

# Trabajos de Investigación

## EVOLUCION DE LA GLICEMIA Y DEL GLUTATION REDUCIDO DE LA SANGRE DESPUES DE LA SOBRECARGA GLUCOSADA

Alfredo Planchart y Rafael Villalba

Instituto Nacional de Nutrición

Existen muchas razones por las cuales es de interés el estudio de las substancias tiólicas que tienen importancia en el metabolismo. Hay dos clases de substancias de este tipo: las solubles, de las cuales la más importante es el glutation, y las fijadas, que están formadas por aquellas substancias de grupos tiólicos unidas a las proteínas.

Aun cuando el glutation se conoce desde 1888, en que fué descubierto por Rey Pailhade, y aunque el interés por su papel biológico viene desde su redescubrimiento por Gowland Hopkins en 1921, su papel fisiológico no está todavía de ninguna manera claro.

Es posible que esta substancia ejerza un efecto de importancia en el metabolismo; sin embargo, hace ya bastante tiempo que se habló de su papel como óxido-reductor en cadena con el ácido ascórbico (1), pero todas las tentativas para demostrarlo han fracasado. Actualmente se piensa que más bien el glutation sirve como protector del ácido ascórbico, ya que biológicamente puede impedir su oxidación si no está en presencia de un metal iónico (Cu) y anormalmente este metal está unido a las proteínas celulares.

Guzmán Barrón (2) opina que el hecho de que haya sido imposible demostrar el papel del glutation en este sistema de óxido-reducción se debe a su muy bajo potencial, el cual es muy

cercano al del H. Sin embargo, precisamente este bajo potencial de óxido-reducción confiere al glutatión una gran importancia biológica, ya que existen numerosos tioles que forman parte de sistemas enzimáticos; estos compuestos tiólicos son fácilmente oxidados por los agentes que destruyen los grupos —SH. Cuando esto sucede, el glutatión permite la recuperación de estas sustancias extrayendo el agente oxidante de esta unión o reduciendo directamente el —SH oxidado.

Es posible que en ciertos casos, como en el de la detoxificación del ácido cólico, como sugieren Binet et al. (3), el glutatión pueda suministrar su cisteína para las síntesis de nuevos compuestos. En este sentido podría utilizarse también el glutatión para la síntesis de la insulina siguiendo la teoría propuesta por Lazarow (4).

Que el glutatión desempeña algún papel en el metabolismo glucídico es sugerido por una serie de hechos comprobados; así, Lohman (5) vió que puede actuar como coenzima de la glioxalasa, la cual permite el paso del metil-glioxal a ácido láctico; esta enzima se encuentra repartida por todos los tejidos. No se ha podido demostrar acción enzimática de esta sustancia en ningún otro sistema.

Desde el descubrimiento de la acción diabética de la aloxana (6) se ha dado cada vez más importancia a los compuestos —SH en la etiología de la diabetes. La aloxana tiene una gran afinidad por todos los compuestos con —SH en su constitución. Houssay (7) cita entre otras muchas enzimas inhibidas por ella: las que forman el ester de Robison, las del ester de Cori (a mayor concentración) y otras enzimas que entran en el metabolismo glucídico. El mismo autor señala que esta acción de la aloxana puede ser inhibida por la adición de glutatión o de cisteína; por otra parte, Griffiths (8) ha logrado producir diabetes después de la administración de ácido úrico a conejos mantenidos con dietas carentes en cistina y metionina que, según él, provocan un descenso en la glutatiónemia. Este mismo autor llega a la conclusión de que esta diabetes sería provocada por la síntesis de aloxana in vivo, la cual se formaría a partir del ácido úrico administrado y debido a la alteración en las enzimas —SH que serían necesarias para su desmólisis.

Los trabajos de Conn (9) y su escuela en los cuales hacen desaparecer la diabetes producida por el ACTH, por medio de la administración de glutatión; así como los subsiguientes trabajos

experimentales de esos mismos autores demuestran la importancia de la acción de las sustancias —SH en esta paradiabetes de origen suprarrenal.

Se sabe que la insulina contiene una gran cantidad de azufre y que muchas sustancias que pueden actuar sobre los grupos —S—S— la inactivan. Basándose en estos datos, Lazarow (4) ha sugerido que las células beta del páncreas son más sensibles a la acción de la aloxana, ya que la síntesis de insulina depende del glutation de estas células.

Se ha demostrado que el hígado posee una enzima que transforma el ácido úrico en ácido dialúrico (10), el cual puede a su vez transformarse en aloxana en el cuerpo humano; la aloxana lesionaría las células beta, produciéndose así una diabetes similar a la obtenida por Griffiths en los conejos.

Hemos pensado que si se lograba demostrar una alteración en el metabolismo de los compuestos —SH en los diabéticos se obtendría una prueba a favor de la teoría de Lazarow.

Por otra parte, pensando en que la alteración del metabolismo de los tioles pudiera por sí sola ocasionar una disminución en la producción de insulina, nos pareció de utilidad estudiar las características de la glutationemia después de una sobrecarga glucosada.

**Métodos.**—En todos los casos se utilizó sangre venosa, extraída de las venas del antebrazo. Tanto la glicemia como la glutationemia fueron efectuadas o bien inmediatamente o pocas horas después de extraída la sangre. Cuando no estaban siendo manipuladas las muestras de sangre, eran guardadas en la nevera. A cada caso se le tomaron tres muestras: la primera en condiciones basales y las otras dos después de haber ingerido 50 gramos de glucosa; estas muestras fueron extraídas con un intervalo de 30 minutos entre cada una. Se utilizó el método de Somogyi modificado por Nelson para la determinación de la glicemia, y el método de Binet y Weller (11) para la determinación del glutation reducido.

**Casos.**—Se estudiaron 40 diabéticos diagnosticados por los métodos usuales y 20 sujetos sanos. La duración de la enfermedad varió de algunos pocos días hasta un caso de 26 años. Todos estos pacientes estaban sin infecciones ni complicaciones de otra naturaleza y todos eran ambulatorios.

**Resultados.**—Los valores encontrados en el curso de nuestras investigaciones fueron de 4,06 y 0,70 gramos por litro como ci-

fras máxima y mínima, respectivamente, para la glicemia de los diabéticos en estado basal, con un promedio de 1,49 gramos por litro. Para los sujetos sanos la glicemia máxima fué de 0,95 y la mínima de 0,69, con un promedio de 0,76.

Para los diabéticos las cifras de glutatión fueron 25 miligramos por ciento de máxima y 15,7 miligramos por ciento de mínima, con un promedio de 21,85. Para los sanos el glutatión fué de 31,45 y 24,06 miligramos por ciento, con un promedio de 27,85.

El cuadro N° 1 nos muestra los diversos cálculos estadísticos efectuados en las cifras de los diabéticos. En él podemos apreciar los diversos valores promedios de la glicemia y la glutatiónemia antes y después de la sobrecarga glucosada.

CUADRO N° 1

**EVOLUCION DE LA GLICEMIA Y LA GLUTATIONEMIA DESPUES  
DE LA ADMINISTRACION DE 50 gr. DE GLUCOSA**

**Diabéticos**

Tiempo en horas	0	½ h.	1 h.
Promedio glicemia	1,49	2,30	3,07
Desviación standard	0,74	0,87	1,03
Error standard	0,117	0,137	0,163
Promedio glutatiónemia	21,85	21,06	20,64
Desviación standard	2,01	2,00	2,21
Error standard	0,317	0,316	0,349

El cuadro N° 2 muestra los valores encontrados en los sujetos sanos.

## CUADRO Nº 2

**EVOLUCION DE LA GLICEMIA Y LA GLUTATIONEMIA DESPUES  
DE LA ADMINISTRACION DE 50 gr. DE GLUCOSA**

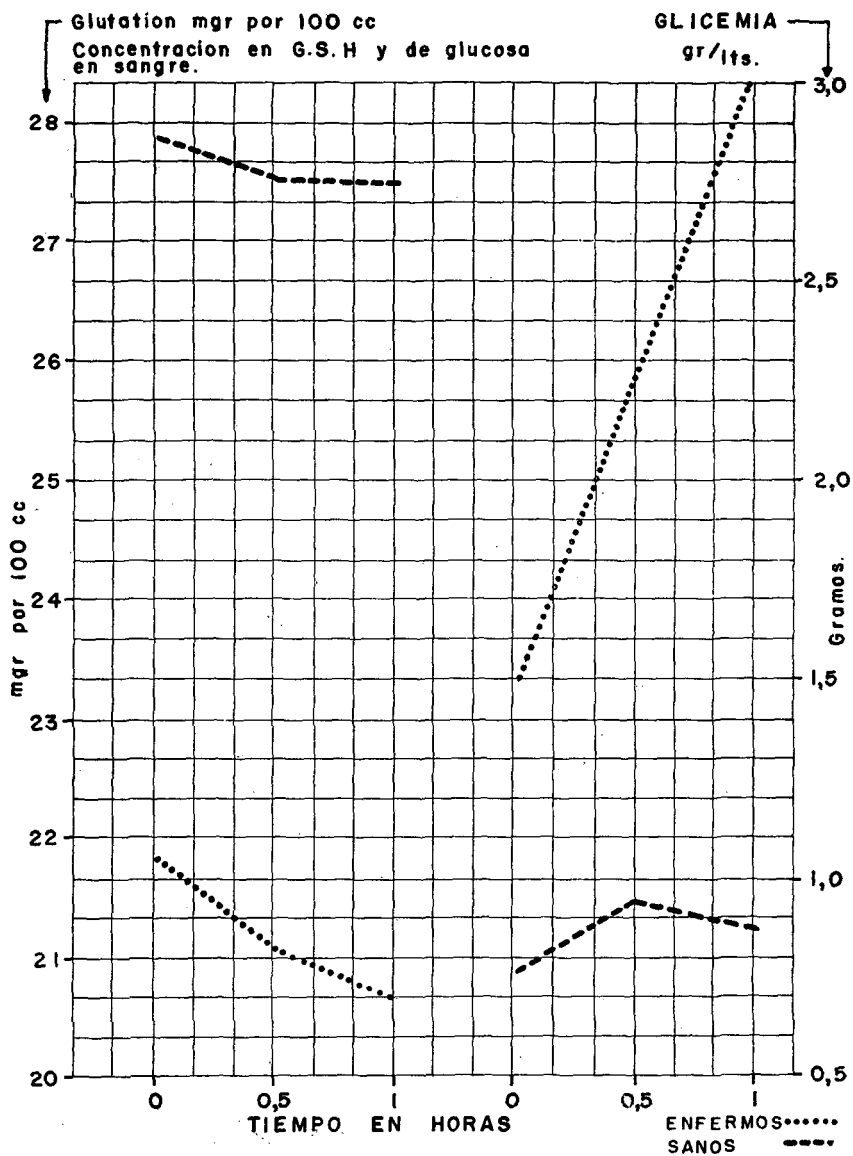
## Sanos

Tiempo en horas	0	½ h.	1 h.
Promedio glicemia	0,76	0,94	0,88
Desviación standard	0,24	0,62	0,63
Error standard	0,053	0,138	0,140
Promedio glutatonemia	27,85	27,56	27,52
Desviación standard	2,27	2,51	2,62
Error standard	0,511	0,561	0,585

## DISCUSION

El gráfico nos muestra más claramente la diferencia entre la evolución de la glutatonemia y la glicemia, tanto en los diabéticos como en los sanos.

En él se puede ver que los niveles de glutaton de los enfermos son mucho más bajos que en los sanos, no solamente en las cifras basales, sino aun después de la administración de la glucosa. El estudio de ambas curvas nos muestra que existe un descenso en la glutatonemia después de la administración de la glucosa, tanto en los sujetos sanos como en los enfermos, aun cuando se podría pensar que en los enfermos es más precipitada la caída. Sin embargo, la determinación del error standard nos muestra que, para el número de casos estudiados, la caída no tiene significación estadística y que aun cuando es posible pensar que tanto en los enfermos como en los sanos el glutaton reducido sigue la misma evolución después de la administración de glucosa, es necesaria la presencia de un mayor número de casos para asentar este principio en forma definitiva.



Sin embargo, tanto del estudio de los cuadros como del gráfico, se puede deducir que en los diabéticos existe una disminución de los niveles de glutatión reducido que sigue probablemente las mismas alteraciones metabólicas después de la administración de glucosa. El estudio estadístico de los valores de glutatión es altamente significativo.

Este hecho nos hace pensar que existen razones que indican que la disminuída concentración de compuestos de —SH debe desempeñar un papel de importancia en la etiología de la diabetes y creemos dar con ello una prueba más a favor de la teoría de Lazarow y de la idea de la insuficiente síntesis de insulina, debido a una alteración del metabolismo de los tioles en los diabéticos.

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1ª Se discuten las razones por las cuales se hizo el estudio.
- 2ª Se estudia la evolución de las curvas de glicemia y glutatiónemia de 40 pacientes diabéticos y 20 sujetos sanos.
- 3ª Se encuentra que las cifras altas de glicemia corresponden a las cifras bajas de glutatiónemia aun después de la sobrecarga glucosada, siendo posible que la evolución de la curva de glutatiónemia sea similar en los diabéticos y en los sanos.
- 4ª Se concluye que existen razones para pensar que la menor concentración de sustancias —SH en los diabéticos desempeña un papel de importancia en la etiología de la enfermedad.

### SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. The reasons for which the study was made are discussed.
2. The curves for glucose and glutathione of the blood of 40 diabetics and 20 healthy subjects were studied.
3. It is found that the high values for glucose correspond with the low values for glutathione even after the administration of glucose. It is possible that the curve of glutathione values after the administration of glucose to the diabetics is similar to the one obtained in the healthy subjects.
4. It is concluded that there are several reasons to think that the low values of —SH substances found in the diabetics are of importance in the etiology of the disease.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Es werden die Beweggründe besprochen, um derentwegen die vorliegende Arbeit gemacht wurde.
2. Es wurden die Kurven der Blutzucker und Blutglutathionwerte von 40 Diabetikern und 20 gesunden Kontrollen bestimmt.
3. Es wird gefunden, dass hohe Blutzuckerwerte mit niedrigen Werten von Glutathion zusammentreffen; dies trifft auch nach der Applikation von Glucose zu. Möglicherweise ist die Blutglutathionkurve von Diabetikern nach der Traubenzuckerdosis ähnlich wie bei Gesunden.
4. Es wird geschlossen, dass verschiedene Gründe bestehen, die niedrigen Blutglutathionwerte von Diabetikern in ursächlichen Zusammenhang mit der Krankheit zu bringen.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Schultze, M.; Stotz, E., y King, C. G.—*Jour. Biol. Chem.* 122, 395 (1938).
- (2) Guzmán Barrón, E. S.—*Advances in Enzimology*, 11, 250 (1951).
- (3) Binet, L.; Weller, G., y Pettavel Z.—*Bull. Soc. Chimie. Biol.* 33, 806 (1951).
- (4) Lazarow, A.—*Physiol. Rev.* 29, 48 (1949).
- (5) Lohmann.—*Biochem. Z.* 254, 332 (1932).
- (6) Dunn, S. Z.; Sheen, H. L., y Mc. Letchie.—*Lancet*, 1, 484 (1943).
- (7) Houssay, B. A.—*Amer. Jour. Med. Sc.* 219, 353 (1950).
- (8) Griffiths, M.—*Jour. Biol. Chem.* 172, 853 (1948).
- (9) Conn, J. W.; Louis, L. H., y Johnston, M. W.—*Science*, 109, 279 (1949).
- (10) Houssay, B. A.—*Loc. cit.*
- (11) Binet, L., y Weller, G.—*Bull. Soc. Chimie Biol.* 18, 358 (1936).