

# CARTES AL DIRECTOR

## FRUCTOSA 2,6-BISFOSFATO Y CETOGENESIS EN LA DIABETES EXPERIMENTAL

En nuestro Laboratorio se viene estudiando el metabolismo y las funciones de diferentes compuestos difosforilados (glicerato 2,3-bisfosfato, glucosa 1,6-bisfosfato y fructosa 2,6-bisfosfato) que actúan como señales intracelulares en respuesta a diversos estímulos hormonales y fisiológicos. Tales compuestos tienen como características comunes ser sintetizados a partir de moléculas existentes en la mayoría de células; no ser intermediarios de ninguna vía metabólica esencial, por lo que su concentración puede variar independientemente de las necesidades energéticas celulares, y modular la actividad de diversas enzimas y proteínas (CARRERAS, J. et al., Adv. Clin. Enzymol, 4, en prensa, 1986).

La fructosa 2,6-bisfosfato es el activador más potente de la fosfofructoquinasa y un inhibidor de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, enzimas que desempeñan un importante papel en la regulación de la glicólisis y la neoglucoénesis hepáticas, respectivamente (Figura 1) (HUE, L. y BARTRONS, R. in Regulation of Carbohydrate Metabolism, Beitner, R. ed., vol 1, pp 29-44, 1985. CRC Press, NY). La concentración hepática de fructosa 2,6-bisfosfato es muy baja en condiciones de ayuno o después de la administración de glucagon, y se eleva notablemente en período de postabsorción. Su síntesis (fructosa 6-P+ATP  $\longrightarrow$  fructosa 2,6-P<sub>2</sub>+ADP) y su degradación (fructosa 2,6-P<sub>2</sub>  $\longrightarrow$  fructosa 6-P+Pi) son catalizadas

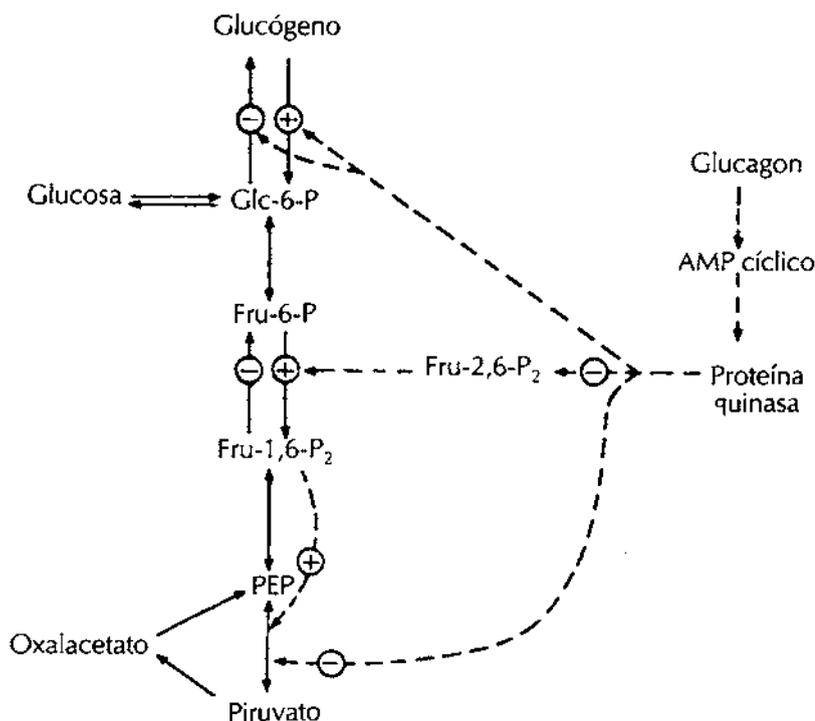


Fig. 1. Regulación de la glicólisis y de la neoglucoénesis en el hígado.

por dos actividades enzimáticas (6-fosfofructo 2-quinasa y fructosa 2,6-bisfosfatasa) ubicadas en una misma molécula proteica. Esta enzima bifuncional es regulada alostéricamente por diversos metabolitos ( $\alpha$ -glicerol-P, fructosa 6-P, ATP y Pi), y por modificación covalente a través de una proteína quinasa dependiente de AMPc. La fosforilación de la enzima produce una disminución de la actividad de síntesis y un incremento de la actividad degradativa, con la consiguiente disminución de los niveles de fructosa 2,6-bisfosfato. Así, las hormonas que aumentan los niveles de AMPc (glucagon, adrenalina) inhiben la glicolisis y estimulan la neoglucogénesis (HUE, L. y BARTONS, R., "Regulation of Carbohydrate Metabolism" CRC Press NY, 1985).

Nuestro interés por la fructosa 2,6-bisfosfato nos ha llevado a estudiar su papel en la diabetes experimental (Gil, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 136,498-503,1986). Entre las perturbaciones metabólicas de la diabetes, destacan las alteraciones en la utilización y producción de glucosa, y el incremento en la formación de cuerpos cetónicos, consecutivos al aumento del cociente glucagon/insulina (FOSTER, D.W. Diabetes 33, 1188-1199, 1984).

Nuestro trabajo sugiere que la disminución en la concentración de fructosa 2,6-bisfosfato inicia los cambios en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos que caracterizan la diabetes experi-

mental. Como puede verse en la Tabla I, los tres días de la administración endovenosa de aloxano (60 mg/kg) a ratas macho (Sprague-Dawley), la concentración sanguínea de glucosa y de  $\beta$ OH-butirato aumentan, mientras que los niveles hepáticos de hexosas 6-fosfato y de fructosa 2,6-bisfosfato disminuyen. La disminución de estos metabolitos en las ratas cetósicas es mucho mayor que en las no-cetósicas, observándose una buena correlación entre la disminución de los niveles hepáticos de fructosa 2,6-bisfosfato, la cetonemia y la glicemia (Figura 2). Para estudiar el mecanismo causante de la disminución de fructosa 2,6-bisfosfato, hemos determinado la actividad y el grado de fosforilación de la enzima responsable de su síntesis (6-fosfofructo 2-quinasa). Como se indica en la Tabla I, en la diabetes experimental hay una disminución en dicha actividad y un aumento en el grado de fosforilación. La administración de insulina normaliza la actividad enzimática y los niveles hepáticos de fructosa 2,6-bisfosfato, así como las concentraciones plasmáticas de glucosa y  $\beta$ -OH-butirato.

La disminución de los niveles de fructosa 2,6-bisfosfato estimularía la neoglucogénesis hepática y frenaría la glicolisis, al desinhibir la fructosa 1,6-bisfosfatasa y desactivar la fosfofructoquinasa. Estos efectos disminuirían los niveles de oxalacetato, lo que junto con el aumento de la oxidación de ácidos grasos ocasionaría un incremento en

**TABLA I. EFECTO DE LA DIABETES SOBRE LOS NIVELES HEPATICOS DE FRUCTOSA 2,6-P Y DE 6-FOSFOFRUCTO 2-QUINASA.**

		Glucosa sanguínea (mg/dl)	$\beta$ -OH-butirato en plasma ( $\mu$ mol/ml)	Hexosas 6-P (nmol/g)	Fru-2,6-P <sub>2</sub> (nmol/g <sub>2</sub> )	PFK-2 activa/total
Controles	(6)	136 $\pm$ 18	0.24 $\pm$ 0.03	336 $\pm$ 48	12.7 $\pm$ 1.1	0.85 $\pm$ 0.05
Diabetes no cetósica	(5)	336 $\pm$ 48**	0.53 $\pm$ 0.28	112 $\pm$ 17**	4.7 $\pm$ 0.8**	0.65 $\pm$ 0.07*
Diabetes cetósica	(5)	596 $\pm$ 25***	8.53 $\pm$ 0.28***	78 $\pm$ 14***	0.9 $\pm$ 0.1***	0.61 $\pm$ 0.08*
Diabetes + insulina	(3)	262 $\pm$ 52*	0.15 $\pm$ 0.04	173 $\pm$ 31*	15.2 $\pm$ 0.6	0.91 $\pm$ 0.13

\* P 0.05, \*\* P 0.01, \*\*\* P 0.001 versus controles

Los valores corresponden a las medias aritméticas  $\pm$  S.E.M. del n.º de animales indicado.

la producción de cuerpos cetónicos. El resultado final sería la hiperglicemia y la cetoacidosis.

Puede pues concluirse que una misma señal metabólica (la disminución de la concentración de fructosa 2,6-bisfosfato) inhibiría la glicolisis, incrementaría la neoglucogénesis y desencadenaría la cetogénesis hepática.

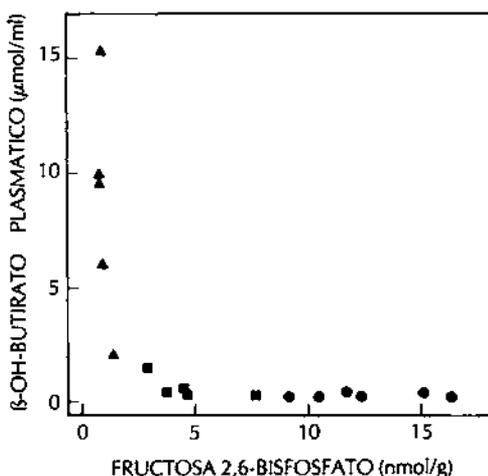


Fig. 2. Correlación entre los niveles hepáticos de fructosa 2,6-bisfosfato, glicemia y cetone-mia.

(●) Ratas control, glicemia 100-190 mg/dl;  
 (■) ratas diabéticas moderadas, glicemia 250-500 mg/dl; (▲) ratas diabéticas cetósicas, glicemia 500-650 mg/dl.

R. Bartrons, J. Gil y J. Carreras

Departament de Bioquímica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona  
 Casanova, 143 08036 Barcelona