

Papel del Glutation en algunos trastornos del metabolismo glúcido. Influencia de la Vitamina B₁₂ *

A. PLANCHART, J. I. PÁEZ PUMAR Y R. VILLALBA
Instituto Nacional de Nutrición

Las investigaciones sobre los diversos tipos de enlaces químicos entre proteidos, como los componentes de las hormonas de la porción posterior de la hipófisis (1) (Du Vigneaud) y la insulina (2) (Sanger), han traído como consecuencia un renovado interés por los aminoácidos azufrados, puesto que uno de estos tipos de enlaces está formado por la molécula de cisteína.

Ya desde 1925, Abel (3) se preguntaba "hasta qué punto los islotes de Langerhans son dependientes de la presencia en nuestros alimentos de un compuesto especialmente lábil del azufre indispensable para la elaboración de la hormona y en ausencia de la cual aparecerían alteraciones del islote". Estas ideas, la demostración por Du Vigneaud (4) de la presencia de la cistina en la molécula de insulina y el descubrimiento del papel esencial de la metionina (5), así como el redescubrimiento por Gowland Hopkins del glutation de Ray Pailhade (6), renovaron el interés por el estudio del problema.

Así mismo, el descubrimiento de la vitamina B₁₂ (7, 8), los estudios dirigidos a la determinación de su función bioquímica (9, 10), así como el del papel de los tioaminoácidos en los mecanismos de transmetilación y el efecto favorable de ambos

* El presente trabajo fue presentado por sus autores en el XXI Congreso Internacional de Fisiología, celebrado en 1959 en la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

sobre el hígado graso, hacen pensar en cierta correlación entre esta vitamina y los tioaminoácidos. Es conocido el hecho de que un aumento de la síntesis de glutathion por el hígado es señal de estímulo y mejoría en la función del órgano (11, 12).

MATERIAL Y METODOS

Se estudian las curvas de tolerancia a la glucosa de obesos, diabéticos y embarazadas normales y se miden los niveles de glutathionemia, tanto antes como después de la administración diaria de 1.000 mcg. de B₁₂ por vía intramuscular durante 10 días.

La curva de tolerancia a la glucosa se llevó a efecto midiendo la glucemia por el método de Somogyi Nelson (13) cada 30 minutos por dos veces, después de haber administrado 100 gr. de glucosa por vía oral. Previamente a la ingestión, se había medido la glucemia basal.

El glutathion se midió por el método de Grunert y Phillips modificado por Jaffé y Budowsky (14). Se midió sólo una vez, ya que en un trabajo anterior no habíamos encontrado variaciones significativas en el curso de las tres tomas de sangre (15, 16).

RESULTADOS

Tanto en los obesos como en las embarazadas, que habían sido escogidos entre sujetos que no presentaban ninguna afección de tipo metabólico como hipotiroidismo, diabetes, nefrosis, etc., se encontraron curvas de glicemia de tipo diabetoide, ya que aun cuando la glicemia basal era más bien baja, se mantiene en ascenso después de la administración de la glucosa.

Después del tratamiento con B₁₂ se observa en los obesos y las embarazadas, que la curva de glicemia tiende hacia la normalidad. En los obesos se hace significativamente idéntica a la de los sujetos normales, mientras que en la embarazada, la tendencia hacia la normalización se nota en que el mayor descenso se encuentra en la tercera toma de glicemia en forma estadísticamente significativa, aun cuando el perfil de la curva no se haga tan inclinado como en los obesos, lo cual puede ser

GLICEMIAS

Toma Nº	O B E S O S							D I A B E T I C O S							E M B A R A Z A D A S						
	SIN B-12			CON B-12			t	SIN B-12			CON B-12			t	SIN B-12			CON B-12			t
	Nº de casos	Prom.	d. s.	Nº de casos	Prom.	d. s.		Nº de casos	Prom.	d. s.	Nº de casos	Prom.	d. s.		Nº de casos	Prom.	d. s.	Nº de casos	Prom.	d. s.	
1º	27	0,73	0,229	15	0,76	0,237	N. S.	68	1,56	0,60	46	1,39	0,58	N. S.	95	0,71	0,24	19	0,60	0,10	3,25
2º	28	1,01	0,393	16	1,02	0,301	N. S.	68	2,41	0,86	46	2,11	0,69	2,14	95	1,06	0,34	19	0,30	0,24	3,99
3º	27	1,08	0,305	16	0,81	0,247	3,21	68	2,78	0,92	46	2,77	0,88	N. S.	95	1,13	0,36	19	0,84	0,23	4,50

N. S. = NO SIGNIFICATIVO.

GLUTATIONES

Toma Nº	O B E S O S							D I A B E T I C O S							E M B A R A Z A D A S						
	SIN B-12			CON B-12			t	SIN B-12			CON B-12			t	SIN B-12			CON B-12			t
	Nº de casos	Prom.	d. s.	Nº de casos	Prom.	d. s.		Nº de casos	Prom.	d. s.	Nº de casos	Prom.	d. s.		Nº de casos	Prom.	d. s.	Nº de casos	Prom.	d. s.	
1º	36	30,25	5,35	24	31,72	4,92	N. S.	49	25,33	4,69	33	31,34	4,78	5,62							
2º	36	32,80	5,74	25	32,04	5,20	N. S.	49	26,60	5,07	33	30,57	5,09	3,45	19	24,3	4,3	19	25,5	4,9	N. S.
3º	36	30,60	5,50	25	29,54	5,57	N. S.	49	25,50	4,48	33	31,95	4,33	6,58							

N. S. = NO SIGNIFICATIVO.

causado por la alteración en la absorción debido al aumento de volumen del vientre, como ha sido observado por varios autores (17). Curvas de tolerancia de tipo diabetoide en la embarazada han sido obtenidas entre nosotros por De Venanzi y Agüero y Roche (18), después de la administración de glucosa endovenosa.

DISCUSION

Las nuevas adquisiciones terapéuticas y fisiopatológicas tales como la acción de las sulfonamidas antidiabéticas y la influencia de las hormonas antehipofisarias y adrenales en el síndrome diabético han traído como consecuencia una renovación del interés sobre sus causas etiológicas, ya que no puede considerarse como suficiente el conocimiento de que la diabetes sea causada por una disminuída actividad insulínica, ya sea por su insuficiente producción por el islote pancreático o por un aumento en sus necesidades periféricas.

En trabajos anteriores (19) en colaboración con R. Villalba habíamos encontrado, lo mismo que muchos otros autores (20, 21), una disminución de la cifra de glutatión reducido de la sangre de los diabéticos, dato que ha sido negado por otros. Experimentalmente se ha visto un descenso en el perro (22), como en otros animales (23), hechos diabéticos. Existe una cierta diferencia entre niveles tisulares y sanguíneos del glutatión reducido, como ha sido visto por Jaffé (24) para el hígado de la rata.

Los conocidos trabajos de Griffiths (25), en los cuales se produce la diabetes en animales mantenidos con alimentación carente en tioaminoácidos y después de la administración de ácido úrico; la demostración de Houssay (26) de la presencia de una enzima del hígado que transformaría el ácido úrico en dialúrico, el cual fácilmente podría pasar a aloxana, así como los trabajos de Lazarow (27) que sugieren que el descenso del GSH después de la administración de aloxana es debida a una reacción inmediata entre la aloxana y el glutatión reducido, hacen pensar que existiría una síntesis normal de aloxana en el organismo, la cual podría servir de estímulo para la secreción de insulina por el islote de Langerhans. Este estímulo aloxánico sería regulado por el glutatión reducido de

la sangre según Lazarow (28). Aun cuando muchos autores afirman lo contrario, todavía no se ha demostrado que la aloxana no sea un metabolito normal en el metabolismo de las purinas.

Los trabajos de Lazarow y de Griffiths que sugieren la presencia de sustancias diabéticas derivadas de las purinas que serían reguladas por el glutathion reducido, no ha sido demostrada todavía. Sin embargo, en este sentido, la presencia de niveles bajos de glutathion en los diabéticos constituiría una causa etiológica.

Ling y Chow (29) encontraron en la diabetes experimental de la rata niveles bajos de glutathion reducido y lograron modificar el estado diabético después de la administración de vitamina B₁₂, con lo cual lograban mejoría y hasta curación definitiva, cuya modificación se acompañaba de una elevación del glutathion sanguíneo. Nosotros (30) habíamos observado aumento de los niveles de glutathion del hombre después de la administración de B₁₂. Asimismo, la intervención de la B₁₂ en el metabolismo de los tioaminoácidos y de las pirimidinas, nos llevaron a estudiar su efecto en los estados diabetoides (31).

La presencia de estados diabetoides en los obesos se debe al aumento de la masa tisular, ya que las necesidades de insulina están aumentadas, lo cual llevaría a un "cansancio" del páncreas; así, se ha visto recientemente un intenso metabolismo glucídico del tejido graso en la vía Embdem-Meyerhof-Parnas, que es precisamente la que necesita mayor acción insulínica (32).

Por otra parte, los trabajos iniciales de Rapkine (33), que encuentran necesario los compuestos tiólicos para el desarrollo embrionario, así como los de Mazia (34), que los considera necesarios para la división celular, podría ser una causa etiológica para la disminuída utilización del glutathion en la formación y producción de insulina; lo cual pudiera, junto con el aumento de otros agentes hormonales, ser la causa de la curva diabetoide del embarazo.

Anderson y Stekol (35) encuentran influencia de la B₁₂ en la biosíntesis de los componentes del glutathion. Register (36) observa que la administración de B₁₂ a ratas deficientes en la vitamina aumenta el contenido tisular de compuestos SH. Sanguinetti y Marchetti (37) encuentran mayor aumento

del SH en las ratas carentes que en las ratas normales después de la administración de B₁₂.

Por otra parte, el glutathion podría servir de "transportador" de tioaminoácidos (cisteína) para la síntesis de sustancias que, como la insulina, necesitan de este tioaminoácido para la unión de sus polipéptidos, en el sentido de los mecanismos de transpeptidación de Hanes (38). Los trabajos de Du Vigneaud (39) señalan que la adición de glutathion a las dietas carentes de cisteína permiten el crecimiento normal de la rata, y Binet y colaboradores (40) señalan una disminución del glutathion reducido cuando se estimula la excreción de ácido taurocólico por la bilis.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo encontramos que la administración de B₁₂ en las dosis señaladas más arriba, provoca una elevación de los niveles de glutathion reducido de la sangre de los diabéticos, lo cual no provoca una mejoría de la tolerancia de la glucosa. En los obesos y en la embarazada normal se encuentra una mejoría de la curva de tolerancia a la sobrecarga de glucosa en el sentido de una vuelta a la curva normal, pero no hay una alteración estadísticamente significativa de los valores de glutathion. Este trabajo ha sido confirmado recientemente por Hadnagy y colaboradores (41), quienes al administrar B₁₂ a sujetos con diversos estados patológicos encuentran mejoría de la curva, pero no determinaron glutathionemia.

Interpretamos nuestros resultados en el sentido de que el glutathion, o los compuestos tiólicos, son necesarios para el metabolismo glúcido, ya sea como detoxificantes de compuestos diabetógenos fisiológicos que podrían provocar la diabetes por agotamiento de la célula beta, ya sea como transportador de cisteína para la síntesis "de novo" de la insulina. La vitamina B₁₂ provoca una mejor utilización y movilización del glutathion, el cual podría ser utilizado por aquellos organismos (obesos y embarazadas) en los cuales no existe una lesión fundamental que impida la formación de insulina. En el diabético existiría, por lo tanto, una lesión del metabolismo de los tiólicos que impide su utilización en la formación o en la acción de la insulina.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º Se estudian las curvas de sobrecarga glucosada de diabéticos, obesos y embarazadas normales antes y después de la administración de vitamina B₁₂.

2º Se encuentra que la B₁₂ provoca una modificación hacia la normalidad de las curvas diabetoides de obesos y embarazadas sin modificación de los niveles de glutatiónemia.

3º En los diabéticos no se encuentra mejoría de la curva de glicemia después de la administración de B₁₂, pero sí una intensa normalización de la glutatiónemia.

4º Se concluye que en los diabéticos existe un trastorno fundamental del metabolismo de los compuestos SH que no permite que éstos sean utilizados en alguna fase del metabolismo intermediario, trastorno que no existe en las embarazadas ni en los obesos, sino en forma relativa, la cual es modificada por la B₁₂.

SUMMARY AND CONCLUSION

1º Glucose tolerance curves of diabetics, obese and pregnant women are studied before and after the administration of vitamin B₁₂.

2º It is found that B₁₂ produces a modification towards normality, of the diabetoid curves of obese patients and pregnant women. No significant change in the values for glutathione was found in this type of patients.

3º No modification in the glucose tolerance curve of the diabetics was found after the administration of B₁₂, nevertheless there was a definite change of glutathione towards normal levels in this patients.

4º It is concluded that in diabetics there is a basic alteration in the metabolism of SH compounds which cannot be used in some phase of intermediary metabolism. This alteration is not apparent in pregnant women and obese patients in some relative way which is modified by B₁₂.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Du Vigneaud, V.—A Trail of Research. Cornell. Univ. Press New-York, 1952.
- (2) Sanger, F.—Science 129, 1.340, 1959.
- (3) Abel, J. J., y E. M. Geiling.—Jour. Pharmac. Exp. Ther. 25, 423, 1925.
- (4) Du Vigneaud, V.—J. Biol. Chem. 75, 393, 1927.
- (5) Mueller, J. H.—Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 19, 161, 1922.
- (6) Gowland Hopkins, F.—Biochem. Jour. 15, 286, 1921.
- (7) Rickes, E. L., N. S. Brink, F. R. Komiszky, T. R. Wood y K. Folkers.—Science 107, 396, 1948.
- (8) Smith, E. L.—Nature 161, 638, 1948.
- (9) Shive, W.—Fed. Proc. 12, 639, 1953.
- (10) Jukes, T. M.—Fed. Proc. 12, 626, 1953.
- (11) Amer. Jour. Med. Glutathion an Editorial. 29, 3, 1961.
- (12) Krahl, M. E.—En Simposio sobre el Sistema Adreno Pituitaria y la Diabetes Mellitus. Comentado en Arch. Ven. Nut. 6, 273, 1955.
- (13) Nelson, J.—Jour. Biol. Chem. 153, 375, 1944.
- (14) Jaffé, W., J. Budowsky.—Acta Cient. Ven. 5, 131, 1954.
- (15) Planchart, A., y J. I. Páez Pumar.—Arch. Ven. Nut. 6, 207, 1955.
- (16) Gotto, Y.—Metabolism 4, 323, 1955.
- (17) Serfaty, O. S.—Prens. Med. Argent. 42, 964, 1955.
- (18) De Venanzi, F., O. Agüero y M. Roche.—Rev. Obst. Ginec. 15, 897, 1955.
- (19) Planchart, A., y R. Villalba.—Arch. Ven. Nut. 2, 378, 1951.
- (20) Arnovljevich, M.—Comp. Rend. Soc. Biol. 97, 1.481, 1931.
- (21) Lazarow, A.—En Glutathione a Symposium, Academic Press, New York, 1954.
- (22) Houssay, B. A.—Amer. Jour. Med. Sc. 219, 353, 1950.
- (23) Griffiths, M.—Jour. Biol. Chem. 172, 853, 1948.
- (24) Jaffé, W. G.—Proc. Soc. Expl. Biol and Med. 97, 665, 1958.
- (25) Griffiths, M.—Loc. cit.
- (26) Houssay, B. A.—Loc. cit.
- (27) Lazarow, A.—Physiol. Rev. 29, 48, 1948.
- (28) Lazarow, A.—Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 66, 4, 1947.
- (29) Ling, C. T., y B. F. Chow.—Jour. Biol. Chem. 202, 443, 1953.
- (30) Planchart, A.—Anales Congreso Panamericano de Química, Caracas, 1955.
- (31) Planchart, A.—Arch. Ven. Nut. 6, 25, 1955.
- (32) Winegad, A. I., y A. E. Renold.—J. Biol. Chem. 233, 267, 1958.
- (33) Rapkine, L.—Compt. Rend. Soc. Biol. 112, 790, 1953.

- (34) Mazia, D.—*Scient. Amer.* 189, 53, 1953.
- (35) Anderson, A. I., y J. A. Stekol.—*Jour. Biol. Chem.* 202, 611, 1953.
- (36) Register, U. D.—*Jour. Biol. Chem.* 206, 705, 1954.
- (37) Sanguinetti, F., y M. Marchetti.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 32, 1.276, 1956.
- (38) Hanes, C. S., G. H. Dixon y G. E. Cornell.—*En Glutathione a Symposium Academic. Press. New York, 1954.*
- (39) Du Vigneaud, V.—*A Trail of Research, loc. cit.*
- (40) Binet, L.—Citado por Re P. M.—*Acidos aminados, Fisiología, Patología Terapéutica, Buenos Aires, El Ateneo, 1940.*
- (41) Hadnagy, Cs., A. Horváth, M. Gündisch, T. Feszt y G. Kemény.—*Rev. Fis. Norm. Pat.* 5, 143, 1958.