Sulfonilureas y metabolismo hepático de la glucosa*

J.E. Feliu

Servicio de Endocrinología Experimental de la Clínica Puerta de Hierro. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción

Tal como indica Lebovitz en un reciente artículo, la investigación clínica y básica sobre hipoglucemiantes orales se ha intensificado marcadamente desde 1980 hasta nuestros días. Entre las causas que este autor destaca figuran: *a)* el mejor conocimiento de la regulación del metabolismo de la glucosa y del mecanismo de acción de la insulina; *b)* los avances realizados en la comprensión de la fisiopatología de la diabetes mellitus, y *c)* los progresos recientes en la farmacología de la sulfonilureas.

Las sulfonilureas forman una de las familias de hipoglucemiantes orales, ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II o diabetes de la madurez. El efecto hipoglucemiante de estos fármacos fue descubierto casualmente por Janbon et al[2] durante la Segunda Guerra Mundial, al observar cuadros de hipoglucemia en pacientes tifoideos tratados con cierta sulfonamida modificada. Experimentos llevados a cabo por Loubatiéres en animales permitieron establecer que la acción hipoglucemiante de la sulfonamida modificada tenía lugar por estimulación de la secreción de insulina[3].

La primera sulfonilurea utilizada en la clínica fue la carbutamida, en realidad un agente antimicrobiano bastante tóxico que cayó pronto en desuso. En la década de los años cincuenta aparece la tolbutamida, sulfonilurea de uso muy extendido y con frecuencia empleada como modelo y referencia en estudios sobre las acciones metabólicas de estos fármacos.

La estructura química general de estos hipoglucemiantes orales se muestra en la figura 1. Son arilsulfonilureas con substituciones en los grupos benceno y urea. Sin entrar en detalles estructurales, en una primera generación de estos fármacos podemos incluir a la tolbutamida, clorpropamida, tolazamida y acetohexamida. Posteriormente se desarrollaron las llamadas sulfonilureas de la segunda generación, caracterizadas por poseer en su estructura substituyente más lipofílicos que dan a la molécula original una mayor potencia hipoglucemiante. En este grupo podemos incluir a la glibenclamida, glipicida y glibornurida, entre otras.

Si bien está fuera de toda duda que la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas tras su administración aguda tiene lugar por la liberación de la insulina preformada presente en las células beta del páncreas[4], el mecanismo de la acción hipoglucemiante en los tratamientos crónicos es todavía motivo de controversia[5,6]. Numerosos estudios han demostrado que en los pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas durante semanas o meses, en muchas ocasiones la mejoría en la glucemia no se acompaña de un aumento de la concentración de la insulina circulante. Ello parece indicar que la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas en los tratamientos crónicos tienen que ver con acciones extrapancreáticas de estos fármacos, ejercidas sobre el hígado o los tejidos periféricos[7-9].

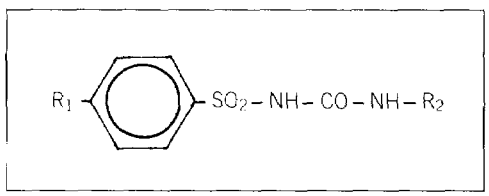

Fig. 1. Estructura química general de las sulfonilureas.

*Este trabajo ha sido realizado con Ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, Instituto Nacional de la Salud, y de la Comisión Asesora para la Investigación Científica y Técnica.

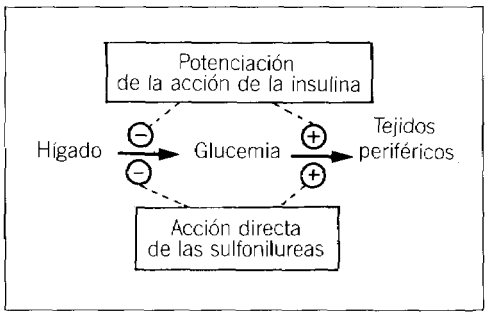

Fig. 2. Posibles mecanismos generales de acción de las sulfonilureas a nivel extrapancreático.

Una aproximación esquemática a este problema se muestra en la figura 2. La glucemia en un momento determinado es el resultado de la producción hepática de glucosa y del consumo de la misma en los tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo, fundamentalmente). Dos posibles mecanismos podrían explicar la disminución de la glucemia llevada a cabo por las sulfonilureas actuando a nivel extrapancreático: por acción directa de las sulfonilureas, disminuyendo la producción hepática de glucosa y/o aumentando su consumo a nivel periférico, mientras que el mecanismo de acción apuntado por los autores está relacionado con la potenciación de la acción de la insulina[10-12]. Es bien sabido que esta hormona bloquea a nivel hepático la producción de glucosa, y que a nivel de tejidos periféricos estimula, en general, el consumo de este azúcar. En la literatura se pueden encontrar evidencias experimentales y clínicas que apoyan cada uno de los dos mecanismos generales de acción propuestos.

En cuanto al modo por el cual las sulfonilureas ejercen su efecto potenciador de la acción de la insulina, pueden distinguirse dos corrientes de opinión. Hace unos años, ganó gran aceptación la hipótesis que localizaba el mecanismo potenciador en el receptor de la insulina[13,14]. El tratamiento con sulfonilureas de pacientes con diabetes tipo II provoca en muchos casos un aumento de la sensibilidad a la insulina, que se relacionó con un aumento del número de receptores para esta hormona, en estudios llevado a cabo en monocitos circulantes[13] o en fibroblastos[15]. Sin embargo, resultados discrepantes aparecidos en la literatura hicieron que esta hipótesis perdiera aceptación.

La otra hipótesis, que es hoy mayoritariamente compartida, sitúa el efecto potenciador de las sulfonilureas sobre la acción de la insulina al nivel denominado postreceptor, es decir, afectando el metabolismo hepático o de los tejidos periféricos, de tal modo que la acción de la insulina sobre estos tejidos está marcadamente reforzada[16-18].

Con todo, un paso importante en el conocimiento del modo por el cual las sulfonilureas mejoran los niveles de glucemia en los tratamientos crónicos, ha venido dado por la aplicación de técnicas isotópicas que permiten medir simultáneamente en pacientes diabéticos tratados con estos fármacos la producción hepática de glucosa y su consumo por los tejidos periféricos. Los resultados de De Fronzo y Simonson[19] indican que las sulfonilureas mejoran la tolerancia a la glucosa en los tratamientos crónicos por disminución de la producción de glucosa en el hígado.

Sin embargo, está por determinar el mecanismo por el cual las sulfonilureas reducen la formación de glucosa en el hígado. Basándonos en una serie de evidencias indirectas, hace unos años nos propusimos en nuestro laboratorio examinar la influencia de las sulfonilureas sobre los niveles hepáticos de fructosa 2,6-bisfosfato (F-2,6-P_2). Mencionaremos que el F-2,6-P_2 es un nuevo metabolito regulador descubierto en 1980 por Hers et al en Bruselas, y que parece jugar un papel muy relevante en el control de los flujos metabólicos glucolítico y gluconeogénico en el hígado[20,21]. Este metabolito, cuya concentración hepática se sitúa entre 2 y 20 μM, constituye el más potente activador conocido de la 6-fosfofructo 1-cinasa y es además un inhibidor alostérico de la fructosa 1,6-bifosfatasa[22,23]. La concentración hepática de F-2,6-P_2 está bajo control hormonal[22,23], habiéndose establecido una estrecha relación directa entre los niveles de este metabolito regulador y la velocidad del flujo glucolítico en diferentes tejidos, incluido el hígado. Así mismo, en este órgano, niveles elevados de F-2,6-P_2 se corresponden en general con una disminución del flujo gluconeogénico, y viceversa.

Material y métodos

Nuestros estudios se realizaron en preparaciones de hepatocitos aislados de rata, obtenidos por perfusión del hígado con colagenasa[24].

Los hepatocitos así obtenidos se incubaron en medio Krebs-Henseleit en presencia de glucosa 10 mM, a 37 °C, con agitación (100 golpes/min) y en ambiente de carbógeno (95 % O_2 y 5 % CO_2). Las sulfonilureas, a concentracio-

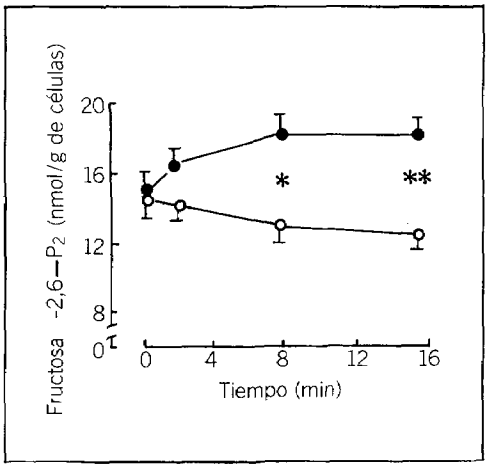

*Fig. 3. Curso en el tiempo del efecto de la tolbutamida (1 mM) sobre los niveles de F-2,6-P_2 en hepatocitos aislados de rata. Las células fueron preincubadas en medio Krebs-Henseleit en presencia de glucosa (10 mM), antes de adicionarles salino (O) o tolbutamida (●). Los valores son la media ± EEM de tres experimentos. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas (test de la t de Student) entre los hepatocitos control y los incubados con tolbutamida (*p<0,05; **p<0,01).*

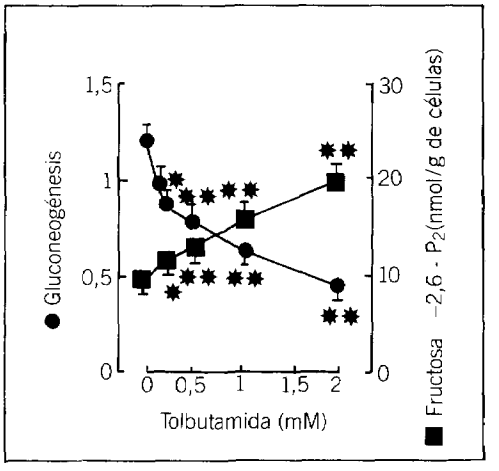

*Fig. 4. Efecto de diferentes concentraciones de tolbutamida sobre la gluconeogénesis basal y sobre los niveles de F-2,6-P_2 en hepatocitos aislados de rata. Las células fueron incubadas durante 30 minutos en medio Krebs-Henseleit con glucosa 10 mM, en ausencia o en presencia de las concentraciones indicadas de sulfonilurea. Al cabo de este tiempo, el precursor gluconeogénico piruvato (U-^{14}C) (2 mM) fue añadido al medio de incubación; 10 minutos más tarde, se tomaron alícuotas de la suspensión de células para valorar en ellas el F-2,6-P_2. La gluconeogénesis se expresa en micromoles de piruvato (U-^{14}C) convertidos en glucosa g de células y en 20 minutos. Los valores son la media ± EEM de 4 experimentos. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas (test de la t de Student) entre los hepatocitos incubados en ausencia y en presencia de sulfonilurea (*p<0,05; **p<0,01).*

nes situadas en el rango de las detectadas en pacientes tratados crónicamente con estos fármacos[25], se añadieron directamente a la suspensión de hepatocitos. La gluconeogénesis se midió por la conversión de piruvato (U-^{14}C) en glucosa[26]. La concentración celular de F-2,6-P_2 se estimó según métodos enzimáticos habituales[27].

Resultados

Tal como muestra la figura 3, la presencia de tolbutamida (1 mM) en el medio de incubación provocó a los pocos minutos un aumento progresivo de los niveles de F-2,6-P_2, desde un valor de 14,6 ± 1,3 nmol/g de células a tiempo 0 min hasta valores de 18,0 ± 0,58 nmol/g de células tras 16 min de incubación ($p<0,05$; n=4 experimentos). En este momento de la incubación, la concentración de F-2,6-P_2 en los hepatocitos tratados con tolbutamida fue un 45 % más elevada que la medida en los hepatocitos control.

La acumulación de F-2,6-P_2 en los hepatocitos causada por la tolbutamida fue dependiente de la concentración de sulfonilurea empleada. En la figura 4 puede observarse cómo una concentración de tolbutamida de 0,2 mM ya provocó un pequeño pero estadísticamente significativo aumento de la concentración de F-2,6-P_2, en relación con los niveles de este metabolito medidos en hepatocitos incubados en ausencia de sulfonilurea (11,66 ± 1,28 *versus* 9,45 ± 1,16 nmol/g de células; n=4 experimentos; $p<0,05$). En la misma figura 4 se muestra cómo simultáneamente con el incremento de los niveles de F-2,6-P_2, con tolbutamida 0,5 mM, concentración situada en el intervalo de los valores detectados en el plasma de pacientes diabéticos tratados crónicamente con este fármaco[25], la gluconeogénesis basal fue inhibida en un 35 % (0,77 ± 0,05 *versus* 1,18 ± 0,13 μmol de piruvato (U-^{14}C) convertidos en glucosa/g de células × 20 minutos; n=4

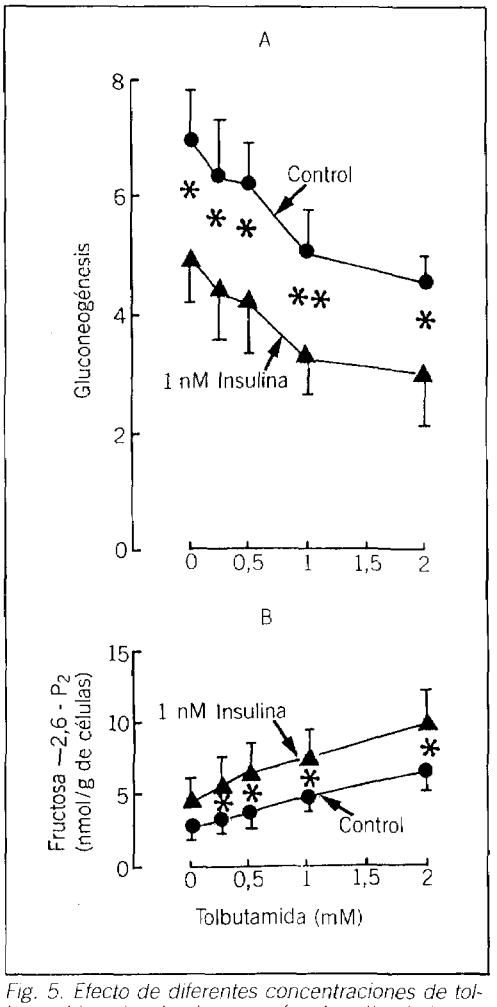

Fig. 5. Efecto de diferentes concentraciones de tolbutamida sobre la gluconeogénesis estimulada por una concentración subóptima de glucagón (0,3 nM) (A) y sobre los niveles de F-2,6-P_2 (B), en hepatocitos aislados de rata incubados en ausencia (círculos) o en presencia (triángulos) de insulina 1 nM. Las células se aislaron de ratas normalmente alimentadas y fueron incubadas en medio Krebs-Henseleit con glucosa 10 mM durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, el glucagón y el precursor gluconeogénico, así como la tolbutamida o el salino, fueron añadidos a la suspensión de células. Cuando la insulina estuvo presente en la incubación, ésta se añadió 3 minutos antes que el glucagón. Los valores son la media + EEM de 5 experimentos. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas entre los hepatocitos incubados en ausencia y en presencia de insulina ($p<0,05$; **$p<0,01$). La gluconeogénesis se expresa en micromoles de piruvato (U-^{14}C) convertidos en glucosa/g de células por 20 minutos.*

experimentos; $p<0,01$). Además en esta serie de experimentos se pudo establecer una estrecha relación inversa entre la concentración de F-2,6-P_2 en los hepatocitos y la velocidad del flujo gluconeogénico ($r=0,953$; $n=4$ experimentos; $p<0,01$).

Tal como se ha mencionado, las sulfonilureas pueden también afectar el metabolismo hepático de la glucosa potenciando la acción de la insulina[11,12]. En este sentido, estudiamos el efecto combinado de la insulina y de la tolbutamida tanto sobre los niveles de F-2,6-P_2 como sobre el flujo gluconeogénico, en hepatocitos incubados con una concentración subóptima de glucagón (0,3 nM). Es bien conocida la capacidad de la insulina para antagonizar los efectos metabólicos de concentraciones subóptimas de glucagón[28].

En la figura 5A se muestra cómo concentraciones crecientes de tolbutamida provocan la progresiva inhibición del flujo gluconeogénico en los hepatocitos tratados con glucagón. Así mismo, esta sulfonilurea fue capaz de potenciar la conocida acción inhibidora de la insulina sobre la gluconeogénesis estimulada por esta hormona hiperglucemiante.

En justa correspondencia con los datos publicados en la literatura[22,23], los niveles de F-2,6-P_2 medidos en los hepatocitos tratados con glucagón muestran una marcada disminución (fig. 5B). Sin embargo, la presencia de tolbutamida en el medio de incubación, simultáneamente con su efecto inhibidor de la gluconeogénesis, incrementó los niveles celulares de F-2,6-P_2, muy disminuidos por efecto de esta hormona. La tolbutamida potenció también la acción de la insulina incrementando los niveles celulares de este metabolito regulador (fig. 5B), ya que la presencia conjunta de insulina y tolbutamida en el medio de incubación provocó un mayor aumento de los niveles de F-2,6-P_2 en los hepatocitos que cuando actuaron cada uno de estos agentes por separado.

Comentario

Como ya hemos indicado, estudios llevados a cabo tanto *in vivo*[18,19] como *in vitro*[7,9] han demostrado que las sulfonilureas pueden disminuir la producción hepática de glucosa por acción directa sobre el hígado. Además, existen evidencias de que estos fármacos pueden potenciar la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en diferentes tejidos[5,17,18]. Sin embargo, el mecanismo por el cual las sulfonilureas ejercen sus acciones me-

tabólicas en tejidos extrapancreáticos es todavía motivo de controversia[1,5].

Recientemente, resultados obtenidos por nuestro grupo[27,29] y también en el laboratorio de Kaneko[30,31] han mostrado cómo las sulfonilureas pueden incrementar los niveles de F-2,6-P_2, respectivamente, en hepatocitos aislados de rata y en preparaciones de hígado perfundido. De acuerdo con el papel relevante de este metabolito en el control de los flujos glucolítico y gluconeogénico en el hígado, el aumento de los niveles de F-2,6-P_2 causado por las sulfonilureas se acompaña de una aceleración de la producción de lactato, así como de una inhibición de la gluconeogénesis hepática, tal como se ha mostrado en este trabajo. Hay que añadir que resultados semejantes se han obtenido con hepatocitos aislados de ratas diabéticas por tratamiento con aloxana o estreptozotocina[29].

Así pues, si el mecanismo de acción aquí descrito fuese operativo *in vivo* en el animal diabético podría dar cuenta tanto de los efectos directos de las sulfonilureas disminuyendo la producción hepática de glucosa, como de la acción potenciadora de la insulina ejercida por estos fármacos a nivel hepático. De esta forma, las sulfonilureas podrían ejercer su acción hipoglucemiante en los tratamientos crónicos independientemente de su acción a nivel pancreático.

Evidentemente, quedan todavía muchas incógnitas por resolver acerca de la acción de las sulfonilureas a nivel extrapancreático. Una de ellas es sin duda saber cómo las sulfonilureas incrementan los niveles hepáticos de F-2,6-P_2. Uno de los aspectos de las acciones de estos fármacos está siendo actualmente investigado en nuestro laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. LEBOVITZ HE. Oral hypoglycemic agents. En: Alberti KGMM, Krall L, eds. The Diabetes Annual. Amsterdam, Elsevier, 1985; 93-110.
2. JANBON M, CHAPTAL J, VEDEL A. SCHAAP J. Accidents hypoglycemiques graves par un sufamidothiadiazol. Montpell Med, 1942; 21-22: 441-444.
3. LOUBATIERES A. The discovery of hypoglycemic sulfonamides and particularly of their action mechanism. Acta Diabet Lat 6 (supl 1): 1969; 20-56.
4. GRODSKY GM, EPSTEIN GH, FANSKA R, KARAM JH. Pancreatic actions of sulfonylureas. Fed Proc 1977; 36:2.714-2.719.
5. FELDMAN JM, LEBOVITZ HE. Appraisal of the extrapancreatic actions of sulfonylureas. Arch Intern Med 1969; 123:314-322.
6. KOLTERMAN OG, GRAY RS, SHAPIRO G, SCARLETT JA, GRIFFIN J, OLEFSKY JM. The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in Type II diabetics subjects. Diabetes 1984; 33:346-354.
7. LEVEY GS. The effects of sulfonylureas on peripheral metabolic processes. Fed Proc 1977; 36: 2.720-2.273.
8. DAVIDOFF F. Hepatic effects of oral hypoglycemic drugs. Fed Proc 1977; 36:2.724-2.727.
9. LEBOVITZ HE, FEINGLOS MN. Sulfonylurea drugs: mechanisms of antidiabetic action and therapeutic usefulness. Diabetes Care 1978; 1:189-198.
10. COLWELL AR. Potentiation of insulin action on the liver by tolbutamide. Metabolism 1964; 13: 1.310-1.317.
11. BLUMENTHAL SA. Potentiation of the hepatic action of insulin by chlorpropamide. Diabetes 1977; 26: 485-489.
12. SALHANICK AI, KONOWITZ P, AMATRUDA JM. Potentiation of insulin action by a sulfonylurea in primary culture of hepatocytes from normal and diabetic rats. Diabetes 1983; 32:206-212.
13. OLEFSKY JM, REAVEN GM. Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetis patients. Am J Med 1976; 60:89-95.
14. FEINGLOS MN, LEBOVITZ HE. Sulfonylureas increase the number of insulin receptors. Nature 1978; 276: 184-186.
15. PRINCE MJ, OLEFSKY JM. Direct *in vitro* effect of a sulfonylurea to increase human fibroblast insulin receptor. J Clin Invest 1980; 66:608-611.
16. POYET C, FELDMAN J. Effect of chronic tolbutamide administration on normal and obese-hyperglycemic mice: evidence for post-receptor potentiation in insulin action. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1982; 35:355-359.
17. WARD G, HARRSION LC, PROIETTO J, AITKEN P, NAUKERVIS A. Gliclazide therapy is associated with potentiation of postbinding insulin action in obese non-insulin dependent diabetic subjects. Diabetes 1985; 34:241-246.
18. MANDARINO NJ, GERICH JE. Prolonged sulfonylurea administration decreases insulin resistance and increases insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus: evidence for improved insulin action at a postreceptor site in hepatic as well as extrahepatic tissues. Diabetes Care 1984; 7 (supl 1):89-99.
19. DE FRONZO RA, SIMONSON DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin dependent diabetic individuals. Diabetes Care 1984; 7 (supl 1):72-80.
20. HERS HG, VAN SCHAFTINGEN E. Fructose 2,6-bisphosphate: 2 years after its discovery. Biochem J 1982; 206:1-12.
21. HERS HG, HUE L. Gluconeogenesis and related aspects of glycolysis. Ann Rev Biochem 1983; 52:617-653.
22. PILKIS SJ, EL-MAGHRABI MR, MCGRANE M, PILKIS J. FOX E. Fructose 6-phosphate/fructose 1,6-bisp-

hosphate substrate cycle. Mol Cell Endocrino. 1982; 25:245-266.
23. UYEDA K, FURUYA E, RICHARDS CS, YOKOHAMA M. Fructose 2-6-P_2: chemistry and biological functions. Mol Cell Biochem 1982; 48:97-120.
24. FELIU JE, HUE L, HERS HG. Hormonal control of pyruvate kinase activity and of gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73:2.762-2.766.
25. MELLANDER G, SARTOR G, WAHLIN E, SCERSTEN B, BITZEN PO. Serum tolbutamide and chlorpropamide concentrations in patients with diabetes mellitus. Br Med J 1978; 1:142-144.
26. FELIU JE, MOJENA M, SILVESTRE RA, MONGE L, MARCO J. Stimulatory effect of vasoactive intestinal peptide on glycogenolysis and gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes: Antagonism by insulin. Endocrinology 1983; 112:2.120-2.125.
27. MONGE L, MOJENA M, ORTEGA JL, SAMPER B, CABELLO MA, FELIU JE. Chlorpropamide raises fructose 2,6-bisphosphate concentration and inhibits gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. Diabetes 1986; 35:89-96.
28. EXTON JH, MALLETTE LE, JEFFERSON LS, WONG EHA, FRIEDMAN N. Hormonal control of hepatic gluconeogenesis. Rec Prog Horm Res 1970; 26: 411-457.
29. CABELLO MA, MONGE L, ORTEGA JL, SAMPER B, FELIU JE. Effect of glipizide on hepatic fructose 2,6-bisphosphate concentration and glucose metabolism. Metabolism 1987 (en prensa).
30. MATSUTANI A, KAKU K, KANEKO T. Tolbutamide stimulates fructose 2,6-bisphosphate formation in perfused rat liver. Diabetes 1984; 33:495-498.
31. KAKU K, MATSUDA M, MATSUTANI A, KANEKO T. Effect of tolbutamide on fructose 6-phosphate 2-kinase and fructose 2,6-bisphosphatase in rat liver. Biochem Biophys Res Commun 1986; 139:687-692.

DISCUSIÓN

J.V. CASTELL: Tengo una pregunta inmediata a hacer. No sé si lo ha mencionado pero creo entender que este tipo de respuesta se ha obtenido con hepatocitos nomales. ¿Es así?

J.E. FELIU: Sí, y también con hepatocitos obtenidos de ratas diabéticas.

L. AGUILERA: ¿Y cómo responden los hepatocitos de ratas diabéticas? ¿mejor?, ¿peor?, ¿de forma similar?, ¿es reproducible?

J.E. FELIU: Es reproducible en tanto no exista acetosis. En hepatocitos obtenidos de ratas diabéticas sin cetosis, existe un aumento de la concentración de fructosa 2,6-bifosfato patente y reproducible por la acción de las sulfonilureas. Lógicamente los resultados aquí presentados se refieren a estudios llevados a cabo con hepatocitos aislados mantenidos en suspensión, pero ¿qué ocurre en hepatocitos cultivados cuando se exponen a las sulfonilureas durante varios días?

Lo que hemos visto en células aisladas, puede ocurrir también en el animal con diabetes inducida con estreptotocina y en pacientes tratados con sulfonilureas.

J. BIGORRA: Me ha parecido entender que la teoría de los receptores estaba en descrédito; sin embargo, hay también datos que la apoyan. Mi pregunta sería si ambas teorías son combinables o mejor dicho si vislumbra usted la posibilidad de que sean combinables.

J.E. FELIU: Exactamente. Ese es un punto muy interesante. Se sabe que las sulfonilureas no aumentan la insulinogénesis, según se ha demostrado en animales tratados con estos fármacos, y en cultivos de células betapancreáticas. Es decir, la cantidad de insulina que sintetiza el páncreas de un animal no aumenta al tratarlo durante semanas con sulfonilureas, sino que la insulinogénesis incluso puede disminuir. En los estudios encaminados a evaluar la influencia de las sulfonilureas sobre el número de receptores de insulina en los monocitos circulantes de pacientes tratados con estos fármacos, es importante tener en cuenta la insulinemia previa al tratamiento, que en general está normal o elevada en el paciente con diabetes tipo II, que suele presentar resistencia a la insulina. Así, en el caso de existir hiperinsulinemia habrá una disminución del número de receptores de insulina en los tejidos diana por un fenómeno de *down regulation*. Por tanto, tras un tratamiento crónico con sulfonilureas que provocara una disminución de la insulinogénesis y de la insulinemia, sería pues de esperar un aumento del número de receptores en las células de los tejidos periféricos o un fenómeno de *up regulation*. Además, hemos de considerar el hecho demostrado de que el tratamiento con sulfonilureas disminuye la resistencia a la insulina del hígado y tejidos periféricos por un mecanismo situado a nivel postreceptor, es decir, modificando de alguna forma el metabolismo celular, con lo que los requerimientos de insulina disminuyen. De este modo se provocaría también un descenso de la insulinemia, lo que en consecuencia aumentaría el número de receptores de insulina en los tejidos diana.

J. GONZÁLEZ DE DIOS: Es curioso observar cómo en pocos años se ha pasado de atribuir todos los efectos al funcionalismo de la célula beta, después se centraron en el papel de los receptores periféricos y actualmente se habla de los efectos a nivel hepático. Recuerdo que hace algún tiempo se hablaba de la diabetes asociada a los distintos tipos de acantosis *nigricans* de una forma bastante esquematizada en cuanto al nivel etiológico de la patología, ya fuera prerreceptor, receptor o postreceptor. Quisiera preguntar al Dr. Feliu qué queda hoy día de estas teorías.

J.E. FELIU: Como pasa en todas las ramas de la ciencia, y el estudio de la diabetes no es una excepción, existen corrientes de opinión que van modificándose en función de los datos experimentales, es decir, cualquier descubrimiento nuevo pretende justificar todo lo anterior.

La causa de la diabetes que aparece asociada a la acantosis *nigricans* tipo A o tipo B es todavía motivo de estudio. Hay datos que apoyan la posibilidad de que en estos síndromes complejos exista una disminución del número de receptores. En otros casos lo que disminuye es la afinidad del receptor, y en otros no se afecta ninguno de ambos aspectos; entonces lo que se postula es que la lesión está en la generación de la señal por el receptor. Se sabe que el receptor tiene una capacidad autofosforilante, y parece ser en que algunos casos de diabetes por acantosis *nigricans* tipo B, ni el número ni la afinidad de los receptores ha cambiado, lo que ocurre es que el receptor ha perdido la capacidad autofosforilante. Si ésta es la causa de la diabetes o de la falta de respuesta a la insulina, es algo que está todavía en estudio. Además, y esto es muy reciente, en los últimos meses Shaltiel, en EE.UU., y José M.ª Mato en España han descrito un probable oligosacárido que se genera por tratamiento de células con insulina y que es capaz de simular las acciones de la misma. Este oligosacárido podría ser, y esto es sólo hipotético, ese segundo mensajero de la insulina cuya búsqueda ha ocupado a un gran número de investigadores durante muchos años. Entonces puede lógicamente haber diabetes por falta de generación del segundo mensajero. Este sigue siendo un tema abierto a la investigación.