

Western University of Medical Sciences. Pomona. California

SOBRE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

César Ochoa Martínez¹.

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el sustrato energético de elección de las células de la economía:¹ su presencia es abundante en la dieta regular, la digestión de los carbohidratos y glúcidos ingeridos con los alimentos se completa en la boca, la glucosa así digerida es absorbida en su totalidad en el duodeno y la parte alta del yeyuno, se internaliza rápidamente dentro de la célula gracias a la acción de la insulina pancreática, y se metaboliza eficientemente hasta CO₂ y H₂O en la mitocondria, liberando en el proceso abundantes cantidades de energía*. Si no es necesaria como combustible celular, el hígado capta la glucosa circulante para almacenarla en forma de glucógeno.² Si el organismo sufre carestía energética, el hígado la libera rápidamente para ponerla a disposición de la periferia[†].

Además de los mecanismos expuestos en el párrafo superior, el organismo puede sintetizar glucosa *de novo* a partir de sillares estructurales tan diversos como el ácido láctico, los aminoácidos glucogénicos, e incluso polialcoholes como el glicerol.³⁻⁴ De todo lo anterior se hace inmediato que, alcanzado el estado de equilibrio, toda la glucosa ingerida con los alimentos de la dieta es, o consumida para realizar trabajo molecular, o almacenada. De hecho, las cantidades circulantes de glucosa en la sangre están estrictamente reguladas por la demanda | oferta de energía metabólica, y representan las cantidades mínimamente requeridas para sostener la actividad metabólica del cerebro: uno de los mayores consumidores de este sustrato en la economía.

El organismo no se permite el lujo de desperdiciar ni una sola molécula de glucosa.⁵ Si bien la glucosa puede aparecer en el ultrafiltrado glomerular, el sistema de túbulos renales la reabsorbe toda antes de que la orina: el producto final de la actividad renal, emerja del organismo. Luego, en la homeostasis, la orina está libre de glucosa.

Sobre la utilización periférica de la glucosa

El cerebro es el mayor consumidor de glucosa de la economía.⁶⁻⁷ En condiciones de reposo, el cerebro (que suele pesar entre 1.0 – 1.2 kilogramos) consume entre 150 – 180 gramos de glucosa, lo que equivale a 600 – 720 kilocalorías diarias.⁸ La sensibilidad del cerebro hacia la glucosa es tan exquisita que la neurona expresa sus propias quinasas con una constante *K_m* de

* Un mol de glucosa libera hasta 36 moles de ATP en presencia de O₂. Para más detalles: Consulte la referencia [1].

† El músculo esquelético tiene su propio sistema de captación, internalización, movilización y utilización de la glucosa en casos de emergencia energética. Para más detalles: Consulte las referencias [6]-[7].

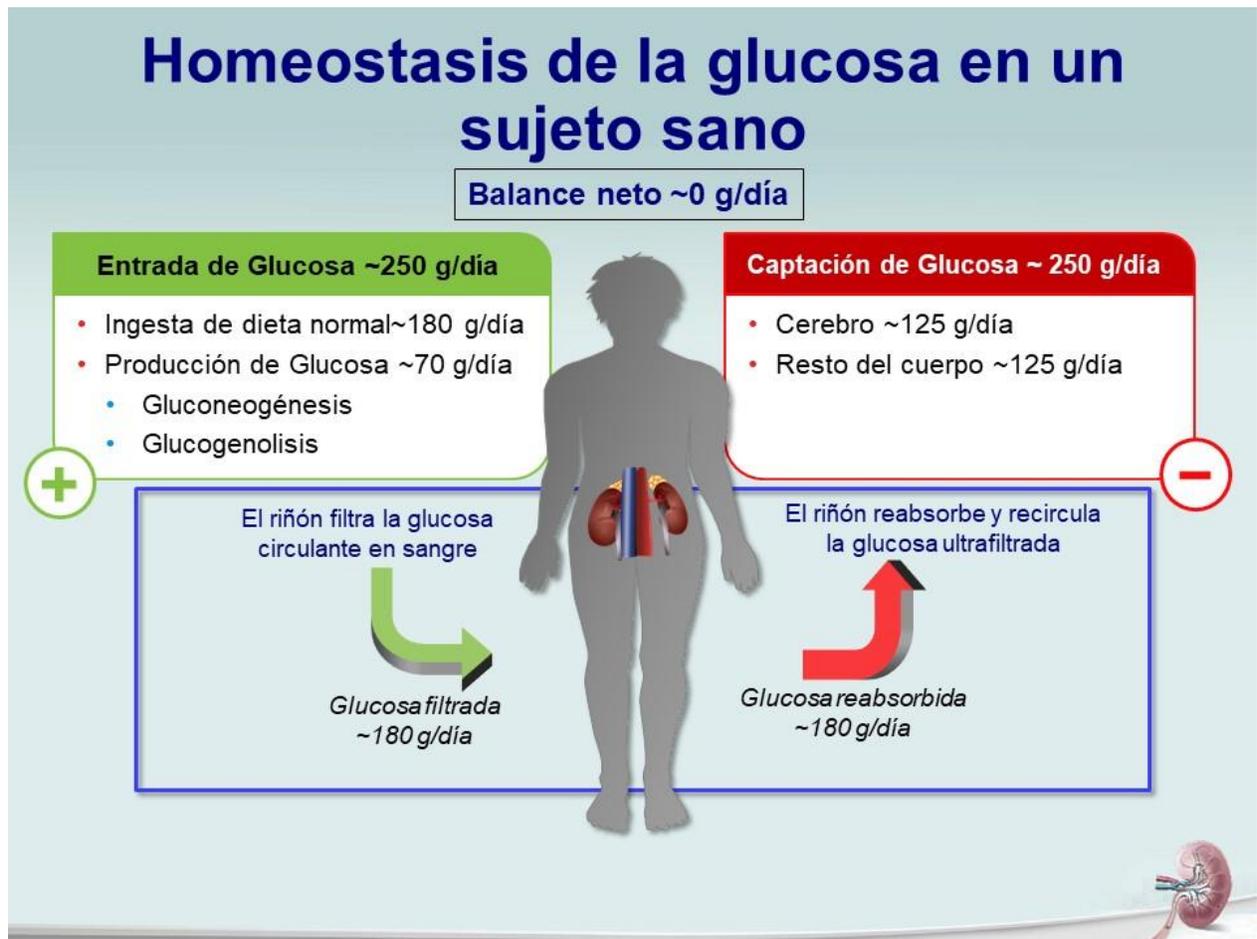
¹ Médico, Especialista en Endocrinología.

afinidad tal que garantiza la captación e internalización de la glucosa aun en condiciones leves a moderadas de hipoglicemia.⁸

El hígado^{2,9} y el riñón¹⁰ son otros de los órganos que son consumidores importantes de glucosa. Además, estos órganos se destacan por la intensa actividad gluconeogénica.^{3-4,11-12} De resultados de ello, se aportan a la circulación 70 gramos diarios de glucosa. El músculo esquelético¹³ y el corazón¹⁴ son también importantes sumideros de glucosa, pero la internalizan para almacenarla inmediatamente como glucógeno llegado el momento de una súbita e intensa (pero breve) actividad contráctil.

Si el caso fuera que la oferta de energía metabólica superara la demanda de la periferia, el exceso circulante de glucosa se convierte en triglicéridos a nivel del tejido adiposo.¹⁵ En situaciones de alarma, señales neuronales descargadas a través de terminales adrenérgicas pueden provocar movilización de los triglicéridos depositados, lipólisis, y liberación de glucosa a la circulación.¹⁵

Figura 1. Homeostasis de la glucosa en un sujeto sano.



Fuente: Construcción propia del autor.

El rol de las vías insulino-dependientes en la Diabetes mellitus Tipo 2

La insulina es la hormona promotora del anabolismo por excelencia.¹⁶ Por lo tanto, la insulina es el principal regulador de la utilización periférica de la glucosa absorbida en el intestino delgado. En consonancia con ello, las funciones de la insulina comprenden la estimulación de la captación de glucosa por el músculo esquelético, la inhibición de la producción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis, y la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo; junto con la transformación de la glucosa en glucógeno hepático, y la síntesis tisular de triglicéridos.

La producción pancreática de insulina podría depender también de señales nacidas en el intestino delgado.¹⁷ En efecto, la llegada de la columna de alimentos al duodeno dispara la producción de incretinas como el péptido 1 parecido al glucagon (GLP-1) y el polipéptido insulino-trópico dependiente de la insulina (GIP), las que actúan sobre el páncreas endocrino suprimiendo la producción (y con ello la actividad del glucagon) y promoviendo la secreción y liberación de la insulina. De las dos, el GLP-1 es la incretina más importante por su capacidad para influir al mismo tiempo sobre las subpoblaciones α y β del páncreas endocrino.¹⁸

El rol de las vías insulino-independientes en la Diabetes mellitus Tipo 2

Si bien la insulina controla y regula la utilización de la glucosa absorbida por los órganos de la periferia como el músculo esquelético y el hígado, el flujo de glucosa hacia otros órganos y tejidos es independiente del control por esta hormona. En tal sentido, el cerebro utiliza el 50 % de la glucosa que se pone a disposición de la periferia. El suministro de glucosa al cerebro es de una importancia tan vital que este órgano es capaz de extraer glucosa de la circulación aún en condiciones de hipoglicemia. Mientras, el hígado y el intestino delgado utilizan el 25 % de la glucosa disponible.

Junto con el hígado, el riñón es un importante órgano gluconeogénico.¹⁹ El hígado y el riñón descargan a la circulación general cantidades similares de glucosa en el período post-absortivo gracias a la gluconeogénesis. Las cantidades de glucosa liberadas por el riñón podrían alcanzar los 70 gramos diarios. La utilización de glucosa por los riñones tras una noche de ayuno representaría la décima parte de la consumida por el cuerpo.

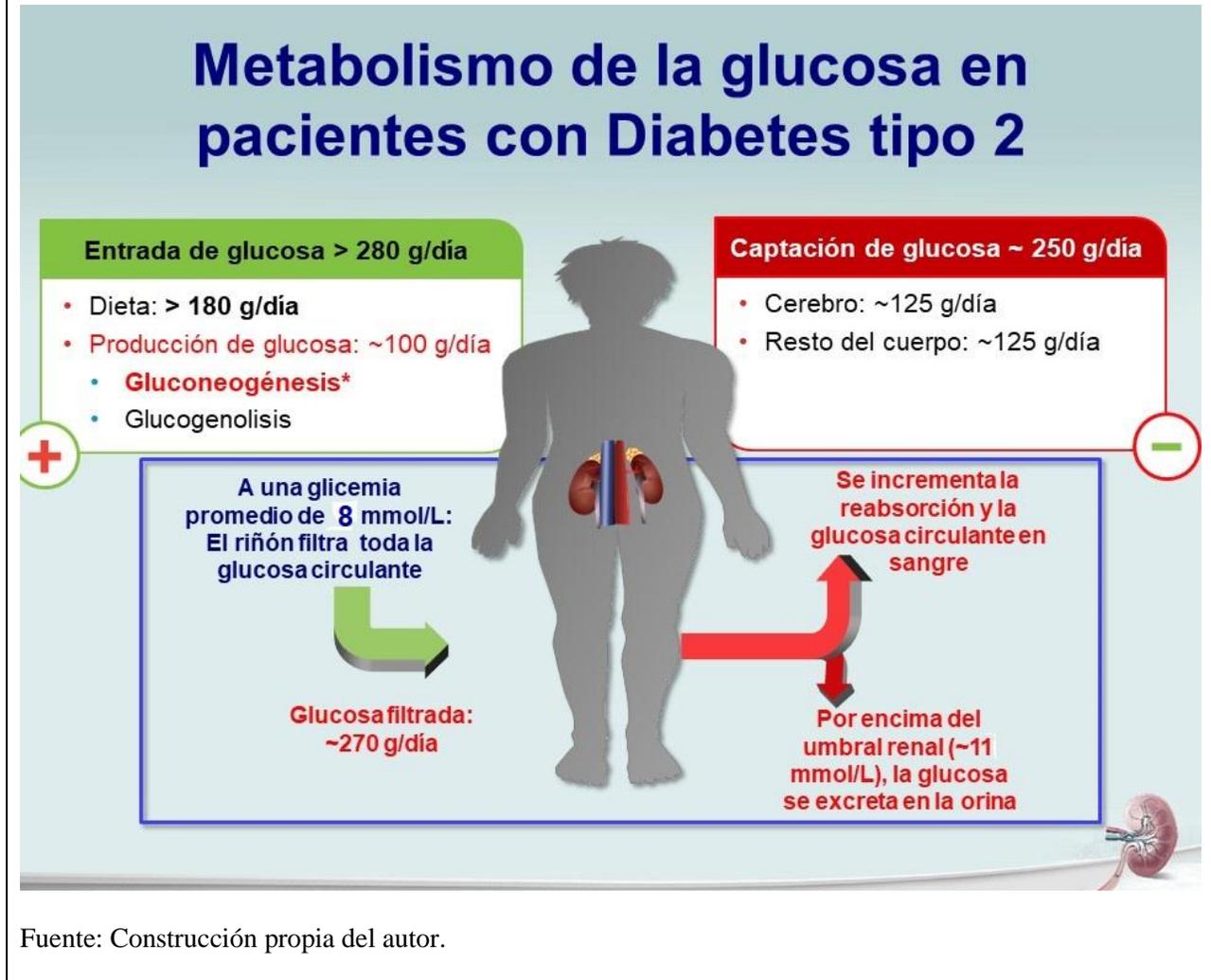
El riñón también juega un papel predominante en la reutilización de la glucosa absorbida y circulante en sangre. Cada día son filtrados y reabsorbidos 180 gramos de glucosa. La reabsorción de la glucosa ocurre a nivel del túbulo proximal gracias al co-transportador 2 sodio-glucosa (SGLT2).²⁰ La actividad del SGLT2 es independiente de la insulina. Se ha de decir que la capacidad del SGLT2 para reabsorber glucosa es finita: más allá de cierto umbral, la glucosa deja de reabsorberse y comienza a aparecer en la orina.

Sobre la utilización de la glucosa en condiciones de insulinoresistencia

La insulinoresistencia es la respuesta natural del organismo ante un balance energético fuertemente positivo y crónicamente mantenido en el tiempo. Rebasada la capacidad de internalización de los tejidos consumidores de glucosa, se reduce el número de receptores de insulina expresados en la superficie celular: un fenómeno conocido como *down-regulation*.²¹ Igualmente, junto con la reducción del número de receptores expresados en la superficie, ocurren cambios en la cascada de eventos post-receptor que resultan finalmente en la impedimenta de la internalización de la glucosa.²²⁻²³ Los niveles de glucosa comienzan a elevarse en la sangre:

condición reconocida como hiperglicemia. Si las concentraciones plasmáticas de glucosa rebasan un umbral fijado en 200 mg.dL^{-1} ($\sim 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$), la glucosa empieza a aparecer en la orina: evento bioquímico reconocido como glucosuria.

Figura 2. Metabolismo de la glucosa en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. La producción incrementada de glucosa en pacientes DMT2 se atribuye a un incremento de la gluconeogénesis en el hígado y el riñón.



La incapacidad de los tejidos de internalizar la glucosa en condiciones de insulinoresistencia obliga a activar otras vías para la utilización del sustrato. Se incrementa enormemente la conversión de la glucosa en triglicéridos y su deposición en las locaciones visceral y abdominal del tejido adiposo, lo que ciertamente trae consigo una mayor resistencia a la acción de la insulina.²⁴ La incapacidad de la periferia para internalizar y utilizar la glucosa en situaciones de insulinoresistencia activa también la lipólisis y la cetólisis.²⁵⁻²⁶ Como resultado, se instalan la cetosis (esto es: el incremento de los cuerpos cetónicos en la sangre) y la cetonuria (la

aparición de cuerpos cetónicos en la orina).²⁷ De no intervenir inmediatamente reduciendo la entrada de glucosa al organismo, o administrando insulina exógena, la insulinoresistencia puede llevar al sujeto hacia la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar.²⁸

Implicaciones del control y regulación periféricos de la glucosa para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2

El conocimiento de los mecanismos de control y regulación de la glucosa ha permitido el desarrollo de numerosas terapias para lidiar con la resistencia a la insulina y la hiperglicemia.²⁹⁻³⁰ De forma interesante, muchas de estas terapias utilizan vías insulino-dependientes para el logro de los efectos farmacológicos. Estas terapias recorren desde restauradores de la sensibilidad periférica a la insulina a través del aumento de la captación muscular de glucosa, y la disminución de la gluconeogénesis hepática y la síntesis adipocitaria de ácidos grasos hasta estimuladores de la producción pancreática de insulina como los análogos del GLP-1 y agonistas del receptor específico para esta incretina. También se han desarrollado inhibidores de las dipeptidil-peptidasas IV (DPP4) que en condiciones naturales hidrolizan las incretinas, dando por terminada su acción biológica, lo que aseguraría una actuación de las incretinas más prolongada en el tiempo. No obstante, se ha de decir que se han ensayado terapias anti-Diabetes a través de la inhibición de la reabsorción renal de glucosa,³¹⁻³² y se han propuesto en combinación con las biguanidas (como la Metformina) como tratamiento farmacológico inicial en la DMT2.³³

CONCLUSIONES

Siendo como es la glucosa el sustrato energético de preferencia de numerosos sistemas de la economía, es solo natural anticipar la existencia de toda una compleja red de control y regulación de la absorción, disposición, utilización y reabsorción de la misma. En esta red participan tanto vías dependientes de la insulina pancreática como independientes de la influencia hormonal. El objetivo siempre será colocar la glucosa a disposición de los órganos que la consumen en mayor medida, como el cerebro y el músculo esquelético (diafragma y corazón incluidos). El conocimiento de la regulación y control de la utilización de la glucosa se ha trasladado al desarrollo y validación de novedosas terapias farmacológicas en el tratamiento de la Diabetes mellitus y el control metabólico a largo plazo de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mulukutla BC, Khan S, Lange A, Hu WS. Glucose metabolism in mammalian cell culture: New insights for tweaking vintage pathways. *Trends Biotechnol* 2010;28:476-84.
2. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiol* 2014;4(1):177-97. Disponible en: <http://doi:10.1002/cphy.c130024>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2020.
3. Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992;54:885-909.
4. Zhang X, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. *Front Endocrinol [Lausanne]* 2019;9:802. Disponible en: <http://doi:10.3389/fendo.2018.00802>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2020.
5. Ferrannini E. Learning from glycosuria. *Diabetes* 2011;60:695-6.

6. Santana Porbén S, Barreto Penié J. Metabolismo de los sustratos. En: Nutrición enteral y parenteral [Editores: Arenas Márquez H, Anaya Prado R]. McGraw Hill Interamericana. México. Ciudad México: 2007. Pp 23-34.
7. Santana Porbén S. Metabolismo tisular de los sustratos. Manual de Nutrición enteral y parenteral [Editores: Arenas Moya D, Anaya Prado R]. Segunda Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Ciudad México: 2012. pp 34-45.
8. Magistretti P, Allaman I. Brain energy metabolism. En: Neuroscience in the 21st century: From basic to clinical. Springer. New York: 2013. pp. 1591-1620.
9. Soboll S. Regulation of energy metabolism in liver. *J Bioenerg Biomemb* 1995;27:571-82.
10. Silva P. Energy and fuel substrate metabolism in the kidney. *Semin Nephrol* 1990;10:432-44.
11. Stumvoll M, Meyer C, Perriello G, Kreider M, Welle S, Gerich J. Human kidney and liver gluconeogenesis: Evidence for organ substrate selectivity. *Am J Physiol* 1998;274(5):E817-E826. Disponible en: <http://doi:10.1152/ajpendo.1998.274.5.E817>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2020.
12. Schoolwerth AC, Smith BC, Culpepper RM. Renal gluconeogenesis. *Miner Electrol Metab* 1988;14:347-61.
13. Westerblad H, Bruton JD, Katz A. Skeletal muscle: Energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. *Exp Cell Res* 2010;316:3093-9.
14. Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: From basic concepts to clinical applications applications. *Curr Prob Cardiol* 1994;19:61-113.
15. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol [Lausanne]* 2016;7:30. Disponible en: <http://doi:10.3389/fendo.2016.00030>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
16. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin* 2004;88:787-835.
17. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 Diabetes. *The Lancet* 2006;368(9548):1696-705.
18. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006;55:243-51.
19. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27:136-42.
20. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC; *et al.* SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011;22:104-12.
21. Okabayashi Y, Maddux BA, McDonald AR, Logsdon CD, Williams JA, Goldfine ID. Mechanisms of insulin-induced insulin-receptor downregulation: Decrease of receptor biosynthesis and mRNA levels. *Diabetes* 1989;38:182-7.
22. Chen Y, Huang L, Qi X, Chen C. Insulin receptor trafficking: Consequences for insulin sensitivity and Diabetes. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5007. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms20205007>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2020.
23. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:165-9.
24. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L. Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr* 2002;22:325-46.
25. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie* 2016;125:259-66.

26. Garcia E, Shalaurova I, Matyus SP, Oskardmay DN, Otvos JD, Dullaart RP, Connelly MA. Ketone bodies are mildly elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and are inversely associated with insulin resistance as measured by the lipoprotein insulin resistance index. *J Clin Med* 2020;9:321-9.
27. Gancheva S, Jelenik T, Alvarez-Hernandez E, Roden M. Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98:1371-415.
28. Gerich JE Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:345-50.
29. Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, Thakkar B, Paschou SA, Katsiki N, Underwood P; *et al.* Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism* 2018;78:13-42.
30. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35(2):e3100. Disponible en: <http://doi:10.1002/dmrr.3100>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2020.
31. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: A novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:782-90.
32. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, Jasdanwala SA. SGLT2 inhibitors: A new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 Diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2012;52:457-63.
33. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, Day RO. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(1):45. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm8010045>. Fecha de última visita: 11 de Febrero del 2020.