una sèrie d'adaptacions per tal de mantenir la homeostasi de l'organisme.

La gluconeogènesi es dona principalment al fetge i a l'escorça renal. En aquest darrer teixit és important en el cas del dejuni per contrarestar l'acidosi metabòlica. Els enzims clau (irreversibles) de la gluconeogènesi són: piruvat-carboxilasa, fosfoenolpiruvat-carboxiquinasa, fructosa-1,6-difosfatasa, glucosa-6-fosfatasa. A la insulina se li atribueix un paper inhibidor de la gluconeogènesi (FELIG, 1972; PILKIS i col., 1975; SÖLING i col., 1976; NEWSHOLME, 1977). També en aquesta via ens trobem amb el problema de si la insulina té un efecte directe inhibint la gluconeogènesi o bé actua sobre la disponibilitat de substrats gluconeogenètics (LEVINE i col., 1956; POZEFSKY i col., 1968). Malgrat això, trobem situacions metabòliques de hiperinsulinèmia i activa síntesi de glucosa com obesitat-diabetes (JEANRENAUD, 1979), embaràs (HERRERA i col., 1969).

Basant-nos en tot això i tenint en compte la necessitat de conèixer l'efecte directe de la insulina sobre la gluconeogènesi i el metabolisme del glicogen, hem realitzat una sèrie d'experiments, basant-nos en una tècnica de perfusió *in vivo* de fetge de rata descrita per CHERI i col., 1966.

En aquest treball descrivim els resultats preliminars obtinguts amb la nostra metodologia, demostrant que l'acció directa d'aquesta hormona sobre els paràmetres indicats sembla diferir de les dades trobades fins ara, també per altres autors, en els experiments més prolongats.

MATERIAL I MÈTODES. — Rates mascles d'uns 250 g. de pes i dejunades de 24 hores foren anestesiades per una de les venes laterals de la cua amb pentobarbital-sòdic (33 mg/Kg. de pes corporal).

Seguidament vàrem canular la vena ileocòlica fins a la porta i la vena jugular fins a nivell de les suprahepàtiques (fig. 2).

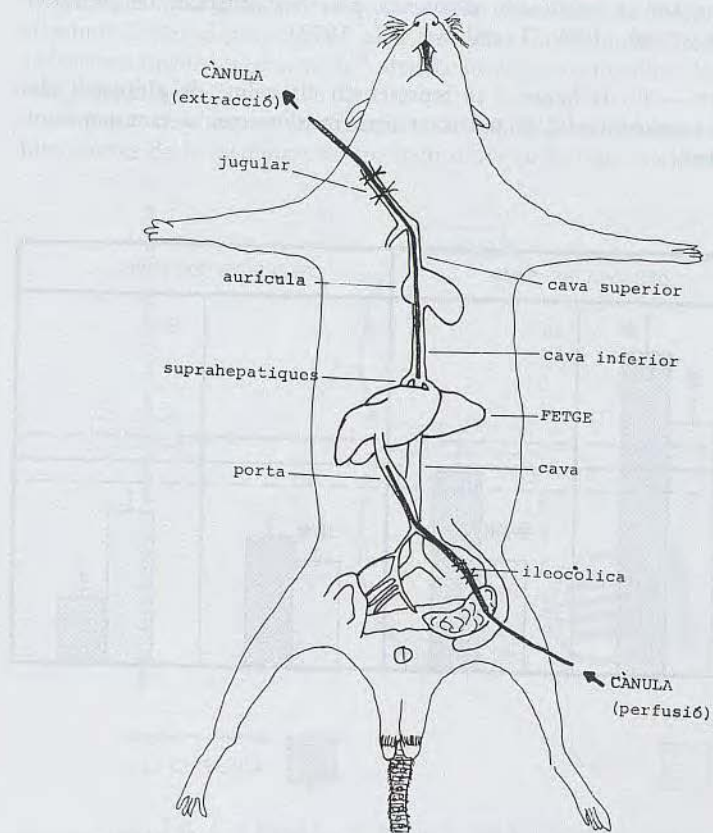
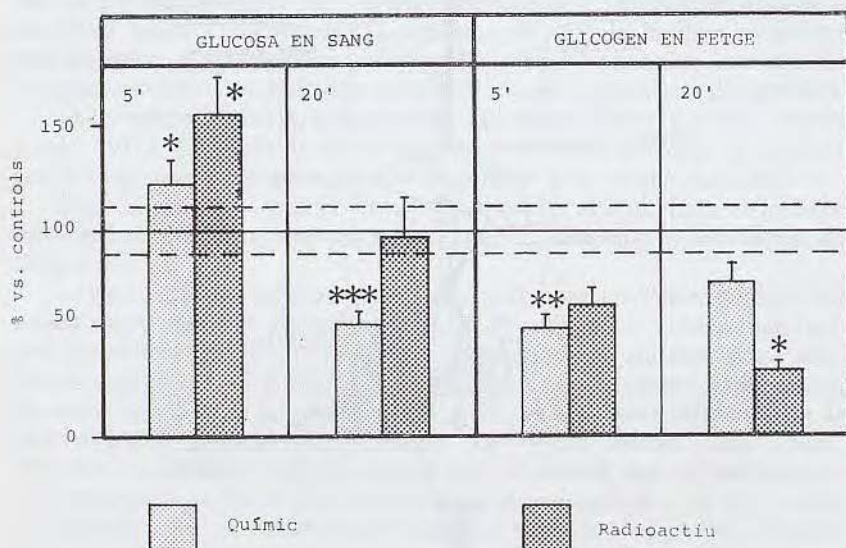


FIG. 2.—Esquema de la canulació de la vena ileocòlica fins a porta i la vena jugular passant per la cava fins a nivell de les suprahepàtiques.

Per la vena situada a la porta es va perfundir durant 5 minuts una solució de salí/albúmina, després i a temps zero es va injectar un pols de piruvat- C^{14} ($1 \mu\text{Ci} + 100 \mu\text{M}/100 \text{ g.}$ de pes corporal) i immediatament per la mateixa canula es perfundí durant 20 minuts insulina (Actrapid: $33,3 \text{ mU/min.}$) o salí/albúmina als controls. Als 5 i 20 min. recollírem, per la canula situada a nivell de les suprahepàtiques, sang i un troç de fetge, el qual es congelà immediatament, per la valoració del glicogen hepàtic (Good i col., 1933). Cal dir que el fetge recollit al minut 5è. no és una biòpsia, sinó que és d'una sèrie experimental diferent.

De la sang es valorà la glucosa química (HUGGET i NIXON, 1957) i es determinà la producció de glucosa radioactiva a partir del piruvat radiactiu injectat, mitjançant la purificació d'aquesta per cromatografia de bescanvi iònic (HERRERA i col., 1969; LLOBERA i col., 1979).

RESULTATS. — En la figura 3 es representen els valors de glucosa i glicogen químic i radioactiu del grup tractat amb insulina com a tant per cent del grup control.



Significativitat vs. controls: * = $p < 0.05$ ** = $p < 0.01$ *** = $p < 0.001$

FIG. 3

Es pot comprovar com la glucosa química en sang del grup tractat augmenta significativament al minut 5è, i baixa també de forma significativa al minut 20è, en relació als valors del grup control.

Respecte a la glucosa- C^{14} en sang del grup tractat amb insulina trobem, en CONTRA del que esperàvem, un augment significatiu en el minut 5è. En el minut 20 aquest paràmetre és igual en els dos grups estudiats.

Per comprovar que l'efecte de la insulina en la síntesi de glucosa- C^{14} no és un emmascarament produït per l'alteració del metabolisme del glicogen hepàtic, es va valorar aquest metabòlit.

autors en sang perifèrica, puix que així eliminem en part possibles emmascaraments deguts al reciclatge de la glucosa al fetge. A la bibliografia trobem alguns autors que demostren que la insulina no inhibeix la gluconeogènesi en la rata (ROUS, S., 1979) i de la mateixa forma que nosaltres, ho veuen únicament a temps curts. Pel què hem dit anteriorment, podem suggerir que l'efecte de la insulina que hem trobat s'aproxima més a una acció directa de l'hormona que el observat a temps més llargs.

La baixada als 20 minuts de glucosa- C^{14} en la sang de les rates tractades amb insulina, concorda amb els efectes coneguts d'aquesta hormona, facilitant l'ús perifèric de glucosa (CAHILL, 1974). Això no correspon a un augment de l'incorporació de radiactivitat al glicogen hepàtic, tot i que s'ha descrit l'efecte estimulador de la insulina sobre la glicogènesi. És possible que l'emmagatzement de glicogen al fetge estigui influenciat pels nivells disponibles de glucosa, ja que és conegut l'influència mútua de la glucosa i la insulina en aquesta via (EXTON i col., 1971). Com que els nostres animals experimentals estan dejunats de 24 h., tenen la glucèmia lleugerament baixa. Això, unit a l'efecte hipoglucèmic de la insulina, podria impedir la síntesi del glicogen radiactiu al fetge, tot i que els nivells d'insulina són alts.

Evidentment no es pot excloure que la insulina utilitzada estés contaminada de factors d'acció oposada (per exemple el glucagó). Per evitar al màxim l'efecte enmascarador d'aquests metabòlits es va emprar la insulina més purificada al nostre abast. Tot i això, el nostre proper treball serà esbrinar aquesta qüestió.

Finalment convé assenyalar l'interès d'aquestes dades, tenint en compte les situacions conegudes en les que hi ha un estímul de la gluconeogènesi i nivells alts d'insulina (obesitat, embaràs, etc.) (HERRERA i col., 1969; JEANRENAUD, 1979). Així doncs, podria ser que la resposta global *in vivo* a l'hormona no depengui només de la seva acció directa en aquesta via, sinó també d'altres factors endocrins i metabòlics (especialment la disponibilitat de substrats i/o precursors) que es troben alterats en les diferents situacions de canvis en els nivells d'insulina circulants.

BIBLIOGRAFIA

- BANTING, F. G., BEST, C. H.: J. Lab. Clin. Med., 7, 251, 1922.
CAHILL, G. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 230, 161, 1974.
CHIERI, R., DUJOUÉ, I., FOGLIA, V.: Rev. Soc. Arg. Biol., 42, 199, 1966.
EXTON, J. H., LEWIS, S. B., HO, R. J., ROBINSON, G. A., PARK, C. R.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 185, 85, 1971.
FELIG, P.: Isr. J. Med. Sci., 8, 262, 1972.
GLINSMANN, W., PAUK, G., HERN, E.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 39, 774, 1970.
GOLD, A. H.: J. Biol. Chem., 245, 903, 1970.
GOOD, B. C. A., KRAMER, H., SOMOGYI, M.: J. Biol. Chem., 100, 491, 1933.
HEMS, D. A.: Trends in Biochem. Sci., 2, 241, 1977.
HERRERA, E., KNOPP, R., FREINKEL, N.: J. Clin. Invest., 48, 2.260, 1969.
HERS, H. G.: Ann. Rev. Biochem., 45, 167, 1976.
HUGGETT, A. S. G., NIXON, D. A.: Lancet, 2, 360, 1957.

- JEANRENAUD, B.: *Diabetologia*, 17, 133, 1979.
- LEVINE, R., FRITZ, I. B.: *Diabetes*, 5, 209, 1956.
- LLOBERA, M., HERRERA, E.: *Acceptat per publicar a Endocrinology*, 1979.
- NEWSHOLME, E. A.: *J. Mol. Med.*, 2, 405, 1977.
- PILKIS, S. J., CLAUS, T. H., JOHNSON, R. A., PARK, C. R.: *J. Biol. Chem.*, 250, 6328, 1975.
- POZEFSKY, T., FELIG, P., SOELDNER, J. S., CAHILL, G. F.: *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 81, 258, 1968.
- SÖLING, H.-D., KLEINEKE, J.: In: «*Gluconeogenesis. Its Regulation in Mammalian Species*». Ed. R. W. Houson i M. A. Mehلمان, N. Y. Wiley, 369, 1976.
- WEBER, G., SINGHAL, R. L., SRIVASTANA, S. K.: *Advan. Enzyme. Regul.*, 3, 43, 1965.
- WILLIAMS, R. H., PORTE, D.: In «*Textbook of Endocrinology*». Fifth Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, cap. 9, 539, 1974.

*Càtedra de Fisiologia General. Facultat de Biologia.
Universitat de Barcelona.*