

03068
119



Universidad Nacional Autónoma de México

Colegio de Ciencias y Humanidades
Unidad Académica de los Ciclos Profesional y de Posgrado
Instituto de Investigaciones Biomédicas

ESTUDIO DE ALGUNOS ASPECTOS DE LA HOMEOSTASIS DE
LA GLUCOSA EN LA RATA FETAL: CAMBIOS EN LA RETENCION
DE GLUCOSA Y EN EL CONTENIDO DE GLUCOSA Y GLUCOGENO EN
DISTINTOS ORGANOS. EFECTOS DE LA INSULINA Y LA ADRENALINA.

T E S I S

Que para optar al grado de:
MAESTRA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS
p r e s e n t a

Verónica Guarner Lans

México, D. F.

TESIS CON
FADA. PL. ORIGEN

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PREFACIO

En 1922, al terminar los créditos de la carrera de biología, no tenía yo una idea muy clara de a qué rama de la biología quería dedicarme. Mis intereses se centraban principalmente en aquellas ramas que trataban sobre la unidad de la vida y no tanto sobre la diversidad o la distribución y abundancia de los organismos; sin embargo, no estaba muy segura si lo que quería hacer era genética, bioquímica, inmunología, biología celular, embriología o fisiología. Fui a hablar con varios jefes de laboratorio de las distintas áreas que me interesaban, y finalmente decidí ingresar al laboratorio del Dr. Ramón Alvarez Buylia, pues desde la primera entrevista, él me comentó que comprendía muy bien mi falta de decisión, pues en mi formación siempre se me había hablado de las distintas áreas como capítulos separados, pero que yo debía comprender, y que él me ayudaría para que lo lograra, que todos estos distintos capítulos de la biología se encontraban integrados en el organismo vivo y que al escoger cualquier problema experimental y estudiarlo, yo debía tratar de integrar todos estos aspectos que sentía hasta entonces como independientes.

Escogí para mi tesis de licenciatura un problema más o menos concreto de la homeostasis de la glucosa en los organismos adultos, que consistía en estudiar los efectos de la estimulación de una zona reflexogénica insulino-sensible, localizada en la arteria pancreático-duodenal, sobre la retención de glucosa por el encéfalo, y en aproximadamente un año obtuve el grado de Biólogo.

Al terminar mi tesis de licenciatura, el Dr. Alvarez-Buylia me comentó que quería que yo escogiera un nuevo tema de trabajo más amplio que me permitiera obtener a la larga tanto un título de maestría como el de doctorado. De entre los muchos temas que me propuso, escogí el de la ontogenia de la homeostasis de la glucosa e ingresé a la Maestría en Ciencias Fisiológicas.

Como el tema que yo había escogido era muy amplio, decidimos para empezar, limitar el estudio solamente al período fetal. Al comenzar a trabajar sobre mi nuevo tema de trabajo, me di cuenta de que existían muy pocos reportes en los que se hubiera seguido sistemáticamente los cambios que ocurren durante el período fetal en la retención de glucosa y en el contenido de este carbohidrato en los distintos órganos fetales. Los pocos trabajos que se habían realizado, habían sido en animales grandes como el borrego y el mono con los que nosotros no podíamos trabajar, y el hecho de que estas especies fueran mucho más precoces que las ratas que era el animal experimental que nosotros habíamos escogido, hacía que fuera muy difícil extrapolar los resultados de estos trabajos a las ratas. Por ello, decidimos estudiar estos dos aspectos del desarrollo fetal antes de entrar a estudiar los mecanismos que los regulan.

Una vez concluida esta parte del trabajo, decidimos iniciar el estudio de los mecanismos que regulan la homeostasis de la glucosa durante el periodo fetal, probando los efectos de la insulina y la adrenalina, dos de las hormonas que intervienen de manera más importante en la homeostasis de la glucosa en los organismos adultos, para conocer sus efectos sobre la retención de glucosa durante el periodo fetal de la rata y sobre el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales y determinar desde que momento estas hormonas comienzan a actuar.

Los resultados de estas dos primeras partes del estudio de la homeostasis de la glucosa, constituyen el tema de esta tesis de maestría. Es importante mencionar aquí que la realización de esta tesis no hubiera sido posible sin la asesoría y constante discusión con el Dr. Alvarez-Buylla, a quien agradezco muy sinceramente todo su apoyo. Además quiero agradecer a los revisores y sinodales: Mtra. Ana Luisa Guzmán, Dr. Juan Mandoki, Dr. Horacio Merchant, Dr. Carlos Valverde y Dr. Francisco Alonso de Florida la cuidadosa revisión de esta tesis, sus comentarios y sus críticas. Doy las gracias también a todos mis profesores de la maestría, a mis compañeros de estudio y de trabajo por su colaboración en cada una de las etapas de elaboración de este trabajo. Finalmente agradezco a las autoridades y personal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en cuyas instalaciones se realizó este proyecto.

RESUMEN

Se estudiaron algunos aspectos de la ontogenia de los mecanismos homeostáticos de la glucemia, que es un factor importante en la respiración fetal. Se analizó la retención de glucosa en fetos de rata de 15, 17, 19 y 21 días de gestación, seccionando los vasos del cordón umbilical y midiendo la diferencia de la concentración de glucosa entre la sangre procedente de la placenta y del feto. La retención fetal de glucosa es baja los días 15, 17 y 19 y el feto deja de retener glucosa e incluso la libera el día 21, por lo que es probable que existan en los fetos otros sustratos oxidables importantes además de la glucosa y que las vías glucogenolíticas y gluconeogénicas se encuentren activas al final de la gestación. Se determinó el contenido de glucosa y glucógeno en distintos órganos fetales. Se encontró que la glucosa se incrementa en la sangre, el hígado y el músculo esquelético hacia el final de la gestación y que el glucógeno aumenta en el hígado, el corazón y el músculo esquelético. Se observó que en el día 19 de la gestación la concentración de glucosa en riñón y de glucógeno en cerebro disminuye. Por ello, en la primera mitad de la vida fetal cada órgano depende de sus propias reservas de glucógeno hasta el día 17 en que el hígado empieza a funcionar como almacén general de glucógeno. Entre estas dos formas de organización funcional, existe un período de crisis que se refleja en una disminución en el contenido de glucosa y glucógeno en algunos órganos como el riñón y el cerebro. El día 21 de la gestación las reservas de glucógeno hepático son mayores que las del hígado adulto. La insulina administrada a los fetos causa: A) Aumentos progresivamente mayores en la concentración de glucógeno hepático a partir del día 17 de la gestación. B) Aumento en la concentración de glucógeno en cerebro y placenta en el día 19 y ningún cambio o pequeñas disminuciones en la concentración de glucógeno en estos órganos en el día 21, en el que el hígado consume la mayor parte de la glucosa, incorporándola a sus reservas de glucógeno. La adrenalina provoca: A) Aumento en la concentración de glucógeno en hígado, corazón y cerebro el día 15 de la gestación, que se acompañan con una disminución en la concentración de glucosa en la sangre venosa y un aumento en la retención de glucosa por los fetos. Esta respuesta desaparece en los siguientes días del desarrollo. B) Disminución en el contenido de glucógeno hepático en el día 21 de la gestación. Estos resultados indican que al principio del período fetal, los mecanismos homeostáticos de la glucemia son distintos a los que intervienen en este proceso en los animales adultos, pues la insulina no provoca cambios en las reservas de glucógeno en los distintos órganos y los efectos de la adrenalina son diferentes a los que ejerce en el adulto, apareciendo sólo los efectos vasculares. Estos mecanismos evolucionan y hacia el final de la gestación, se establecen en los fetos mecanismos homeostáticos similares a los que mantienen los niveles de glucosa constantes en los adultos. La insulina incrementa el glucógeno hepático y la adrenalina lo disminuye.

INDICE

I INTRODUCCION.....	2
II HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN LOS ORGANISMOS ADULTOS.....	3
A Vias neurohumorales aferentes en la regulaci3n de la glucemia.....	4
B Vias neurohumorales eferentes en la regulaci3n de la glucemia.....	5
C Control central de los niveles de glucosa en el medio interno.....	8
III HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN LA RATA FETAL.....	9
A Antecedentes y planteamiento del problema experimental	9
B Retenci3n de glucosa en la rata fetal.....	11
Introducci3n.....	11
M3todos.....	14
Resultados y Discusi3n.....	16
C Cambios en la concentraci3n de glucosa y gluc3geno en los distintos 3rganos de la rata fetal.....	18
Introducci3n.....	18
M3todos.....	20
Resultados y Discusi3n.....	21
D Papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa en la rata fetal.....	29
Introducci3n.....	29
M3todos.....	33
Resultados y Discusi3n.....	35
E Papel de la adrenalina en la homeostasis de la glucosa en la rata fetal.....	41
Introducci3n.....	41
M3todos.....	45
Resultados y Discusi3n.....	47
F Discusi3n general y conclusiones.....	52
REFERENCIAS.....	61
APENDICE I.....	69

I INTRODUCCION

Todas las células requieren energía para realizar sus funciones. Esta energía la obtienen mediante el proceso de respiración celular, que consiste en oxidar sustancias complejas, almacenando la energía que guardan sus enlaces en forma de ATP. La glucosa es el compuesto que se emplea más frecuentemente como sustrato inicial de las reacciones respiratorias, generadoras de la energía celular.

En los organismos pluricelulares, las células toman la glucosa de su medio interno. Por ello, en estos organismos se han desarrollado mecanismos complejos que les permiten mantener dentro de ciertos límites las concentraciones de glucosa extra e intracelular. Durante el desarrollo embrionario, los sistemas reguladores que mantienen constantes los niveles de glucosa cambian y evolucionan, al igual que lo hacen las características morfológicas de los organismos (Jost y Picon, 1970).

Es importante conocer la ontogenia de los mecanismos reguladores de la homeostasis de la glucosa. Como su desarrollo ha sido poco estudiado y sus anomalías son la causa de alteraciones metabólicas como las glucogenosis y las hipoglucemias neonatales (Shelley y Neligan, 1966), es el propósito del presente trabajo estudiar algunos aspectos de la homeostasis de la glucosa durante el periodo fetal de la rata.

II HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN LOS ORGANISMOS ADULTOS

Como todos los componentes del medio interno, la cantidad de glucosa en la sangre está sujeta a sistemas de control que regulan la adquisición de este carbohidrato y su utilización. Los alimentos ingeridos son la fuente más importante para obtener glucosa, aunque también existen depósitos en el cuerpo de los cuales se puede formar y extraer este carbohidrato. Estos depósitos se encuentran constituidos por el glucógeno hepático y muscular, por las proteínas y las grasas (Langley, 1969).

Las vías más importantes de utilización de este carbohidrato son:

- La producción de energía mediante los procesos de respiración anaerobia y aerobia en las células,
- las vías de síntesis de glucolípidos y glucoproteínas,
- la conversión a glucógeno hepático y muscular y
- la conversión a grasa y la excreción por orina.

Normalmente ni se excreta glucosa, ni se deposita como grasa. Sólo cuando la admisión de alimentos es mayor que los requerimientos energéticos se deposita grasa y sólo cuando la concentración de glucosa sanguínea aumenta considerablemente, es excretada por la orina.

Además de los mecanismos homeostáticos generales que regulan la adquisición de glucosa y su utilización descritos en los párrafos anteriores, existen mecanismos nerviosos y humorales más finos constituidos por vías aferentes, vías eefectoras y sistemas integradores que regulan constantemente los niveles sanguíneos de glucosa para ajustarlos a las variaciones en el consumo de este

carbohidrato por los distintos tejidos dependiendo de su actividad en cada momento.

AVías neurohumorales aferentes en la regulación de la glucemia.

Se ha reportado la existencia de receptores glucosensibles localizados en el sistema nervioso central, particularmente en el área hipotalámica, que actúan como parte de la vía aferente encargada de la regulación de la glucemia (Kotlyar, 1971). Algunos de estos receptores actúan modificando la conducta de alimentación de los organismos y por lo tanto la ingestión de glucosa, mientras que otros modifican la glucemia sanguínea al actuar sobre las reservas de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético.

También se ha descrito la existencia de receptores glucorreguladores en el sistema nervioso central, sensibles a la insulina, que al ser estimulados producen hipoglucemia sistémica, al modificar directamente el metabolismo de glucosa por el hígado haciendo que éste retenga una mayor cantidad de glucosa (Szabo y Szabo, 1972, 1975a y 1975b).

Se ha observado también que algunos receptores periféricos como los quimiorreceptores del seno carotídeo y del glomus aórtico son sensibles a los cambios en la concentración de glucosa y que su estimulación mediante la inyección de cianuro provoca hiperglucemia en la vena suprahepática (Alvarez-Builla, 1981).

Alvarez-Buylla y colaboradores (1961), Alvarez-Buylla y Bencosme (1981) y Guarnier (1933) encontraron que algunas fibras abdominales del nervio vago constituyen la via aferente de un reflejo hipoglucemiante iniciado por la insulina y que la estimulación eléctrica del cabo central del nervio vago produce hiperglucemia arterial. Se ha estudiado también el papel de otros nervios aferentes sobre la regulación de la glucemia. Se ha descrito que la estimulación del cabo central de los nervios ciático, crural y vago incrementa la concentración de glucosa sanguínea (Griffith, 1923).

Vías neurohormonales eferentes en la regulación de la glucemia .

Se ha descrito el papel de por lo menos cinco hormonas capaces de modificar la concentración de glucosa en la sangre. La insulina, secretada por las células B del páncreas en respuesta a la hiperglucemia, provoca una disminución en la concentración de glucosa en la sangre periférica. Se ha encontrado que la acción de la insulina se debe principalmente a un aumento en el transporte de glucosa a nivel de la membrana celular, pues se ha observado este efecto en los adipocitos y del tejido muscular. Aunque se conoce que el hígado atrapa la mayor parte de la insulina y que esta hormona aumenta la captación de glucosa por los hepatocitos, el mecanismo de acción de la insulina sobre el hígado no se conoce, ya que la penetración de la glucosa en los hepatocitos no se encuentra limitada por la permeabilidad de la membrana a esta molécula (Hers, 1976; Mayes,

1976; Goodman, 1980).

La adrenalina, secretada por la médula suprarrenal, provoca un incremento en la movilización de la glucosa que se encuentra almacenada en forma de glucógeno hepático y muscular, causando un aumento en la concentración de la glucosa sanguínea (Hers, 1976; Mayes, 1976; Goodman, 1980).

Los glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal, facilitan la gluconeogénesis a partir de las proteínas y ácidos grasos, elevando los niveles de glucosa en la sangre. Además los glucocorticoides inhiben la utilización de glucosa por los tejidos extrahepáticos (Hers, 1976; Mayes, 1976; Goodman, 1980).

El glucagón producido por las células A de los islotes de Langerhans del páncreas y secretado en respuesta a la hipoglucemia, estimula la conversión de glucógeno hepático a glucosa y facilita su secreción al torrente sanguíneo (Hers, 1976; Mayes, 1976; Goodman, 1980).

Se ha encontrado que las hormonas tiroideas también afectan la concentración de glucosa en la sangre ejerciendo una acción diabética (Mayes, 1976; Goodman, 1980).

Existen numerosos péptidos secretados por el sistema nervioso que intervienen en la glucorregulación (Frohman, 1963). Entre ellos se pueden mencionar las hormonas adenohipofisarias que antagonizan los efectos de la insulina (Houssa y Biassoli, 1931; Huggins y Ottaway, 1960). Se ha descrito que la hormona del crecimiento, secretada por la hipófisis, disminuye el consumo de glucosa en algunos tejidos como el músculo. Es posible que este efecto sea indirecto y se deba a la movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo, los cuales, por sí mismos, inhiben la

utilización de glucosa (Mayes, 1976; Goodman, 1980). Aunque la hormona adenocorticotrófica, que también es secretada por la hipófisis, pudiera ejercer un efecto indirecto en la utilización de glucosa, ya que refuerza la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, su efecto principal en la homeostasis de la glucosa, se debe a la estimulación de la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal. Se ha descrito también la participación de otro neuropéptido que facilita la absorción de glucosa por las neuronas, ya que la insulina no atraviesa la barrera hematoencefálica (Alvarez-Buylla, 1983).

Además del control humoral que ejercen las hormonas sobre la homeostasis de la glucosa, el sistema nervioso juega un papel importante inervando las glándulas encargadas de producir estas hormonas y modificando su secreción (Frohman y Bernardis, 1971; Martin y cols., 1973; Woods y Porte, 1974; Porte y cols., 1975; Unger y cols., 1978; Brower y cols., 1982). Se ha descrito, por ejemplo, que la estimulación de las fibras parasimpáticas que inervan al páncreas incrementa la secreción de insulina, en tanto que, la estimulación de las fibras simpáticas la disminuye y que la respuesta es la opuesta para la secreción de glucagón (Woods y Porte, 1974).

El sistema nervioso también actúa directamente sobre el almacén de glucógeno en el hígado a través de la inervación que recibe de los nervios espláncnicos (Edwards, 1971, 1972).

C) Control central de los niveles de glucosa en el medio interno.

La primera evidencia de que el nivel de glucosa sanguínea se encuentra regulado por el sistema nervioso central la obtuvo Claude Bernard (1849). Encontró que la punción del piso del cuarto ventrículo produce glucosuria e interpretó esta manifestación como una consecuencia del aumento en la concentración de glucosa sanguínea. Concluyó que existe un centro en esta región que regula los niveles de glucosa en sangre y que la movilización de glucosa que observaba en sus experimentos se debía a la estimulación de este centro.

Además de los cambios en la glucosa sanguínea que se han observado mediante lesiones en el puente, numerosos investigadores han descrito cambios en la glucemia producidos por lesiones o estimulación del hipotálamo (Frohman y Bernardis, 1971).

Otra evidencia de que los niveles de glucosa se encuentran regulados por el sistema nervioso, es que se ha demostrado que se pueden establecer reflejos condicionados hipoglucemiantes al asociar en el tiempo el sonido de un timbre o el olor a menta con las inyecciones de insulina (Alvarez-Buylla y Carrasco-Zanini, 1960; Alvarez-Buylla, 1971; Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1975; Woods, 1972).

III HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN LA RATA FETAL

A) Antecedentes y planteamiento del problema experimental.

Existen en la literatura numerosos artículos en los que se describe la evolución ontogenética tanto macroscópica como microscópica de prácticamente todas las estructuras anatómicas que constituyen al organismo en formación. También se ha descrito el papel de numerosas sustancias y hormonas que inducen la diferenciación y la aparición de nuevas propiedades fisiológicas en los tejidos (Jost y Picon, 1970); no obstante, la evolución ontogenética de los sistemas funcionales responsables de mantener la vida celular desde que el organismo consta de una sola célula hasta que lo constituyen millares de ellas, se desconocen.

No existen trabajos donde se describa ni siquiera la ontogenia de los sistemas funcionales que son imprescindibles para mantener la vida, como lo es la homeostasis de la glucosa, la cual hace posible que llegue a todas las células este carbohidrato que es el sustrato inicial de las reacciones respiratorias que proporcionan la energía indispensable para mantener la vida. Por ello, en este trabajo, se inicia el estudio de la ontogenia de la homeostasis de la glucosa en la rata.

Para estudiar la evolución ontogenética de los mecanismos de la homeostasis de la glucosa, es necesario conocer las variaciones que ocurren en la retención de glucosa por los

organismos y en el contenido de este carbohidrato en los distintos tejidos durante el periodo embrionario y fetal. Existen pocos trabajos al respecto en los mamíferos y los que existen generalmente no siguen la secuencia de los cambios que ocurren durante toda una fase del desarrollo.

Además, la existencia en los mamíferos, tanto de especies altriciales en las que los individuos nacen muy inmaduros y son incapaces de moverse y alimentarse por ellos mismos, como de especies precoces en las que los organismos al nacer se mueven libremente y se alimentan por ellos mismos, hace que sea muy difícil extrapolar los resultados obtenidos en una especie a otra.

Los pocos trabajos que se han reportado siguiendo sistemáticamente las variaciones en la retención de glucosa y en el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales, se han realizado en especies grandes y relativamente precoces como el borrego y el mono y no existen trabajos de esta índole en animales pequeños y altriciales como la rata, que son más accesibles para el trabajo de laboratorio.

Por esta razón, en las dos primeras secciones de este trabajo se analizarán las variaciones en la retención de glucosa a diferentes tiempos de la vida fetal de la rata y los cambios en el contenido de glucosa y glucógeno en distintos órganos fetales de esta especie. Posteriormente se analizarán los efectos de la insulina y de la adrenalina, dos de las hormonas más importantes

que intervienen en la homeostasis de la glucosa en los organismos adultos, como un comienzo al estudio de la ontogenia de los mecanismos que regulan la homeostasis de la glucosa en la rata fetal.

B) Retención de glucosa en la rata fetal.

Introducción

Brinster (1967, 1968) demostró que existe un incremento en el metabolismo de glucosa del óvulo en el momento de la fecundación y que durante las etapas que preceden a la implantación, el consumo de este carbohidrato aumenta hasta 100 veces. Encontró que los embriones de dos células de algunas especies como el ratón necesitan ácido pirúvico y ácido láctico además de glucosa para desarrollarse. Este requerimiento no se presenta en otras especies como el conejo. Sin embargo, observó que los embriones de ocho células, tanto de los conejos como de los ratones, se desarrollan hasta formar un blastocisto cuando se les hace crecer en un medio de cultivo que contiene glucosa como única fuente de energía. El mismo autor describió que las reservas de glucógeno que existen al comienzo del desarrollo no son degradadas antes de la formación del blastocisto y que estas reservas desaparecen totalmente en el momento de la implantación.

Los datos acerca del metabolismo energético desde el momento de la implantación hasta la etapa de formación de las primeras somitas son escasos, aunque se cree que el embrión obtiene sus nutrientes del líquido que llena el iecitocelo y de las células uterinas que se degradan para formar la decidua (Tanimura

y Shepard, 1970).

En el trabajo de Tanimura y Shepard (1970), se muestra que a partir de la etapa de formación de las primeras somitas, los embriones de rata y probablemente también los de otras especies consumen gran cantidad de glucosa, incluso más que los tejidos adultos. Este consumo va disminuyendo con el crecimiento y antes del periodo fetal alcanza los niveles de los organismos adultos. Este cambio en la utilización de glucosa coincide temporalmente con una disminución progresiva en la producción de ácido láctico en condiciones aerobias (Tanimura y Shepard, 1970; Neubert y cols., 1971), por lo que se ha sugerido que se debe a una transición de la respiración anaerobia a la aerobia. Sin embargo, los estudios de Spielman y Lake (1971, 1973) no confirman esta posibilidad al observar que el consumo de oxígeno se mantiene constante durante este periodo. Kohler y Peters (1970) proponen que efectivamente, al comienzo de esta etapa, la glucosa se degrada por la vía anaeróbica, pues las enzimas de la cadena respiratoria no están activas y atribuyen el alto consumo de oxígeno a los procesos sintéticos.

Se ha descrito que en los fetos de los mamíferos tanto altriciales como precoces, la glucosa llega por la circulación umbilical y se obtiene por glucogenólisis o por gluconeogénesis. Este carbohidrato se emplea para obtener la energía que es imprescindible para la vida celular mediante el proceso de respiración celular, se utiliza en la síntesis y el crecimiento y es almacenada en forma de glucógeno por los distintos órganos fetales (Battaglia y Meschia, 1978). (FIGURA 1).

GLUCOSA EN LA
CIRCULACION UMBILICAL

GLUCONEOGENESIS FETAL(?)

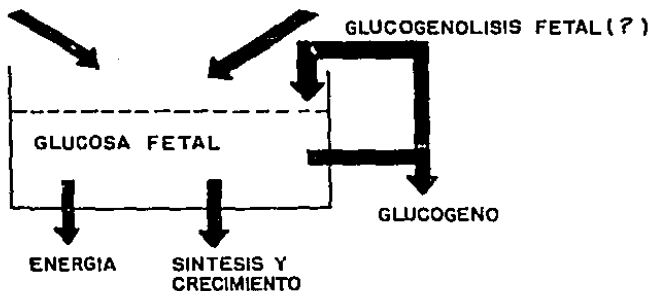


FIGURA 1 Representación esquemática de las fuentes principales de glucosa para el feto y de las vías principales de utilización de este carbohidrato (figura modificada de Battaglia y Meschia, 1978).

Se han descrito a grandes rasgos las vías de abastecimiento y utilización de glucosa por los fetos, pero aún se desconocen la tasa de utilización y la fracción de este carbohidrato que proviene de la circulación umbilical. No se sabe con certeza si las vías glucogenolíticas y gluconeogénicas se encuentran activas en el feto y se desconoce el porcentaje de glucosa que entra a cada una de las vías de degradación o almacenamiento (Battaglia y Meschia, 1978). Aunque numerosos autores han sugerido que la glucosa exógena es uno de los sustratos más importantes del metabolismo oxidativo fetal, pues el coeficiente respiratorio de los fetos y de algunos mamíferos grandes y de la rata recién nacida es muy próximo a la unidad, la información que así se obtiene acerca del tipo de sustrato que consumen los fetos es poco confiable, pues la alta tasa de crecimiento provoca

discrepancias grandes entre el suministro y la excreción de los sustratos (Battaglia y Meschia, 1978). En esta primera parte del trabajo se determinó la retención de glucosa umbilical por los fetos de rata de diferentes edades.

Métodos

Para medir la cantidad total de glucosa que retienen los fetos en las distintas edades se utilizaron fetos de rata Sprague-Dawley de los días 15, 17, 19 y 21 de la gestación. En la rata el embarazo dura 22 días. El embrión se implanta en la pared de las trompas uterinas entre los días 9 y 10 de la gestación. El período embrionario dura del día 10 al 14 y se considera como período fetal al intervalo del día 14 al 22. La edad de los fetos utilizados se determinó por el método de Jost y Picon (1970) con una aproximación de 12 horas. Se dejó a las hembras aparearse con el macho por una noche (día 0 de la gestación). Se llevó un control del peso de la madre, se palpó su abdomen al día 14 y se separó a las ratas embarazadas.

Las ratas embarazadas se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de 3 mg/100 g de peso corporal de pentobarbital sódico (Anestesal, Smith Kline). Se hizo una incisión en la línea media, dejando expuestos los cuernos uterinos. Los fetos se exteriorizaron uno por uno dejando la placenta en su sitio. Se colectó sangre arterial proveniente de la placenta y venosa proveniente del feto de los vasos del cordón umbilical. Para ello se ligaron estos vasos en su porción media, se cortó el cordón umbilical a uno y otro lado del nudo y se colectó la

sangre en tubos capilares heparinizados cuyas puntas terminaban en bisel. La circulación se bloqueó para impedir que la sangre arterial y venosa se mezclaran. Se comprobó que no se producían alteraciones en la glucemia fetal al ligar el cordón umbilical, tomando muestras controles en fetos donde no se ligaron estos vasos. La retención de glucosa se determinó mediante la diferencia arterio-venosa de la concentración de glucosa. Al final de cada experimento se tomó una muestra de sangre arterial materna, pues se sabe que las hiperglucemias y las hipoglucemias maternas alteran la concentración de glucosa en la sangre fetal (Gilbert y Bourbon, 1980).

La concentración de glucosa en las muestras se midió por el método de la enzima glucosa oxidasa con ayuda de un analizador de glucosa Bekmann Analyzer II. La reacción química que se emplea en este método es la siguiente:



El analizador de glucosa mide el consumo de oxígeno mediante un electrodo sensible a este gas y transforma la lectura a mg de glucosa/dl de la muestra.

Se hizo un análisis de varianza para determinar si los cambios en el contenido de glucosa en la sangre durante el período fetal eran significativos y se utilizó la prueba de "t" de Student-Fisher para analizar las diferencias en la concentración de glucosa entre la sangre arterial y la venosa en cada uno de los días estudiados.

Resultados y Discusión

Se encontró un aumento progresivo en la concentración de glucosa en la sangre arterial proveniente de la placenta y en la sangre venosa proveniente del feto, conforme avanza el desarrollo (FIGURA 2 y APENDICE I, TABLA I). No obstante, se ha reportado que en otras especies como el borrego y el mono, la concentración de glucosa en la sangre fetal no varía con la edad gestacional (Shelley, 1960). La concentración de glucosa en la sangre materna se mantuvo constante y fue siempre mayor que en la sangre fetal (FIGURA 2).

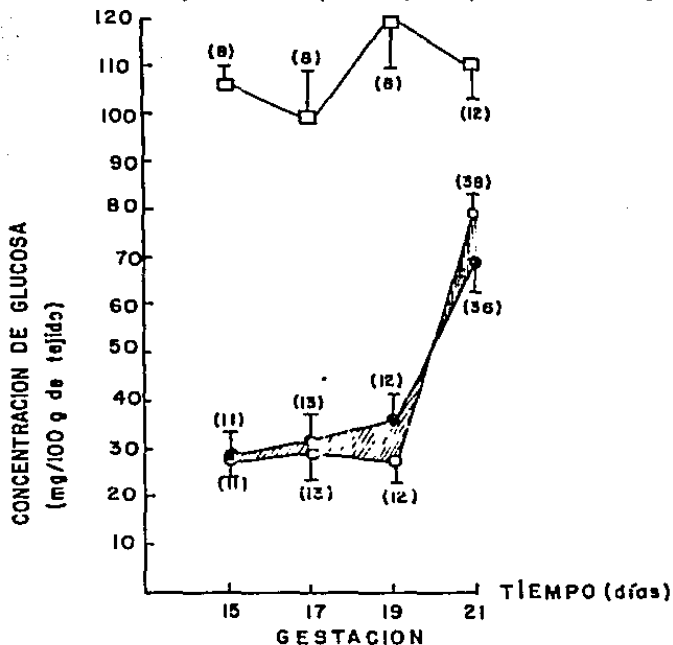


FIGURA 2 Cambios en la concentración de glucosa en sangre fetal arterial (●-●) y venosa (○-○) y en la sangre arterial materna (□-□). Variaciones en la retención de glucosa por los fetos (área sombreada). $\bar{X} \pm e.s.$ (n).

Se ha descrito que la glucosa llega a la sangre fetal por difusión facilitada a través de la placenta y que su concentración depende de la gluemia materna (Gilbert y Bourbon, 1980). El aumento en la concentración de glucosa en la sangre fetal conforme avanza el desarrollo, plantea la existencia de algún mecanismo capaz de regular dicho proceso de difusión facilitada, un aumento en el número de transportadores de glucosa en la placenta, o bien, la participación activa de las vías glucogenolíticas y gluconeogénicas proporcionando glucosa al torrente sanguíneo en los fetos hacia el final de la gestación. El mecanismo regulador del proceso de difusión facilitada en los fetos podría estar relacionado con las modificaciones en el metabolismo placentario descritas en algunas especies y que permiten a este órgano consumir otros sustratos como el lactato de manera que llegue al feto una mayor concentración de glucosa (Shambaugh y cols., 1977; Ramsay y cols., 1984).

La participación de las vías gluconeogénicas y glucogenolíticas durante la vida fetal no se ha podido comprobar. Se ha descrito que las enzimas de las vías gluconeogénicas no se encuentran activas en los fetos (Yeung y Oliver, 1967), pero que su actividad se puede inducir por el estrés y por algunas hormonas como la adrenalina el glucagón y la tiroxina (Greengard y Dewey, 1967; Greengard, 1968). Aunque Dawkins (1966) reportó una conversión activa de glucosa a glucógeno y viceversa en cultivos de hepatocitos fetales de rata, otros autores no han encontrado fosforilasa activa en el hígado al final de la gestación, por lo que afirman que este órgano es incapaz de liberar glucosa a la circulación (Schwartz y Rall, 1973; Devos y Hers, 1974).

La diferencia arterio-venosa en la concentración de glucosa fue pequeña de los días 15 al 19 de la gestación y se invirtió el día 21 (FIGURA 2). Esto indica un consumo bajo de glucosa durante este periodo, o bien, su enmascaramiento por la liberación de glucosa intracelular por procesos de glucogenólisis o gluconeogénesis fetales. Estos resultados y los de otros estudios en los que se muestra una razón menor que uno entre el consumo de glucosa y el de oxígeno en fetos de borregos, vacas y caballos, indican la oxidación de otros sustratos además de la glucosa en el metabolismo fetal (Tsoulos y cols., 1971; Battaglia y Meschia, 1978).

Entre los sustratos que podrían intervenir de manera importante en el metabolismo fetal se encuentra el lactato (Burd y cols., 1975; Char y Creasy, 1976a), la fructuosa (Dawkins, 1966; Shelley, 1960), el acetato (Char y Creasy, 1976b), el piruvato (Char y Creasy, 1976a), y algunos aminoácidos como el glutamato y la alanina (Girard y cols., 1972).

C) Cambios en la concentración de glucosa y glucógeno en los distintos órganos de la rata fetal.

Introducción

Desde hace más de un siglo, Claude Bernard (1859) identificó glucógeno en los diferentes tejidos fetales y describió cualitativamente los cambios en su contenido durante la gestación. Existen algunos trabajos cuantitativos más recientes en los que se describen las variaciones en las concentraciones de

glucosa y glucógeno en los distintos órganos de los fetos de mamíferos grandes y relativamente precoces como el borrego y el mono (Shelley, 1960). En ellos se encontró que la concentración de glucosa y glucógeno en el hígado se incrementa al final de la gestación. La concentración de carbohidratos en el pulmón se incrementa hacia la mitad de la gestación y disminuye antes del nacimiento. En el corazón, el contenido de carbohidratos también se eleva hacia la mitad de la gestación y desciende hacia el final, en contraste con el músculo esquelético en el que la concentración de carbohidratos aumenta durante el último tercio de la gestación (Shelley, 1960).

Aunque es posible que en las especies altriciales los cambios en el contenido de glucosa y glucógeno sean similares a los que ocurren en las especies precoces, es probable que su relación temporal con respecto al parto varíe, al igual que lo hacen otros eventos fisiológicos como la diferenciación sexual y el almacenamiento de colicoide en la tiroides (Jost y Picon, 1970). Es probable también que el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos dependa de la madurez que los fetos de las diferentes especies alcanzan antes del nacimiento (Shelley, 1960).

No existen hasta la fecha estudios cuantitativos acerca de las variaciones en la concentración de glucosa y glucógeno en mamíferos altriciales y pequeños como la rata (Battaglia y Meschia, 1978). En estos animales sólo se ha descrito que el hígado fetal acumula gran cantidad de glucógeno hacia el final de la gestación. Este hecho ha servido como base para un gran

número de estudios bioquímicos que mostraron que se debe a la inactividad de la fosforilasa, enzima que degrada al glucógeno, en tanto que la actividad de la sintetasa se mantiene a niveles similares a los que existen en el hígado adulto (Schwartz y Rall, 1973; Devos y Hers, 1974). Sin embargo, se ha puesto poca atención al papel de estos carbohidratos como reservas de energía y a su función en la homeostasis de la glucosa durante el periodo fetal. En esta sección del trabajo se determinaron los niveles de glucosa y glucógeno en los distintos órganos en la rata durante el periodo fetal.

Métodos

Para medir las variaciones en el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos durante el desarrollo de la rata se utilizaron ratas Sprague-Dawley adultas de tres meses de edad, ratas recién nacidas de tres días de edad y fetos de los días 15, 17, 19 y 21 de la gestación. Los animales se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de 3 mg/100g de peso corporal de pentobarbital sódico (Anestesa!, Smith Kline). Se tomaron muestras de los siguientes órganos: hígado, corazón, músculo esquelético, riñón y placenta. Se registró la relación del peso húmedo de los fetos y de su hígado. Para hacer las determinaciones de glucosa y glucógeno en la mayoría de los órganos fetales fue necesario juntar los tejidos obtenidos de varios fetos y en algunas ocasiones incluso de varias camadas.

El contenido de glucosa y glucógeno en los diferentes tejidos se cuantificó por el método de Passoneau y Lauderdale (1974). Para ello, se homogenizaron 100 mg de tejido en 2 ml de

HCl 0.03N y se colocaron en baño de María a 100 °C por 5 minutos. La mitad de la muestra así tratada se utilizó para medir la concentración de glucosa en el tejido. Con la otra mitad se hizo una dilución 1:5 en HCl 1N y se colocó en baño de María a 100 °C por tres horas para degradar las moléculas de glucógeno a glucosa. La concentración de glucosa en todas las muestras se midió por el método de la enzima glucosa oxidasa.

Se hicieron análisis de varianza para determinar si los cambios en el contenido de glucosa y glucógeno en los diferentes órganos a lo largo del periodo fetal eran significativos. Se utilizó la prueba de "t" de Student-Fisher para analizar las diferencias en el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos entre los fetos de 21 días y los recién nacidos y entre éstos y los adultos.

Resultados y Discusión

Se observó que la concentración de glucosa en sangre arterial y venosa, en hígado y en músculo esquelético aumenta durante el periodo fetal, al igual que la concentración de glucógeno en hígado, corazón y músculo esquelético. Se encontró que en el día 19 de la gestación, la concentración de glucosa en riñón y la concentración de glucógeno en cerebro disminuyen (FIGURA 3 Y APENDICE I, TABLAS I Y II).

Estos resultados parecen indicar que al comienzo del periodo fetal, cada uno de los órganos depende exclusivamente de su propio glucógeno, hasta el día 17, en el que el hígado principalmente y el músculo esquelético en menor grado, comienzan

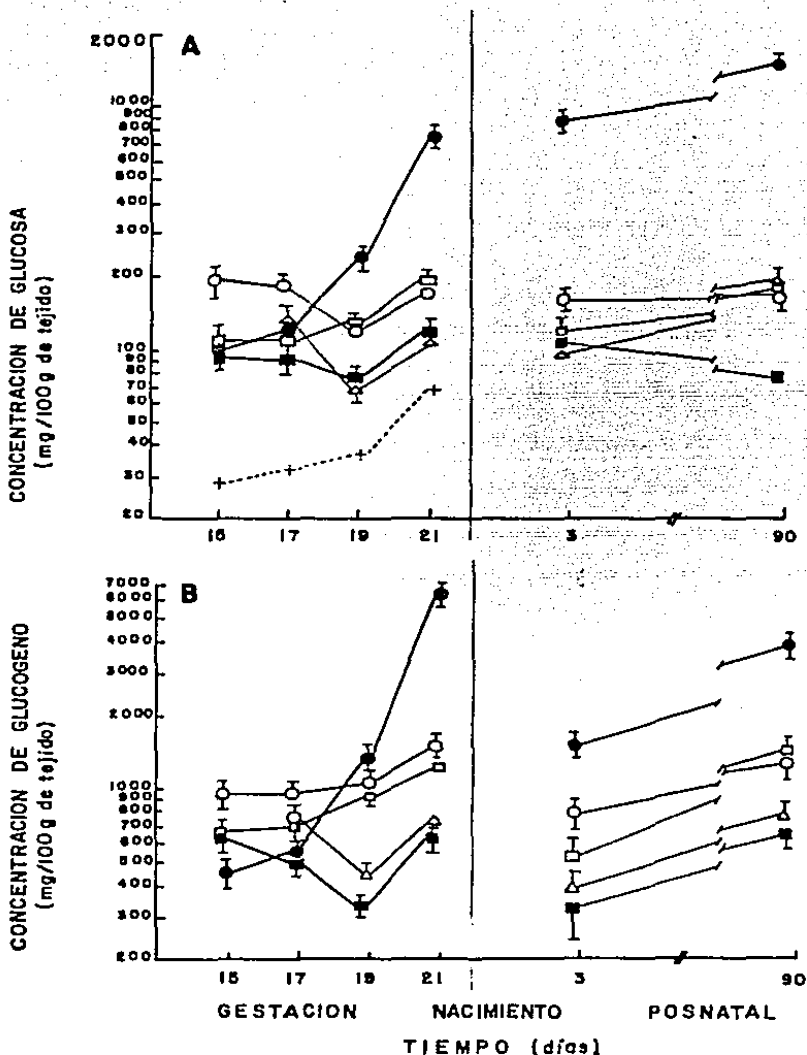


FIGURA 3 Cambios en la concentración de glucosa (A) y glucógeno (B) en el hígado (●-●), corazón (○-○), músculo esquelético (□-□), cerebro (■-■), riñón (△-△) y sangre arterial (---+) durante la gestación y la vida postnatal de la rata. $\bar{X} \pm$ e.s.. El número de determinaciones por punto es de entre 10 y 38. Nótese que la escala en el eje de las ordenadas es logarítmico.

a diferenciarse funcionalmente como almacenes generales de glucógeno. La diferenciación funcional del hígado también se aprecia al observar que el peso de glucógeno hepático con respecto al peso corporal total aumenta durante el periodo fetal, en tanto que el peso de este órgano con respecto al peso corporal disminuye (FIGURA 4).

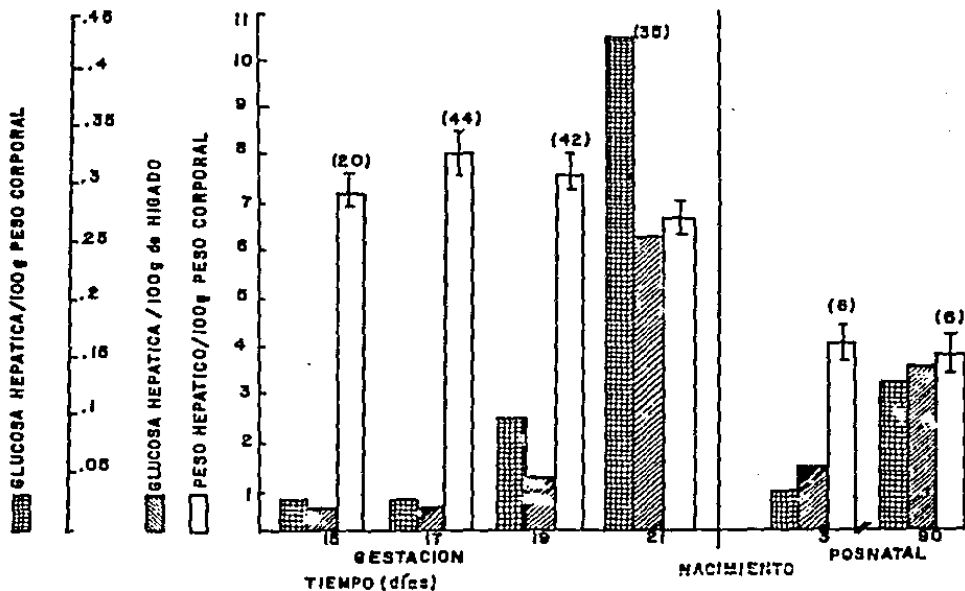


FIGURA 4 Variaciones en el porcentaje del peso hepático respecto al peso corporal y en el porcentaje del peso del glucógeno hepático con respecto al peso corporal y al peso del hígado durante el desarrollo de la rata. $X \pm e.s.$ (n).

Es posible que los hepatocitos se convierta en un almacén importante de glucógeno en el día 17 de la gestación como consecuencia del aumento en el número de células fetales, pues coincide con un aumento importante en el peso fetal en el día 17 de la gestación. El aumento en el número de células haría ineficiente la organización funcional inicial en la que cada órgano dependía de su propio glucógeno haciendo que ésta se redefiniera de manera que fuera eficiente nuevamente, al establecer un almacén general de glucosa en el hígado.

El día 21 de la gestación, los niveles de glucógeno en el hígado alcanzan el 9% del peso del órgano, lo que equivale al doble de lo que contiene el hígado adulto. Como en el hígado fetal coexisten la línea celular hematopoyética y los hepatocitos, y la primera constituye el 40% del peso del órgano y no acumula glucógeno (Dupouy y Jost, 1969; Jost y Picon, 1970), la cantidad de glucógeno en los hepatocitos fetales debe ser aún mayor de lo que indican los resultados reportados, ya que las determinaciones de glucógeno no distinguen entre las dos líneas celulares.

Es probable que la glucosa que genera la reserva de glucógeno hepático fetal provenga de las vías gluconeogénicas, ya que los fetos de 21 días de gestación sólo retienen pequeñas cantidades de la glucosa que proviene de la placenta (FIGURA 2). Aunque se ha descrito que las enzimas que intervienen en estas vías no se encuentran normalmente activas en los fetos (Yeung y Oliver, 1967), no es posible explicar el origen de la enorme reserva de glucógeno de otra manera. Por otra parte se ha reportado que la actividad de las enzimas de estas vías puede ser

inducida por el estrés que se produce por la insuficiente aportación materna de oxígeno y glucosa al final del embarazo o por la inyección de hormonas como el glucagón, la adrenalina o la tiroxina (Dawkins, 1966; Greengard y Dewey, 1967; Greengard, 1968).

La función de la reserva de glucógeno hepático fetal se desconoce. Claude Bernard (1859) sugirió que era la de una reserva energética en donde se almacenaba glucosa que era utilizada en el desarrollo de muchos tejidos y en el mantenimiento de la homeostasis fetal. No obstante, la actividad de las vías glucogenolíticas en este órgano no se ha podido comprobar. Dawkins (1966) reportó que existe una conversión activa de glucosa a glucógeno y viceversa en cultivos de hepatocitos fetales; sin embargo, se oponen otros autores que no han encontrado fosforilasa activa en el hígado al final de la gestación, por lo que afirman que este órgano es incapaz de liberar glucosa a la circulación (Schwartz y Rall, 1973; Devos y Hers, 1974). Por otra parte, el aumento en la concentración de la glucosa conforme avanza el desarrollo (FIGURA 3) plantea la posible participación de las vías glucogenolíticas en los fetos hacia el final de la gestación.

Los cambios en el contenido de glucosa y glucógeno en otros órganos fetales han sido menos estudiados que los que ocurren en el hígado. Claude Bernard (1859) sugirió que varios órganos fetales incluyendo a la placenta, actuaban como almacenes de glucosa cuando el hígado aún no era funcional. En la mayoría de las especies, no se conoce hasta la fecha el tamaño de las reservas de glucógeno en otros órganos, ni se ha comprobado su

importancia fisiológica para abastecer de glucosa al resto del organismo.

Se ha reportado que el contenido de glucosa y glucógeno en el músculo esquelético se incrementa hasta el final de la gestación en todas las especies en las que se ha estudiado, al igual que ocurre en la rata (FIGURA 3 Y APENDICE I, TABLAS I Y II). Sin embargo, en las especies altriciales, en las que los organismos nacen más inmaduros, las concentraciones alcanzadas son siempre menores que en las precoces (Shelley, 1966).

Se ha descrito que en las especies precoces como el borrego y el mono, la concentración de glucógeno en el corazón alcanza un máximo a finales del segundo tercio del embarazo y disminuye hacia el final de la gestación (Shelley, 1966). Este cambio se ha relacionado con la modificación en el metabolismo cardíaco que pasa de obtener energía a partir de glucosa a obtenerla a partir de ácidos grasos (Battaglia y Meschia, 1978). Jost (1966) reportó que el contenido de glucógeno en el corazón de fetos de otras especies más altriciales como la rata, se incrementa hasta el final de la gestación. Los resultados de este trabajo coinciden con los obtenidos en ese trabajo (FIGURA 3 Y APENDICE I, TABLAS I Y II). A pesar de que el contenido de glucosa y glucógeno en el corazón de la rata fetal se incrementa, Clark (1971) encontró que el consumo de glucosa por el corazón de la rata fetal disminuye hacia el final de la gestación, por lo que es probable que en esta especie también se esté dando el cambio en el metabolismo cardíaco antes del nacimiento.

No se han descrito los cambios en la concentración de glucógeno en el cerebro ni en el riñón durante el periodo fetal.

No obstante, se ha observado que el contenido de glucógeno en el cerebro de los fetos de ratas y perros es mayor que en los recién nacidos (Vanucci y Duffy, 1974; Kohle y Vanucci, 1974; Kliegman y cols., 1981). En este trabajo se encontró que las reservas de glucosa y glucógeno en estos órganos tienden a disminuir en el día 19 de la gestación (FIGURA 3 Y APENDICE I, TABLAS I Y II). Es probable que esta disminución sea provocada por la crisis que hace ineficiente la organización funcional hasta entonces prevaleciente, en la que cada órgano dependía de su propio glucógeno, para hacer que ésta se redefina y se establezca un almacén general de glucosa en el hígado.

En general, parece que los mismos cambios que ocurren en el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos en las especies precoces como el borrego y el mono, también aparecen en las especies altriciales como la rata. No obstante, la magnitud de los cambios difiere en algunos tejidos como el músculo esquelético en el que el aumento en el contenido de glucógeno es menor en las especies altriciales que en las precoces (Shelley, 1960). También varía la relación temporal con respecto al parto en la que comienzan a aparecer estos cambios; por ejemplo, la acumulación de glucógeno en el hígado fetal humano comienza al final del primer tercio de la gestación (Jost y Picon, 1970), en el borrego y el mono ocurre al principio del último tercio de la gestación (Shelley, 1960) y en la rata sucede al final del último tercio. La caída en el contenido de glucógeno en el corazón ocurre en el borrego, mono y humano antes del nacimiento (Shelley, 1960), en tanto que en la rata parece ocurrir después

del nacimiento. Se ha descrito también que en la ontogenia de la secreción de hormonas tiroideas, los primeros veinte días de la vida postnatal en la rata corresponden al último trimestre de la gestación del feto humano (Dubois y Dussault, 1977).

En el presente trabajo se encontró que la concentración de glucosa y glucógeno en todos los órganos estudiados disminuye después del nacimiento, excepto la de glucosa en el hígado (FIGURA 3 Y APENDICE I, TABLA III). Es probable que las reservas de glucosa y glucógeno en los fetos se utilicen para aportar glucosa durante el parto y al recién nacido.

El parto además de representar para el feto el momento de enfrentar problemas fisiológicos totalmente nuevos, como es el respirar aire, el introducir nutrientes a través del tracto digestivo y la termorregulación, es una etapa en la que por las contracciones uterinas, se suceden largos períodos en los que no llega al feto la sangre procedente de la placenta. Estos períodos producen en el feto, hipoxia, bradicardia y muy probablemente hipoglucemia (Baird y Robertson, 1975). Por ello, es posible que durante este proceso se utilicen en gran parte las reservas de glucosa y glucógeno fetales para mantener con vida al organismo que está por nacer.

Después del nacimiento la dieta de los mamíferos cambia de alta en carbohidratos y baja en grasas a alta en grasas y baja en carbohidratos (Girard, 1971; Pegorier y cols, 1983). Es posible que este cambio también contribuya al descenso en las reservas de glucosa y glucógeno fetales. Hacia la edad adulta, las reservas de glucógeno se incrementan nuevamente (FIGURA 3 Y APENDICE I, TABLA IV).

Es interesante mencionar aquí los cambios que ocurren en el contenido de glucosa en los órganos de las especies de las aves en las que los organismos nacen sin que ocurra el parto. En el pollo se ha descrito que el glucógeno comienza a acumularse en el hígado al final del primer tercio del periodo de incubación (Grillo, 1960). Se ha observado que la glucosa con la que se construye esta reserva de glucógeno proviene de la membrana del saco vitelino (Zwilling, 1951; Thommes y cols., 1969). Hacia el final del segundo tercio del periodo de incubación, la concentración de glucógeno hepático disminuye y aparentemente es utilizada para proveer energía a los órganos que comienzan a funcionar, cuando las reservas de glucógeno de la membrana del saco vitelino se han agotado (Clawson y Domm, 1964). La caída en el glucógeno hepático que ocurre en los mamíferos después del nacimiento, también aparece en las especies de las aves, pero ocurre antes del nacimiento y es menos drástica.

D) Papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa en la rata fetal.

Introducción

El páncreas deriva embriológicamente del intestino primitivo. Clark y Makoff (1978) describieron que en los fetos de las ratas, las células epiteliales intestinales forman estructuras bulbares, rodeadas por tejido mesonéfrico entre los 12 y 13 días de la gestación. A partir de estas estructuras, se desarrollan dos lóbulos pancreáticos independientes, uno dorsal y

otro ventral que se van uniendo por las flexiones y rotaciones del estómago, hasta fusionarse completamente en el día 18 del embarazo.

Clark y Rutter (1972) detectaron la presencia de insulina en el rudimento pancreático desde el día 12 de la gestación y observaron que su concentración aumenta en forma bifásica hasta alcanzar, antes del nacimiento los niveles del adulto. Los análisis ultraestructurales realizados por estos autores muestran sin embargo, que los gránulos secretorios de las células B no aparecen hasta el día 15 del embarazo, por lo que sugieren que estas células no son capaces de secretar insulina antes de alcanzar esta edad, a pesar de que los estudios bioquímicos indiquen que se sintetiza y acumula insulina desde varios días antes. Los análisis de insulina plasmática en los fetos de rata han mostrado que la concentración de esta hormona se incrementa desde el día 16 hasta el 20 de la gestación y que se mantiene o desciende ligeramente hasta el momento del nacimiento. Se ha observado que en el recién nacido la concentración plasmática de insulina es alrededor de ocho veces mayor que en los adultos (Girard y cols., 1973; Jcst y cols., 1975).

Los estudios de Hegre y colaboradores (1971) / McEvo/ y colaboradores (1973) demuestran que la diferenciación de las células de los acinos sigue un patrón de desarrollo independiente del de los islotes de Langerhans. Sus trabajos muestran que la secreción de insulina precede a la de las demás enzimas pancreáticas.

Sodoyez-Goffaux y colaboradores (1971) estudiaron la

sensibilidad de las células B fetales a la glucosa. Encontraron que estas células se vuelven sensibles después del nacimiento; sin embargo, se demostró posteriormente que las células B fetales son sensibles a las variaciones en la concentración de glucosa desde aproximadamente el día 18 de la gestación (Girard y cols., 1974; de Gasparo y cols., 1978; Dudek y cols., 1984). Estos autores encontraron también que el sistema nervioso autónomo influye sobre la secreción de insulina antes del nacimiento, cultivando células pancreáticas en medios con distintas concentraciones de adrenalina y de acetilcolina. Se ha reportado también que la adenocorticotrofina y la secreción de la corteza suprarrenal afecta el desarrollo de la capacidad de las células B de responder a la presencia de glucosa secretando insulina (Jack y Milner, 1975).

Los estudios sobre la acción de la insulina en la regulación de los niveles de glucosa en los fetos se han centrado únicamente en el control que ejerce esta hormona sobre la acumulación de glucógeno hepático antes del nacimiento. El papel regulador de la insulina sobre el hígado se sugirió por primera vez en el trabajo de Aron (1923). Este autor afirma que en los anfibios, aves y mamíferos existe una correlación entre la organogénesis de los islotes de Langerhans, la activación de la tiroides por la hipófisis y la acumulación de glucógeno hepático. En los fetos de los mamíferos, el efecto de la tiroides sobre el páncreas no ha podido comprobarse pero los estudios del efecto del páncreas sobre la acumulación de glucógeno hepático muestran que la insulina incrementa la concentración de glucógeno en el hígado (Manns y Brockman, 1969; Eisen y cols., 1973; Schwartz y Rall,

1973; Bourbon y Gilbert, 1981).

El mecanismo de acción de la insulina sobre los hepatocitos se desconoce. En los trabajos de Eisen y colaboradores (1973) y Schwartz y Rall (1973), se reporta que la insulina acelera la acumulación de glucógeno en el hígado activando a la glucógeno sintetasa. Por el contrario, Bourbon y Gilbert (1981) señalan que el aumento en el contenido de glucógeno hepático y la incorporación de glucosa marcada a glucógeno que encontraron en sus experimentos, se debe a la regulación que ejerce la insulina sobre la actividad de la glucógeno fosforilasa. Concluyen que el papel regulador de esta hormona es secundario, pues no interviene en la iniciación del almacenamiento de glucógeno ni en su síntesis, sino impidiendo su degradación.

Prácticamente no se han reportado los efectos de la insulina sobre otros órganos fetales. Picon y Montané (1968) reportaron una disminución en los niveles de glucosa sanguínea como respuesta a inyecciones intraperitoneales de insulina. Foa y colaboradores (1965) describieron que el corazón de pollo adquiere sensibilidad a la insulina muy temprano en el desarrollo. El efecto de la insulina sobre el sistema nervioso no se ha estudiado, a pesar de que se sabe que la barrera hematoencefálica comienza a funcionar después del nacimiento.

En esta sección del trabajo se estudian los efectos de la insulina sobre las reservas de glucosa y glucógeno en distintos órganos en fetos de diferentes edades. Se determina desde cuando se encuentra activa esta hormona, si su función reguladora comienza en los distintos órganos antes de que el hígado se defina funcionalmente como almacén de glucógeno o si actúa a

partir de ese momento.

Métodos

Para estudiar los efectos de la insulina sobre la retención de glucosa por los fetos y sobre los cambios en el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales, se utilizaron camadas de fetos de ratas Sprague-Dawley de los días 15, 17, 19 y 21 de gestación. La mitad de los fetos de cada camada recibió una inyección intraperitoneal de 0.1 U de insulina/g de peso (Insulina simple, Lilly, S.P.) diluidas en un volumen de entre 25 y 50 μ l de agua destilada. Cinco minutos después se tomaron las muestras de sangre para medir la retención de glucosa y se extrajeron los órganos fetales para determinar su contenido de glucosa y glucógeno. La insulina se inyectó con una aguja del número 27 a través de la pared de la trompa uterina a cada feto en particular y éstos permanecieron en su sitio en el vientre materno durante el tiempo de acción de la insulina. La otra mitad de la camada sirvió como control.

La dosis de insulina se determinó haciendo una curva dosis-respuesta sobre el glucógeno hepático en fetos del día 21 de la gestación (FIGURA 3A). Aunque la dosis más efectiva según la curva dosis-respuesta es más alta que la concentración de insulina en el plasma fetal que es de aproximadamente 200 U/ml (Jost y cols., 1975; Jost, 1979), corresponde a la dosis que se ha empleado para determinar los efectos de la insulina sobre la acumulación de glucógeno hepático fetal en numerosos trabajos (Manns y Brockman, 1969; Bourbon y Gilbert, 1981). El tiempo durante el cual se dejó actuar a la hormona se escogió después de

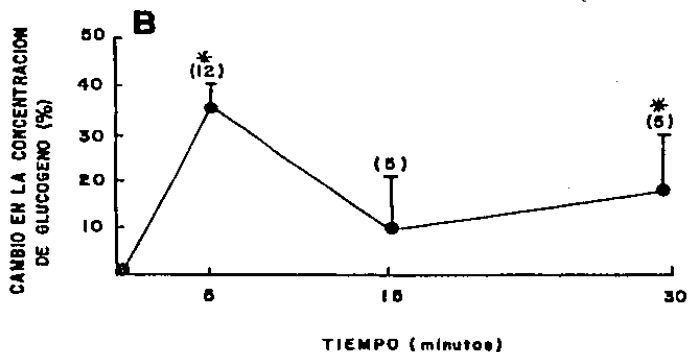
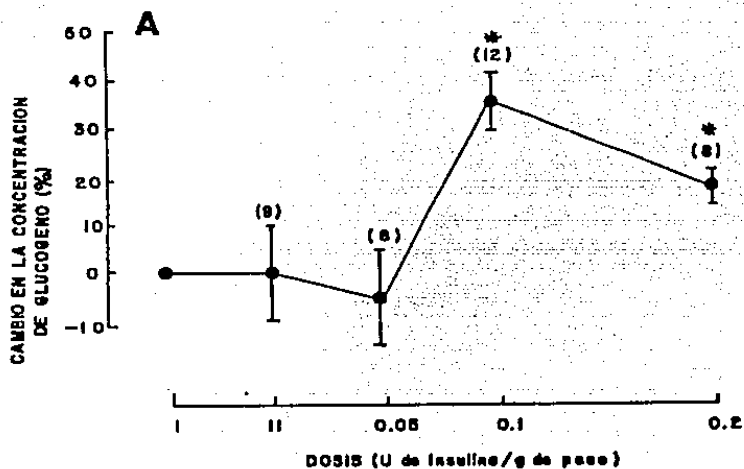


FIGURA 5 A) Curva dosis-respuesta de la insulina sobre el contenido de glucógeno hepático en fetos del día 21 de la gestación. La hormona se dejó actuar por 5 minutos. I Control sin inyección, II control inyectado con solución salina. B) Cambios en el tiempo en la concentración de glucógeno hepático producidos por la insulina en fetos de 21 días de gestación. La dosis empleada corresponde a la que produjo el máximo efecto en la curva dosis-respuesta. $\bar{X} \pm e.s.$ (n), $p < .05$.

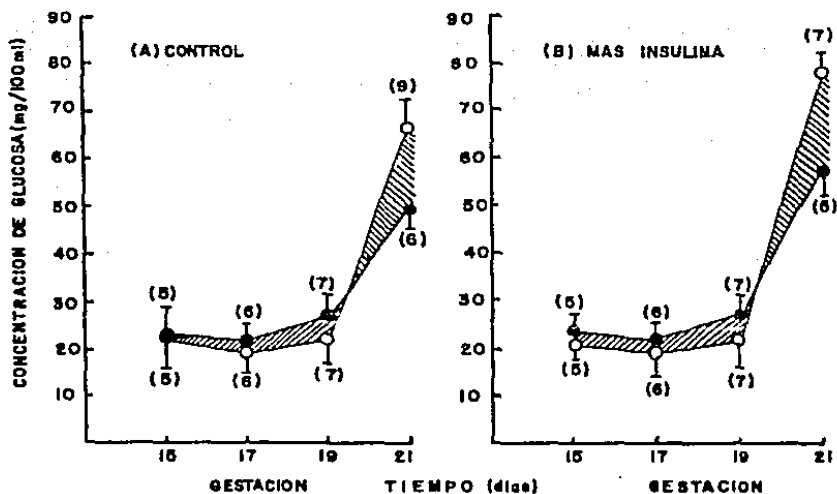
comparar sus efectos sobre el glucógeno en el hígado a distintos intervalos en fetos de esta misma edad (FIGURA 5B). Los fetos controles no recibieron ninguna inyección ya que se encontró que no había diferencias significativas entre controles que no recibían inyección y controles inyectados con dosis de solución salina con volúmenes similares a los empleados con insulina (FIGURA 5A).

Las medias de los datos controles y de los datos obtenidos después de la inyección de insulina se sometieron a la prueba de "t" de Student-Fisher para analizar si las diferencias eran significativas (Snedecor y Cochran, 1980).

Resultados y Discusión

La inyección intraperitoneal de insulina no produjo cambios significativos en la concentración de glucosa en la sangre arterial y sólo un pequeño incremento en la sangre la venosa en el día 21 de la gestación. La administración de esta hormona no provocó modificaciones significativas en la retención de glucosa por los fetos (FIGURA 6).

Aunque Picon y Montané (1968) reportaron una disminución en los niveles de glucosa sanguínea producida como respuesta a la inyección intraperitoneal de insulina en los fetos de rata y borrego, nuestros resultados no muestran resultados similares. Colwill y colaboradores (1970) y Simmons y colaboradores (1978) encontraron que la infusión continua por dos horas de insulina al borrego fetal incrementa su retención de glucosa, con lo que demostraron que la utilización de este carbohidrato por los fetos depende de la insulina. Es posible que nuestros resultados no



DIFERENCIA EN LA CONCENTRACION DE GLUCOSA (mg/100 ml)

(c)

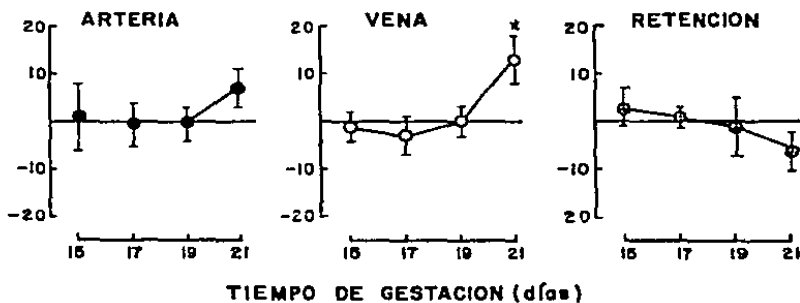


FIGURA 6 Cambios durante la gestación en los valores de la concentración de glucosa en sangre arterial (●—●) y venosa (○—○) y en la diferencia arterio-venosa de la concentración de glucosa (área sombreada) en fetos de rata controles (A) y en fetos inyectados con insulina (B). Cambios provocados por la insulina en la concentración de glucosa en sangre arterial, vena y en la retención de glucosa por los fetos, considerando el valor control como cero (C). X ± e.s. (n).

coincidan debido a que no es lo mismo hacer las determinaciones 5 minutos después de la inyección de insulina que hacerlas después de una infusión continua de insulina por dos horas.

Aunque la concentración de glucosa en todos los órganos estudiados tiende a incrementarse como consecuencia de la inyección de insulina, ninguno de los cambios producidos resulta significativo (FIGURA 7). Esto se debe probablemente a que los aumentos en la concentración de glucosa en las células van necesariamente acompañados de incrementos en la presión osmótica. Los cambios en la concentración de glucosa determinan cambios en la concentración de glucógeno que es la forma polimérica de esta molécula que permite almacenar grandes cantidades de glucosa sin aumentar importantemente la presión osmótica.

La insulina provocó aumentos significativos en la concentración de glucógeno hepático progresivamente mayores a partir del día 17 de la gestación (FIGURA 8). Existen otros trabajos en los que se reportan resultados similares (Manns y Brockman, 1969; Eisen y cols., 1973; Schwartz y Rall, 1973; Bourbon y Gilbert, 1981). Aunque el efecto de la insulina sobre el glucógeno hepático es claro, el mecanismo por el cual esta hormona logra su efecto aún no se conoce (Eisen y cols., 1973; Schwartz y Rall, 1973; Bourbon y Gilbert, 1981).

Estos resultados indican que la insulina juega un papel muy importante en el establecimiento de la reserva de glucógeno hepático fetal. No obstante, los estudios de Jost (1966) mostraron que los glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal son importantes en la maduración enzimática del

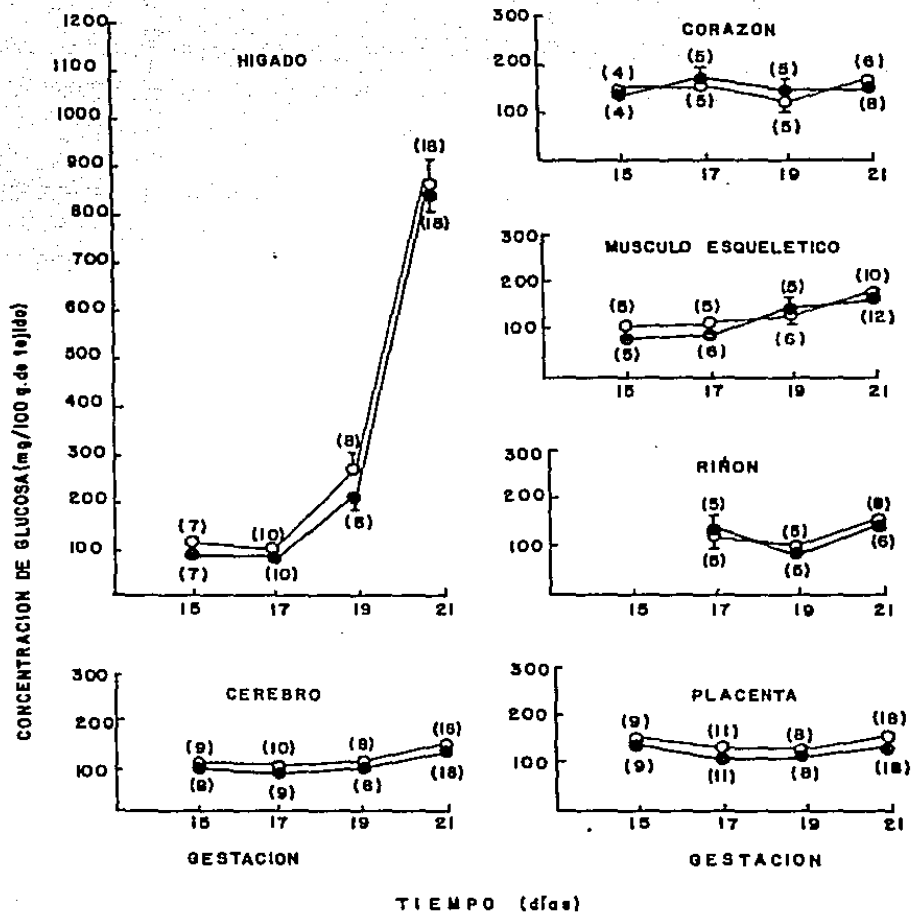


FIGURA 7. Valores control de glucosa en los distintos órganos fetales (●—●) y valores después de la inyección de insulina (○—○). $\bar{x} \pm e.s.$ (n). Nótese que la insulina no modifica los niveles de glucosa en los distintos órganos fetales.

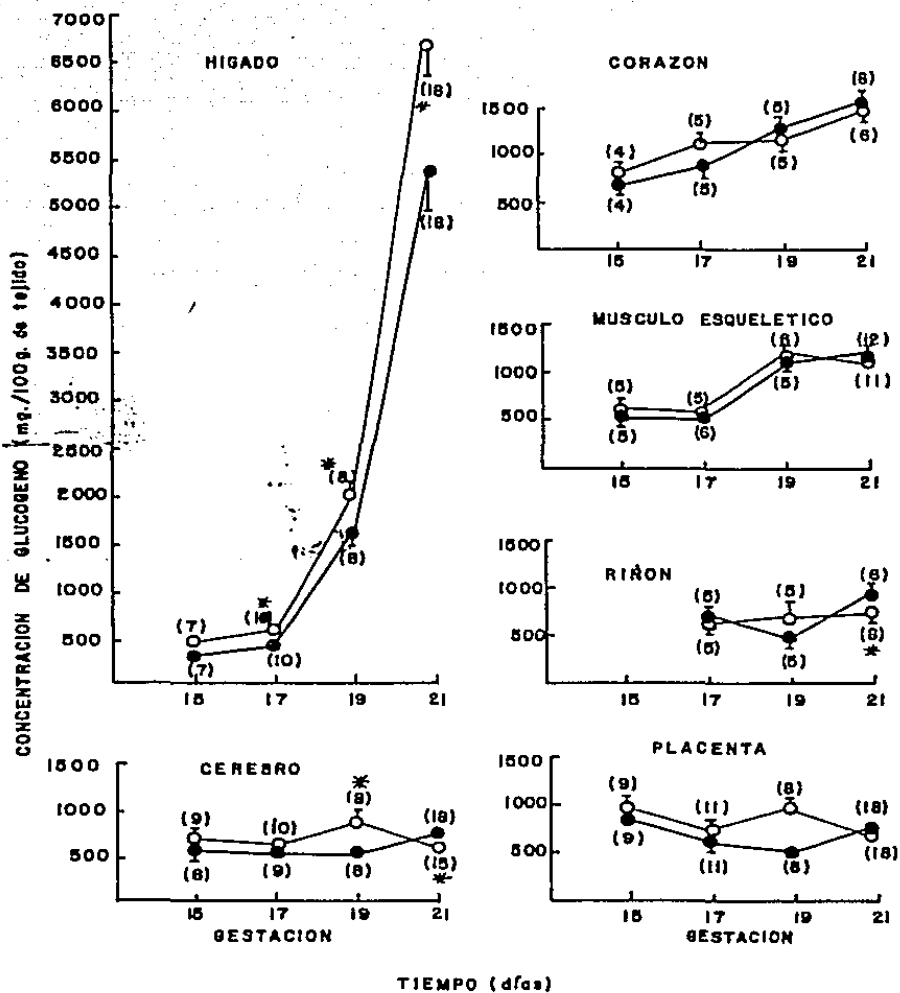


FIGURA 8 Valores control de glucógeno en los distintos órganos fetales (●—●) y valores después de la inyección de insulina (○—○). X ± e.s. (n), p .05.

higado. Este órgano es incapaz de acumular glucógeno en ausencia de glucocorticoides. Eisen y colaboradores (1973) sugieren que la acumulación de glucógeno hepático se debe a la inducción de la glucógeno sintetasa por los glucocorticoides y que la insulina sólo activa a esta enzima. Sin embargo, es probable, por los resultados de Bourbon y Gilbert (1981), que los glucocorticoides actúen sobre la sintetasa en tanto que la insulina modifique la actividad de la fosforilasa.

En este trabajo se observó que en el cerebro y la placenta la insulina provocó incrementos en la concentración de glucógeno en el día 19 de la gestación. En cambio, en el día 21, la insulina provocó ligeras disminuciones en la concentración de este carbohidrato en el cerebro y el riñón (FIGURA 8). Es posible que el efecto de la insulina sea más generalizado el día 19, y que la hormona esté actuando localmente sobre las reservas de glucógeno de cada uno de los órganos. El día 21 de la gestación, el hígado ya actúa como almacén general de glucosa y la acción de la insulina recae principalmente sobre este órgano. La disminución en la concentración de glucógeno en el cerebro y el riñón en el día 21, podría deberse a que en ese día, las vías encargadas de sintetizar el glucógeno hepático que se encuentran ya de por sí activas, incrementan aún más su actividad por la insulina y utilizan toda la glucosa que llega a través de la circulación umbilical, forzando a los demás órganos a consumir sus propias reservas de glucógeno.

Los resultados obtenidos sugieren que la insulina no interviene en la homeostasis de la glucosa hasta el día 17 de la gestación y que su función principal es la de incrementar las

reservas de glucógeno. En un principio actúa sobre los distintos órganos y posteriormente su acción se centra sobre la reserva de glucógeno hepático. Sin embargo, sería importante probar otras dosis de esta hormona en fetos del día 15 de la gestación, para comprobar si la insulina realmente no provoca cambios en esta edad o si se requiere una mayor concentración para causarlos, pues existe la posibilidad de que la sensibilidad de los fetos a la insulina cambie con la edad.

E) Papel de la adrenalina en la homeostasis de la glucosa en la rata fetal.

Introducción

La médula suprarrenal es la fuente principal de catecolaminas circulantes en los organismos adultos. Deriva embriológicamente de las células ectodérmicas de las crestas neurales y de fibras nerviosas que se extienden de los ocho últimos ganglios simpáticos paravertebrales torácicos y de los dos primeros ganglios simpáticos lumbares. Estas células migran hacia unas agrupaciones de epitelio colónico que se encuentran en la parte craneal del riñón mesonéfrico y que van a constituir la corteza suprarrenal fetal (Phillips, 1963).

Se ha descrito que la médula suprarrenal permanece histológica y bioquímicamente inmadura durante casi toda la vida fetal; sin embargo, algunas de las células que se encuentran en la cercanía de los vasos sanguíneos madura, comienzan a sintetizar y almacenar catecolaminas. En un principio, la única

catecolamina que se sintetiza es la noradrenalina y sólo hacia el final de la gestación (a partir del día 18 de la gestación en la rata) se ha logrado detectar la presencia de adrenalina (Comline y Silver, 1966; Phillippe, 1983). Se encontró que es necesaria la presencia de los glucocorticoides y de hormona adenocorticotrófica para que aparezca en las células del tejido cromafín la enzima feniletanolamina-N-metil transferasa (PNMT), encargada de metilar la noradrenalina para formar adrenalina (Margolis y cols., 1966; Phillippe, 1983; Serón-Ferre y Jaffe, 1981). También se ha descrito que los glucocorticoides facilitan la liberación de las catecolaminas de la médula suprarrenal fetal (Cheung, 1984).

En los fetos y en los animales recién nacidos existe una fuente adicional de catecolaminas, constituida por el tejido cromafín extramedular que se localiza en los denominados órganos de Zuckerkandl o paraganglios preaórticos (Brundin, 1966; Phillippe, 1983). Estos órganos, formados por grandes masas de tejido cromafín, se localizan a ambos lados de la aorta a la altura del origen de la arteria mesentérica inferior y se forman a partir de células ectodérmicas que migran de las crestas neurales. Estos órganos aumentan enormemente de tamaño durante el periodo fetal y desaparecen en los primeros días después del nacimiento. En contraste con la médula suprarrenal, el tejido cromafín extramedular se encuentra muy pobremente innervado, sólo sintetiza noradrenalina y la síntesis y degradación de esta catecolamina es mucho más lenta. No obstante, hacia el final de la gestación estos órganos contienen aproximadamente el doble de

catecolaminas que las que se encuentran en la médula suprarrenal fetal (Brundin, 1966; Phillippe, 1983).

Se encontró que en los fetos de borrego, la asfixia, la hipoxia y la hipoglucemia aumentan la secreción de catecolaminas hacia el final de la gestación. La asfixia y la hipoxia producen una disminución en la concentración de noradrenalina en el tejido cromafín extramedular pero no modifican la concentración de catecolaminas en la médula suprarrenal. Como los órganos de Zuckerkandl no se encuentran inervados, se cree que el efecto de estos estímulos es directo o por vía humoral (Brundin, 1966). En algunas especies como el borrego, en las que la inervación de la médula suprarrenal es muy profusa y aparece en el último tercio de la gestación, se encontró que la asfixia y la hipoxia producen además de la respuesta directa del tejido cromafín extramedular, una respuesta en la médula mediada por los nervios espláncnicos (Comline y Silver, 1966; Jones y Robinsor, 1975; Jones y Ritchie, 1978; Serón-Ferre y Jaffe, 1981).

La hipoglucemia produce una disminución en la concentración de catecolaminas en la médula suprarrenal, pero no modifica su concentración en el tejido cromafín extramedular. Este efecto está mediado por los nervios espláncnicos y aparece sólo en ciertas especies, como el borrego, en las que la inervación de la médula suprarrenal madura hacia el final de la gestación (Comline y Silver, 1966; Phillippe y Kitzmiller, 1981).

La función de la adrenalina en la homeostasis de la glucosa es la de facilitar la llegada de glucosa a los distintos grupos celulares. Esto se logra modificando la circulación y cambiando la concentración de glucosa en la sangre por la activación de las

vías gluconeogénicas y glucogenolíticas. En los fetos se ha descrito que la noradrenalina causa una redistribución del flujo sanguíneo, favoreciendo al corazón y al cerebro fetales y disminuyendo el flujo hacia la placenta y el músculo (Jost, 1966; Phillippe, 1983). Se encontró también que la adrenalina y en menor grado la noradrenalina, aumentan la concentración de glucosa, lactato, aminoácidos y ácidos grasos libres en la sangre del borrego fetal (Jones y Ritchie, 1978; Phillippe, 1983), y que activan las enzimas que intervienen en las vías gluconeogénicas y glucogenolíticas cuando son infundidas a los fetos por tiempos muy largos (Dawkins, 1966; Greengard y Oliver, 1967). Se reportó también que las catecolaminas inhiben la secreción de insulina en los fetos (Phillippe, 1983).

Es probable que en condiciones normales el suministro de sustratos energéticos que recibe el feto sea suficiente para cubrir los requerimientos fetales y que las vías gluconeogénicas y glucogenolíticas reguladas por la adrenalina no jueguen un papel importante en la homeostasis de la glucosa fetal (Yeung y Oliver, 1967; Jost y Picon, 1970). No obstante, es posible que la adrenalina esté interviniendo en la homeostasis de la glucosa desde muy temprano en la vida fetal mediante cambios en la circulación a los distintos órganos.

En esta sección del trabajo se estudiaron los efectos de la adrenalina sobre la homeostasis de la glucosa en la rata fetal. Se determinó si su acción es en un principio mediante cambios en la circulación cuando las vías gluconeogénicas y glucogenolíticas no se encuentran activas y se determinó la edad en que se

establecen los mecanismos que permiten al feto utilizar la glucosa almacenada en forma de glucógeno para ayudar al feto a soportar el nacimiento aunque éste sea prematuro.

Métodos

Para estudiar los efectos de la adrenalina sobre la retención de glucosa y sobre el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales se utilizaron camadas de fetos de ratas Sprague-Dawley de los días 15, 17, 19 y 21 de la gestación. La mitad de los fetos de cada camada recibió una inyección intraperitoneal de 0.2 μ g de adrenalina/g de peso (Adrenalina, Fustery) diluidas en un volumen de entre 25 y 50 μ l de solución salina. Cinco minutos después se tomaron las muestras de sangre para medir la retención de glucosa por los fetos y se extrajeron los órganos fetales para determinar su contenido de glucosa y glucógeno. La adrenalina se inyectó con una aguja del número 27 a través de la pared de la trompa uterina a cada feto en particular y éstos permanecieron dentro del útero y del vientre materno durante el tiempo de acción de la adrenalina. La otra mitad de la camada sirvió como control.

La dosis de adrenalina se determinó haciendo una curva dosis-respuesta sobre el contenido de glucógeno hepático en fetos del día 21 de la gestación (FIGURA 9A). Aunque la dosis más efectiva según la curva dosis-respuesta es más alta que la concentración normal de adrenalina en el plasma fetal que es de aproximadamente 400 pg/ml (Phillips y Kitzmiller, 1981), corresponde a la dosis que se ha empleado para determinar los efectos vasculares de esta hormona (Jost, 1966). El tiempo durante el

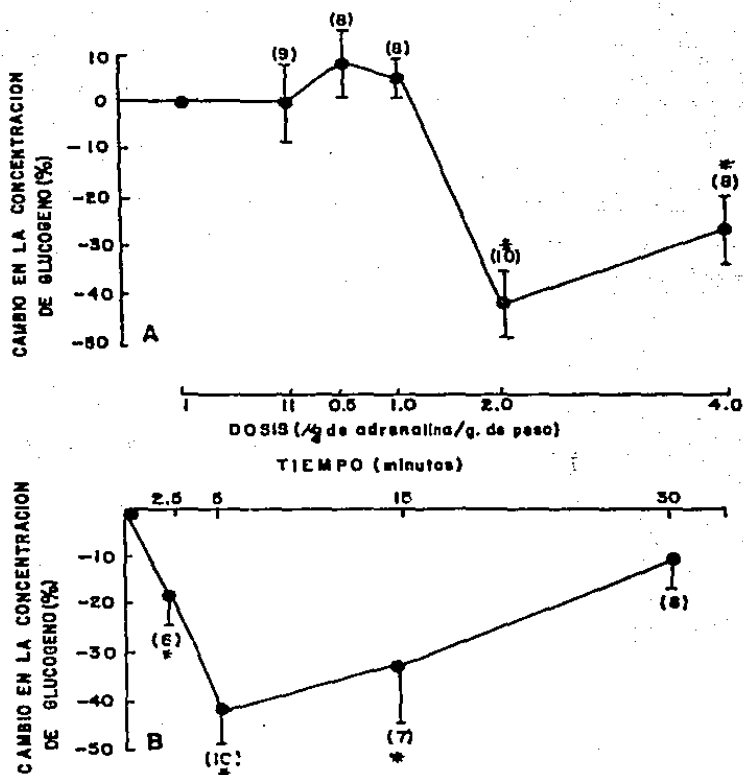


FIGURA 9 A) Curva dosis-respuesta de la adrenalina sobre el contenido de glucógeno hepático en fetos del día 21 de la gestación. La hormona se dejó actuar por 5 minutos. I Control sin inyección, II Control inyectado con solución salina. B) Cambios en el tiempo en la concentración de glucógeno hepático producidos por la adrenalina en fetos de 21 días de gestación. La dosis empleada corresponde al máximo efecto en la curva dosis-respuesta. $\bar{X} \pm$ e.s. (n), $p < 0.05$.

cuál se dejó actuar a la hormona se escogió después de comparar sus efectos sobre el glucógeno en el hígado a distintos intervalos en fetos de esta misma edad (FIGURA 9B).

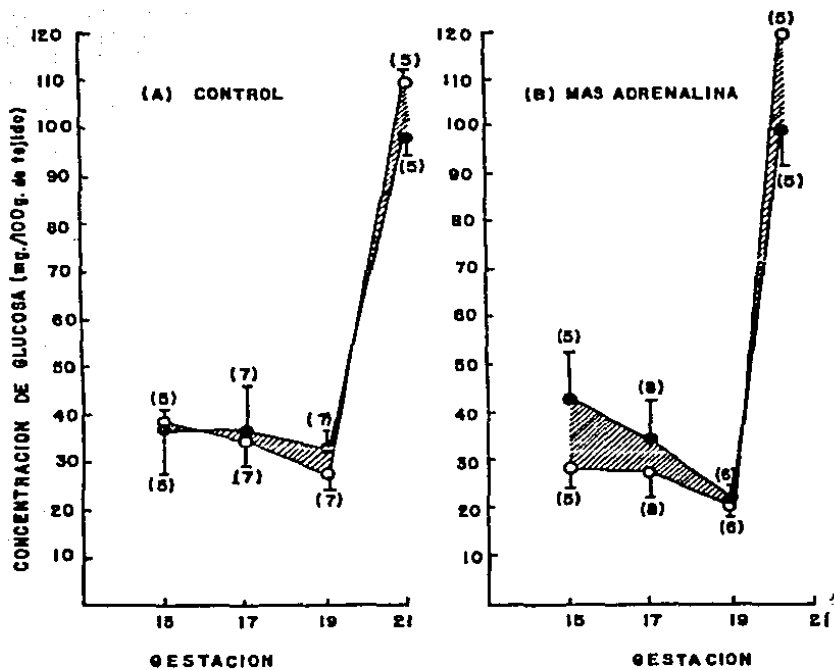
Las medias de los datos controles y de los datos obtenidos después de la inyección de la adrenalina se sometieron a la prueba de "t" de Student-Fisher para analizar si la diferencia era significativa (Snedecor y Cochran, 1980).

Resultados y Discusión

La inyección de adrenalina causó una disminución en la concentración de glucosa en sangre arterial en el día 19 de la gestación y un descenso en la concentración de glucosa en la sangre venosa en los días 17 y 19 de la gestación. La inyección de esta hormona produjo un aumento en la retención de glucosa en los días 15 y 17 de la gestación que desaparece en los días 19 y 21 (FIGURA 10).

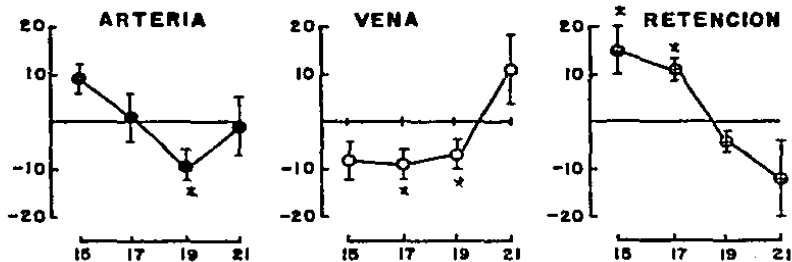
Los datos obtenidos acerca del efecto de la adrenalina sobre el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales muestran que el contenido de glucosa no se modifica significativamente (FIGURA 11), pero que el contenido de glucógeno en hígado, cerebro y corazón, en los fetos del día 15 de la gestación se incrementa significativamente y que el glucógeno hepático disminuye en el día 21 (FIGURA 12).

Se ha descrito que en los fetos de rata y de otras especies la adrenalina y en menor grado la noradrenalina, provocan una redistribución del flujo sanguíneo, aumentando la irrigación del corazón y del cerebro y disminuyendo la cantidad de sangre en la



TIEMPO (días)
(C)

DIFERENCIA EN LA CONCENTRACION DE GLUCOSA (mg/100 ml)



TIEMPO DE GESTACION (días)

FIGURA 10 Valores en la concentración de glucosa en sangre arterial (●-●) y venosa (○-○) y en la diferencia arterio-venosa de la concentración de glucosa (área sombreada) en fetos de rata controles (A) y en fetos inyectados con adrenalina (B). Cambios provocados por la adrenalina en la concentración de glucosa en la sangre arterial, venosa y en la retención de glucosa por los fetos, considerando el valor control como cero. M ± e.s. (n).

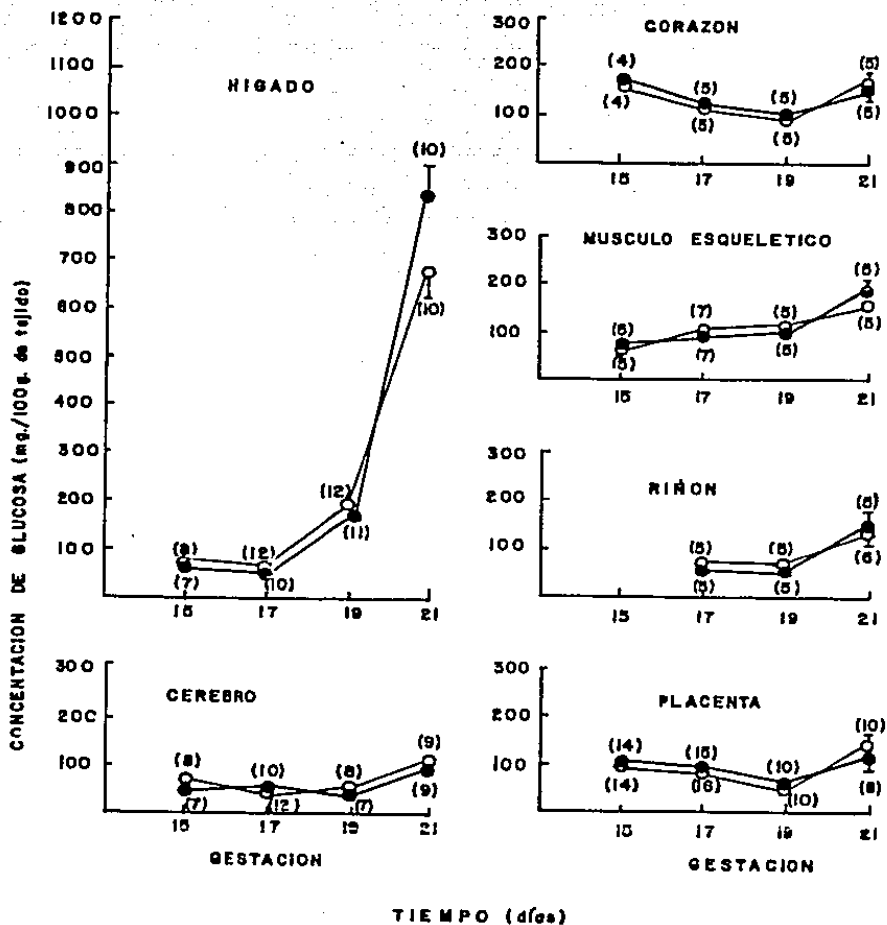


FIGURA 1: Valores controles de glucosa en los distintos órganos fetales (●—●) y valores después de la inyección de adrenalina (○—○). $\bar{X} \pm$ e.s. (n). Nótese que la adrenalina no modifica los niveles de glucosa en los distintos órganos fetales.

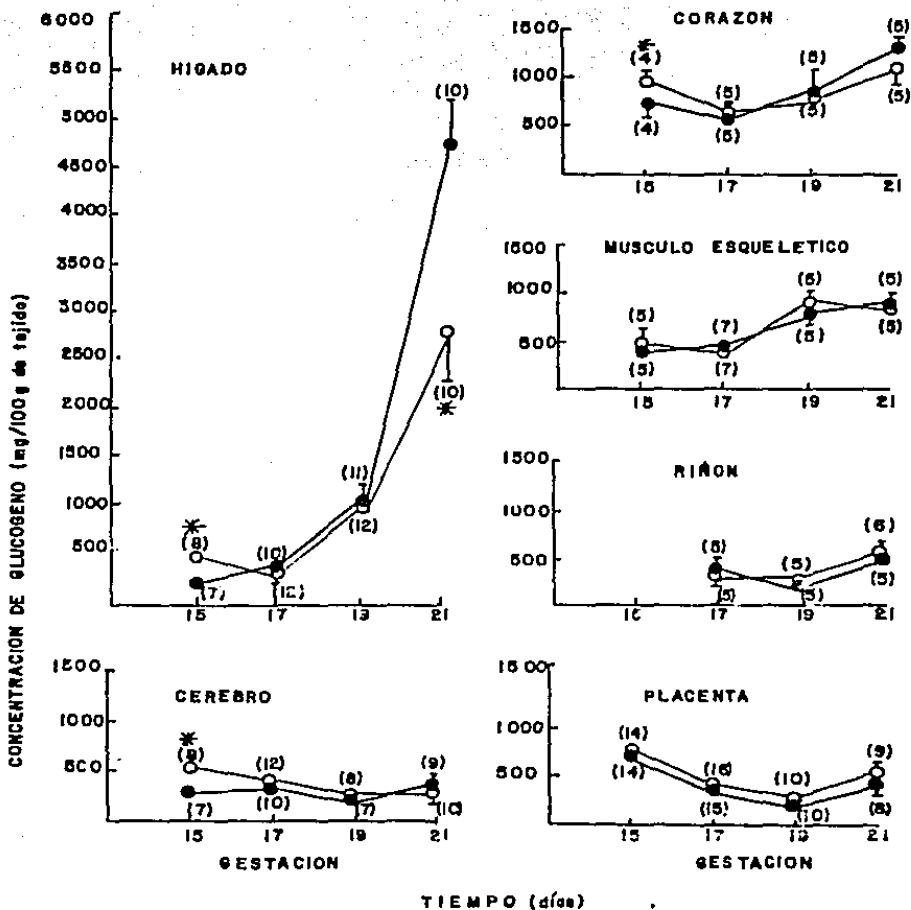


FIGURA 12 Valores controles de glucógeno en los distintos órganos fetales (●—●) y valores después de la inyección de adrenalina (○—○). $\bar{x} \pm e.s. (n)$, $p < 0.05$.

placenta. Se ha reportado también que la inyección intraperitoneal de adrenalina a fetos de rata de 15 a 17 días causa anomalías graves en las extremidades que consisten en edema, hemorragias y necrosis del tejido que termina por caerse. En los fetos de estas edades, la placenta es todavía relativamente grande en tamaño al compararla con el feto y contiene una proporción importante de la sangre que circula por el sistema por lo que se ha sugerido que la adrenalina contrae a la placenta, restringe su contenido de sangre e incrementa su flujo al feto.

Es posible que los cambios en la circulación hacia el corazón, cerebro e hígado causados por la adrenalina, lleven aparejado un incremento en la cantidad de glucosa que llega a estos órganos en el día 15 de la gestación. Este incremento se refleja en un aumento en su contenido de glucógeno y en un incremento en la retención de glucosa por los fetos de esta edad. Aunque se sabe que en los fetos de rata de más de 17 días de gestación, la adrenalina también modifica el flujo de sangre entre la placenta y el feto, los cambios son de menor magnitud, debido a que el volumen relativo de la placenta con respecto al feto disminuye (Jost, 1966). Es probable que esta misma sea la causa por la que desaparecen los incrementos en la concentración de glucógeno en hígado, corazón y cerebro en el día 17 de la gestación.

En los fetos del día 21, la adrenalina provoca una disminución en la concentración de glucógeno hepático al igual que en el hígado adulto (FIGURA 10). Esto indica que comienza a

actuar sobre las vías glucogenolíticas hepáticas entre los días 19 y 21 de la gestación. La activación de las vías glucogenolíticas no sólo hace que el aumento en la retención de glucosa por los fetos de 15 y 17 días, se vea enmascarado por la liberación de glucosa hepática sino que aparezca una ligera disminución en la retención de glucosa en los fetos de 19 y 21 días.

Estos resultados sugieren que aunque la adrenalina interviene en la homeostasis de la glucosa en el periodo fetal de la rata, la organización funcional al principio de esta etapa es distinta a la de los adultos. En ella juegan un papel muy importante los cambios vasculares, cuando el hígado aún no actúa como almacén general de glucosa. El papel de la adrenalina como parte efectora de los reflejos que mantienen la homeostasis de la glucosa de manera similar a como ocurre en los animales adultos no se establece hasta el final de la gestación, cuando el hígado ya se ha diferenciado funcionalmente.

F) Discusión general y conclusiones.

En el presente trabajo se estudiaron algunos aspectos de la homeostasis de la glucosa en la rata fetal. Es importante conocer los mecanismos que mantienen la homeostasis de la glucosa tanto en el adulto como en el embrión como en el feto, puesto que este carbohidrato es el compuesto que se emplea más frecuentemente como sustrato inicial de las reacciones respiratorias, generadoras de la energía celular. El conocimiento de la evolución ontogenética de los mecanismos

reguladores de la homeostasis de la glucosa es importante pues permite entender mejor algunas de las alteraciones metabólicas del recién nacido como las glucogenosis y las hipoglucemias neonatales (Shelley y Neligan, 1966) y es posible que nos permita comprender aspectos de la homeostasis de la glucosa en el adulto que aún desconocemos.

Se ha descrito que antes de la implantación, los embriones obtienen energía a partir de las reservas de glucógeno del óvulo y que el consumo de este carbohidrato por el embrión aumenta hasta cien veces durante las etapas que preceden a la implantación (Brinster, 1967, 1968). Desde el momento de la implantación hasta la etapa de formación de las primeras somitas, los embriones se nutren a partir del líquido que llena el lecitocelo y de las células uterinas que se degradan para formar la decidua (Tanimura y Shepard, 1970).

Durante el período embrionario y las primeras fases del período fetal, la glucosa se obtiene principalmente por el proceso de difusión facilitada de la glucosa de la sangre materna a la fetal en la placenta. Se ha descrito que al principio del período embrionario el organismo consume gran cantidad de glucosa y que este consumo va disminuyendo con el crecimiento hasta alcanzar los niveles de los organismos adultos antes del período fetal. El alto consumo de glucosa en los embriones se debe a los procesos sintéticos y a que en las células embrionarias las vías aeróbicas de la degradación de la glucosa aún no se encuentran activas, por lo que se requiere una gran cantidad de este carbohidrato para obtener energía (Kobayashi y Peters, 1970).

En el presente trabajo se midió la retención de glucosa durante el periodo fetal. Se encontró que los fetos de rata de los días 15 al 19 de la gestación retienen pequeñas cantidades de glucosa y que al final de la gestación los fetos dejan de retener glucosa e incluso son capaces de liberarla. Estos datos indican que en los fetos probablemente existen otros sustratos oxidables importantes además de la glucosa y corresponden con los obtenidos por Tsoulos y colaboradores (1971) y Battaglia y Meschia (1978). Entre las sustancias que podrían actuar como sustratos importantes durante la vida fetal se han descrito al lactato, la fructosa, el acetato y algunos aminoácidos como el glutamato y el aspartato (Shelley, 1960; Dawkins, 1966; Girard y cols., 1973; Burd y cols., 1975; Char y Creasy, 1976a y b; Battaglia y Meschia, 1978). El hecho de que los fetos liberen glucosa en vez de retenerla al final de la gestación sugiere que ya se han desarrollado en esta edad reservas de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales y que las vías glucogenolíticas en estas reservas ya se encuentran activas, aportando glucosa a la circulación. Es posible también que una parte de la glucosa que el feto libera provenga de las vías gluconeogénicas fetales.

En este trabajo se encontró también un incremento en la concentración de glucosa en la sangre fetal conforme avanza el embarazo. Es poco probable que la glucosa que provoca este incremento provenga del proceso de difusión facilitada a través de la placenta, pues la glucemia materna no se modifica al final de la gestación. Es posible que esta glucosa provenga de las vías glucogenolíticas y/o gluconeogénicas fetales. Existe también la posibilidad de que al final de la gestación, se

establezcan en los fetos mecanismos capaces de regular el proceso de difusión, facilitada en la placenta, haciendo que ésta consuma otros sustratos como el lactato, y permitiendo que llegue al feto una mayor concentración de glucosa (Sharbaugh y cols., 1977; Ramsay y cols; 1984). Es posible también que este aumento se deba a un incremento en el número de moléculas transportadoras de glucosa en la placenta.

En el presente estudio se estudiaron las variaciones en el contenido de glucosa y glucógeno en distintos órganos durante el periodo fetal de la rata, para conocer la evolución ontogenética de las reservas de carbohidratos. Se encontró que al principio del periodo fetal, cada uno de los órganos depende de la glucosa que le llega por medio de la circulación y posee una pequeña reserva de glucógeno. En el día 17 de la gestación en la rata, el hígado se define funcionalmente como almacén general de glucógeno, capaz de aportar este carbohidrato a los demás órganos. Hacia el final de la gestación, el hígado acumula una cantidad enorme de glucógeno, aproximadamente dos veces la que se encuentra en el hígado adulto.

Es muy posible que las vías gluconeogénicas sean importantes en la construcción de la reserva de glucógeno hepático fetal, pues es difícil explicar el origen de este enorme depósito por la retención de glucosa que llega al feto a través de la circulación umbilical, ya que ésta es muy baja en los días 19 y 21 de la gestación. Por otra parte, es muy probable que las vías glucogenolíticas en el hígado también se encuentren activas al final de la gestación y que contribuyan a elevar la glucemia

fetal.

En este estudio se encontró también que las reservas de glucosa y glucógeno en el corazón y en el músculo esquelético se incrementan durante el periodo fetal en la rata. El contenido de glucógeno en el cerebro disminuye alrededor del día 19 de la gestación, que corresponde al periodo de transición entre la etapa en que cada órgano depende de su propio glucógeno y el establecimiento de un almacén general de glucógeno en el hígado.

En general, los cambios en el contenido de glucosa y glucógeno que se encontraron en la rata que es una especie altricial, corresponden con los cambios que ocurren en especies más precoces como el borrego y el mono. Sin embargo, la magnitud de estos cambios difiere en algunos tejidos como el músculo esquelético en el que el aumento en el contenido de glucógeno es menor en las especies altriciales como la rata (Shelley, 1960). También cambia la relación temporal con respecto al parto en la que comienzan a aparecer estas variaciones; por ejemplo, la aparición de glucógeno en el hígado del borrego fetal ocurre al principio del último tercio de la gestación (Shelley, 1960), en tanto que en la rata, ocurre al final del último tercio. El contenido de glucógeno en el corazón del borrego y el mono disminuye antes del nacimiento (Shelley, 1960), en tanto que en la rata parece suceder después del nacimiento. Se ha descrito también que en la ontogenia de la secreción de las hormonas tiroideas, los primeros veinte días de la vida postnatal en la rata, corresponden al último trimestre de la gestación en el humano (Dubois y Dussanit, 1977).

Las reservas de glucógeno fetales disminuye después de.

nacimiento, pues se utilizan para suministrar glucosa al feto durante el parto, en el que se suceden largos periodos en los que no llega al feto la sangre procedente de la placenta, produciendo hipoxia, bradicardia y muy probablemente hipoglucemia en el organismo que está por nacer (Baird y Robertson, 1975). Después del nacimiento la dieta del recién nacido cambia a una con menor contenido de carbohidratos. Este cambio también contribuye al descenso de las reservas de glucógeno fetales en el recién nacido. Hacia la edad adulta las reservas de carbohidratos vuelven a incrementarse.

En cuanto a los mecanismos homeostáticos que regulan constantemente la glucemia fetal para ajustarla a las variaciones en el uso de este carbohidrato por los distintos tejidos dependiendo de su actividad en cada momento y en cada etapa del desarrollo, estudiamos los efectos de algunas de las hormonas que intervienen en la homeostasia de la glucosa en los organismos adultos como la insulina y la adrenalina. Encontramos que en los fetos de rata de 15 días de gestación, en los que el hígado todavía no actúa como almacén de glucógeno, la insulina no produce efectos y la adrenalina aparentemente sólo actúa a nivel vascular para incrementar la llegada de glucosa al corazón, el cerebro y el hígado, aumentando sus reservas de glucógeno, e incrementando la retención total de glucosa por los fetos. A partir del día 17 de la gestación, la insulina comienza a actuar sobre el glucógeno hepático, provocando aumentos en su concentración. La adrenalina causa disminuciones en el contenido de glucógeno hepático y una disminución en la retención de

glucosa por los fetos, provocada por la liberación de glucosa hepática mediante la activación de las vías glucogenolíticas.

Estos datos parecen indicar que en las etapas iniciales del desarrollo fetal en la rata, los mecanismos que mantienen la homeostasis de la glucosa no se encuentran aún desarrollados de manera similar a los sistemas que controlan la concentración de glucosa en los animales adultos. La absorción de glucosa por las células en esta etapa parece depender únicamente de la cantidad de glucosa que les llega por la circulación y los mecanismos encargados de la homeostasis de la glucosa parecen estar ligados a los mecanismos que regulan los cambios vasculares, ya que los órganos en los que se incrementa el glucógeno son precisamente los que son favorecidos por los cambios vasculares que produce la adrenalina (Jost, 1956). Hacia el final de la gestación, los mecanismos homeostáticos fetales evolucionan y tienden a parecerse más a los que mantienen los niveles de glucosa constantes en los adultos. La insulina y la adrenalina que participan en la parte efectora de los mecanismos homeostáticos que regulan la glucemia en los organismos adultos, ya actúan en el feto de manera similar a como lo hacen en los adultos.

El papel en el feto de otras hormonas que participan en la homeostasis de la glucosa en el adulto se desconoce y no se ha estudiado el control central sobre la regulación metabólica y el mantenimiento de la homeostasis durante la vida fetal. No obstante, se conoce el papel de algunas de ellas en la diferenciación y en la aparición de nuevas propiedades fisiológicas en algunos órganos. Los glucocorticoides y la hormona adenocorticotrófica inducen la acumulación de glucógeno

por el hígado fetal, intervienen en la maduración del pulmón y modifican la capacidad de la médula suprarrenal para secretar adrenalina (Jost, 1966; Jost y Picon, 1970).

El papel de las hormonas tiroideas sobre la homeostasis de la glucosa en los fetos se desconoce; no obstante, se sabe que hacia el final de la gestación todos los componentes del eje tiroideo se encuentran activos en la rata, que las hormonas tiroideas maternas no cruzan la placenta y que la tiroidea fetal se encuentra más activa que la materna. Se ha encontrado que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el crecimiento de los fetos, el grado de osificación de los huesos y en el desarrollo de la piel y sus apéndices así como en el desarrollo del sistema nervioso (Nathanielsz, 1976; Dubois y Dussault, 1977; Jost, 1979).

Aunque tampoco se conoce el efecto de la hormona del crecimiento sobre la homeostasis de la glucosa en la rata fetal, se ha descrito que interviene en la maduración del hígado (Jost y Picon, 1970), en la maduración del pulmón (Jost y cols., 1979) y en el crecimiento de los huesos (Jost, 1979). Se ha descrito también que el glucagón interviene en la maduración enzimática del hígado (Greengard y Dewey, 1967).

En cuanto a la participación de las vías aferentes en la regulación de la glucemia fetal, se ha descrito que los quimiorreceptores del glomus aórtico y de los senos carotídeos se encuentran maduros y envían señales desde el final del período fetal. Se sabe que estos receptores ejercen un control reflejo de la circulación umbilical y de la distribución del flujo en el

feto y en el recién nacido (Alvarez-Buylla, 1949; Alvarez-Buylla y Alvarez Buylla, 1959; Purves y Biécoe, 1966; Walker, 1984), por lo que es posible que intervengan en el control de la glucemia desde etapas muy tempranas del desarrollo; no obstante, su papel aún no se ha estudiado.

Aunque aún se desconocen muchísimos aspectos de los cambios que ocurren normalmente en las vías que aportan glucosa y en las vías de utilización de este carbohidrato durante el desarrollo fetal, la descripción de los cambios en la retención de glucosa por los fetos y en el contenido de glucosa y glucógeno en los distintos órganos fetales que se hace en este trabajo, permite conocer la cantidad de glucosa con que cuentan los fetos de rata de distintas edades y la manera como se encuentra distribuido este carbohidrato en el organismo en desarrollo. Estos datos nos permitieron establecer parcialmente la participación de la insulina y la adrenalina en la homeostasis de la glucosa fetal. No obstante, falta por conocerse la manera como estas hormonas modifican la tasa de utilización de glucosa por los fetos y por los distintos tejidos fetales, y los cambios que producen en el porcentaje de glucosa que entra a cada una de las vías de degradación y almacenamiento en las células en las distintas etapas fetales. Quedan también por esclarecerse los mecanismos más primitivos en la regulación de la glucemia y la participación de otras hormonas que intervienen en las vías efectoras que regulan la glucemia, así como las vías aferentes y el control central de la homeostasis de la glucosa durante la vida fetal.

REFERENCIAS

- Alvarez-Buylla, R. (1949) Analisis experimental de la función del nervio aórtico (n. depressoris). *Rev. Acad. Nal. de Ciencias (Mex)* 54(4):383-470.
- Alvarez-Buylla, R. (1971) The central nervous system and glucose homeostasis. *Excerpta Medica Internat. Congress Series 224:1112-1118.*
- Alvarez-Buylla, R. (1981) Glucose influence on the carotid sinus chemoreceptor function. 327-335. in: *Arterial Chemoreceptors*. Belmonte, C., Pallot, D.J., Acker, H., Fidone, S. (eds.) Leicester Univ. Press. Great Britain, 1981.
- Alvarez-Buylla, R., Alvarez-Buylla, E.R. de (1959) Intervención de los quimiorreceptores aórticos en la organización funcional del centro respiratorio. *Boletín Instituto Nal. Neumol. (Mex)* 4:102-111.
- Alvarez-Buylla, R., Alvarez-Buylla, E.R. de (1975) Hypoglycemic conditioned reflex in rats: preliminary study of its mechanism. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 82(1):155-160.
- Alvarez-Buylla, R., Alvarez-Buylla, E.R. de (1983) Nuevos datos sobre la respiración del encéfalo. Resúmenes del XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas p:59.
- Alvarez-Buylla, R., Bencosme, S.A. (1981) Reflex hypoglycemia initiated by insulin. *Acta Physiol. Latinoam.* 31:1-11.
- Alvarez-Buylla, R., Carrsaco-Zanini, J. (1960) Conditioned reflex which reproduces the hypoglycemic effect of insulin. *Acta Physiol. Latinoam.* 10:153-158.
- Alvarez-Buylla, R., Segura, E.T., Alvarez-Buylla, E.R. de (1961) A study of the afferent path of the hypoglycemic reflex of insulin. *Acta Physiol. Latinoam.* 11(2):43-50.
- Arnó, M. (1923) Le fonctionnement du pancréas et la régulation glycemique chez l'embrión des mammiferes. Indications fournis par leur étude au point de vue du fonctionnement du pancréas et de la régulation glycemique chez l'adulte. *C.R. Acad. Soc. Biol.* 82:273-298.
- Baird, D.T., Robertson, J.G. (1975) Normal labour and puerperium. en: Passmore, R., Robson, J.S. (eds.) *A companion to medical studies*, volumen 3. Blackwell Sci. Pub. Gran Bretaña.
- Ballard, F.T., Oliver, I.T. (1945) Carbohydrate metabolism in liver from fetal and neonatal sheep. *Biochem. J.* 25:191-200.

Battaglia, F.C., Meschia, G. (1978) Principal substrates of fetal metabolism. *Physiol. Rev.* 54(2):499-527.

Bernard, C. (1849) Influence de la section des peduncules cerebelleux moyens sur la composition de l'urine. *Compt. Rend. Soc. de Biol. Paris* 1:14-32.

Bernard, C. (1859) De la matiere glycogene considerée comme condition du developpement de certains tissus chez le foetus, avant l'apparition de la fonction glycogenique du foie. *C.R. Acad. Sci.* 48:673-684.

Bourbon, F., Gilbert, M. (1981) Role of fetal insulin on glycogen metabolism in the liver of the rat fetus. *Biol. Neonate* 40:38-45.

Brinster, R.L. (1967) Carbon dioxide production from glucose by the preimplantation mouse embryo. *Exp. Cell Res.* 51:271-277.

Brinster, R.L. (1968) Carbon dioxide production from glucose by the preimplantation rabbit embryo. *Exp. Cell Res.* 51:330-334.

Brower, G.H., Lamptey, M.S., Martin, J.M. (1982) Isolation and partial characterization of insulin-glucagon liberin from bovine hypothalamus. *Life Sci.* 30:703-710.

Brundin, T. (1966) Studies on the preaortal paraganglia of newborn rabbits. *Acta Physiol. Scand.* (Suppl. 125):5-54.

Burd, M.I., Jones, M.D., Simmons, M.A., Makowski, E.L., Meschia, G., Battaglia, F.C. (1975) Placental production and foetal utilization of lactate and pyruvate. *Nature* 254:710-711.

Char, V.C., Creasy, R.K. (1976a) Lactate and pyruvate as fetal metabolic substrates. *Pediatric Res.* 10:231-234.

Char, V.C., Creasy, R.K. (1976b) Acetate as metabolic substrate in the fetal lamb. *Am. J. Physiol.* 230(2):357-361.

Cheung, C.Y. (1984) Enhancement of adrenomedullary catecholamine release by adrenal cortex in fetus. *Am. J. Physiol.* 247 (Endocrinol. Metab. 101):E693-E697.

Clark, W.R., Makoff, R.K. (1978) Developmental biology of the pancreas. p:952-953. in: Brown, J. (moderator) Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 82:951-965.

Clark, W.R., Rutter, W.J. (1972) Synthesis and accumulation of insulin in the fetal rat pancreas. *Dev. Biol.* 22:466-481.

Clark, C.M. Jr. (1971) Carbohydrate metabolism in the isolated rat heart. *Am. J. Physiol.* 220(3):583-588.

Clawson, F.C., Down, L.V. (1964) Growth and liver glycogen in the chick embryo under the influence of corticosteroids. *Physiol. Zool.* 32:307-315.

- Colwill, J.R., Davis, J.R., Meschia, G., Makowski, E.L., Beck, P., Battaglia, F.C. (1970) Insulin induced hypoglycemia in the ovine fetus. *Endocrinology* 82:710-715.
- Comline, R.S., Silver, M. (1966) Development of activity in the adrenal medulla of the fetus and newborn animal. *Br. Med. Bull.* 22:16-20.
- Dawkins, M.J.R. (1966) Biochemical aspects of developing function in new born mammalian liver. *Br. Med. Bull.* 22:27-33.
- deGasparo, M., Krinke, G., Milner, G.R., Milner, R.D.G. (1978) Influence of autonomic innervation on the foetal rat pancreas *in vitro*. *J. Endocrinol.* 22:49-58.
- Devos, P., Hers, H.G. (1974) Glycogen metabolism in the liver of the foetal rat. *Biochem. J.* 140:331-340.
- Dubois, J.D., Dussault, J.H. (1977) Ontogenesis of thyroid function in the neonatal rat. Thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) production rates. *Endocrinology* 101:435-441.
- Dupouy, J.P., Jost, A. (1969) Aspect ultrastructural de l'accumulation anticipée de glycogène dans le foie du fœtus de rat soumis au cortisol. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* 28(2):183-202.
- Dudek, R.W., Kawabe, T., Brinn, J.E., O'Brien, K., Poole, M.C., Morgan, C.R. (1984) Glucose affects *in vitro* maturation of fetal rat islets. *Endocrinology* 115:582-587.
- Edwards, A.V. (1971) The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves, sheep, dogs, cats and pigs. *J. Physiol.* 213:741-757.
- Edwards, A.V. (1972) The sensitivity of the hepatic glycogenolytic mechanism to stimulation of the splanchnic nerves. *J. Physiol.* 220:315-334.
- Eisen, H.J., Goldfine, I.D., Glinsmann, W.H. (1973) Regulation of hepatic glycogen synthesis during fetal development: roles of hydrocortisone, insulin and insulin receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70(12):3454-3457.
- Foa, P.P., Melli, M., Berger, C.K., Billingen, D., Guidotti, G.G. (1965) Action of insulin on chick embryo heart. *Fed. Proc.* 24:1046-1050.
- Frohman, L. (1982) Central nervous system peptides and glucoregulation *Ann. Rev. Physiol.* 45:95-107.
- Frohman, L., Bernardis, L. (1971) Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin and glucagon levels. *Am. J. Physiol.* 221:1576-1602.

Gilbert, M., Bourbon, J. (1980) Effects of acute variations of fetal glycemia on glycogen storage and on glycogen synthase and phosphorylase activities in the liver of the rat fetus. *Diabetes* 22:266-271.

Girard, J. (1981) Glucose homeostasis in the perinatal period: The critical role of pancreatic hormones and exogenous substrates in the rat. *Ciba Found. Symp.* 24:234-250.

Girard, J.R., Cuendet, G.S., Marliiss, E.B., Kervran, A., Rieutort, M., Assan, N. (1973) Fuels, hormones and liver metabolism at term and during the early postnatal period in the rat. *J. Clin. Invest.* 52:3190-3200.

Girard, J.R., Kervran, A., Soufflet, E., Assan, R. (1974) Factors affecting the secretion of insulin and glucagon by the rat fetus. *Diabetes* 23:310-317.

Goodman, M.H. (1980) The pancreas and regulation of metabolism. p:1638-1673. in: Mountcastle, V.B. (ed.) *Medical Physiology*. C.V. Mosby Co. St. Louis; 14th edition, vol. 2.

Greengard, O. (1968) Enzymic differentiation of fetal rat liver. *J. Cell Biol.* 32:55a.

Greengard, O., Dewey, H.K. (1967) Initiation by glucagon of the premature development of tyrosine aminotransferase, serine dehydratase and glucose-6-phosphatase in the fetal rat liver. *J. Biol. Chem.* 242(12):2986-2991.

Griffith, F.R. (1923) Reflex hyperglycemia; a study of the carbohydrate mobilization effected by afferent cranial, sciatic and vagus stimulation. *Am. J. Physiol.* 66:619-625.

Grillo, T.A.J. (1960) Glycogen in the chick embryo and the internal secretion of the pancreas. *Anat. Rec.* 124:202.

Guarner, V. (1983) Regulación del flujo sanguíneo y retención de glucosa por el encéfalo después de la estimulación de una zona reflexogénica insulino-sensible en ratas. Tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias, UNAM, México.

Hers, H.G. (1976) The control of glycogen metabolism in the liver. *Ann. Rev. Biochem.* 45:167-189.

Hegre, O.D., McEvoy, R.C., Bachelder, V., Lazarow, A. (1973) Fetal rat pancreas: differentiation of the islet cell component *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes* 22:584-589.

Houssay, B.A., Biassoti, A. (1931) The hypophysis carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology* 15:511-520.

Huggins, A.K., Ottaway, H. (1960) Separation of a peptide with insulin like properties from preparations of ox growth hormone. *Biochem. J.* 24:23P.

- Jack, P.M.B., Milner, R.D.G. (1975) Adrenocorticotrophin and the development of insulin secretion in the rabbit fetus. *J. Endocrinol.* 64:67-75.
- Jones, C.T., Ritchie, J.W.K. (1978) The metabolic and endocrine effects of circulating catecholamines in fetal sheep. *J. Physiol.* 285:394-408.
- Jones, C.T., Robinson, R.O. (1975) Plasma catecholamines in foetal and adult sheep. *J. Physiol.* 248:15-33.
- Jost, A. (1966) Problems in fetal endocrinology: The adrenal glands. *Essent. Engr. Horm. Res.* 22:541-569.
- Jost, A. (1979) Fetal hormones and fetal growth. *Cont.ynec. Obstet.* 3:1-20.
- Jost, A., Gilbert, M., Kervran, A. (1975) Plasma insulin and liver glycogen storage in rabbit and rat fetuses. *Pediatric Res.* 9:683.
- Jost, A., Picon, L. (1970) Hormonal control of fetal development and metabolism. *Adv. Metab. Disord.* 4:123-184.
- Jost, A., Rieutort, M., Bourbon, J. (1979) Hormone de croissance plasmatique chez le foetus de lapin. Relations avec la maturation du foie et du poumon. *C.R. Acad. Sc. Paris serie D* 288:347-349.
- Kliegman, R.M., Miettinen, E.L., Rolin, W.M., Adam, P.A.J. (1981) Fetal and neonatal cerebral metabolism following maternal canine starvation. *Pediatr. Res.* 15:859-865.
- Köhler, E., Peters, H. (1970) Studies on the metabolism of glucose in mammalian embryonic tissue. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 266:371-372.
- Kohle, S.J., Vanucci, R.C. (1977) Glycogen metabolism in fetal and postnatal rat brain: influence of birth. *J. Neurochem.* 28:441-443.
- Kotiyar, B.J. (1971) Hypothalamic glucoreceptors: the phenomenon of plasticity. *Physiol. Behav.* 7:609-615.
- Langley, L.L. (1969) *Homeostasis*. Alhambra. Madrid.
- Manns, J.G., Brockmann, R.P. (1969) The role of insulin in the synthesis of fetal glycogen. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 47:917-921.
- Margolis, F.L., Roffi, J., Jost, A. (1966) Norepinephrine methylation in fetal rat adrenals. *Science* 153:153-154.
- Martin, J., Mok, C., Penfold, J., Howard, N., Cowne, D. (1973) Hypothalamic stimulation of insulin release. *J. Endocrinol.* 38:681-682.
- Mayes, P. (1976) Metabolismo de los carbonhidratos.

en:Harper, H.A. (ed.) Manual de química fisiológica. Editorial el Manual Moderno. México. p:272-310.

McEvoy, R.C., Hegre, O.D., Leonard, R.J., Lazarou, A. (1973) Fetal rat pancreas: differentiation of the acinar cell component in vivo and in vitro. *Diabetes* 22:584-589.

Nathanielsz, P.W. (1976) Fetal endocrinology: An experimental approach. North Holland Pub.Co. Amsterdam. p:53-87.

Neubert, D., Peters, H., Teske, S., Köhler, E., Barrach, H.J. (1971) Studies on the problem of "aerobic glycolysis" occurring in mammalian embryos. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 268:235-241.

Passoneau, J.V., Lauderdale, V.R. (1974) A comparison of three methods of glycogen measurement in tissues. *Analyt.Biochem.* 60: 405-412.

Pegonier, J.P., Leturque, A., Perre, P., Turlan, P., Girard, J. (1983) Effects of medium chain triglycerid feeding on glucose homeostasis in the newborn rat. *Am.J.Physiol.* 244(4):E629-634.

Phillips, M. (1983) Fetal catecholamines. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 137(7):840-855.

Phillips, M., Kitzmiller, J.L. (1981) The fetal and maternal catecholamine response to insulin-induced hypoglycemia in the rat. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 133:407-415.

Picon, L., Montané, J. (1959) Glycemies foetale et maternelle chez la ratte a divers stades de la gestation. Action de l'insuline injectée au foetus sur sa glycemie. *C.R.Acad.Sci.(Paris)* 262:660-663

Porte, D.Jr., Woods, S., Chen, M., Smith, P., Einsick, J. (1975) Central factors in the control of insulin and glucagon secretion. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 2:127-133.

Purves, M.J., Riscoe, T.J. (1966) Development of chemoreceptor activity. *Br.Med.Bull.* 22:56-60.

Ramsay, G.T., Sheahan, J.A., Martin, R.J. (1984) Comparison of lactate and glucose metabolism in the developing porcine placenta. *Am.J. Physiol.* 247(Regulatory Integrative Comp.Physiol.) 51:R735-R740.

Schwartz, A.L., Rall, T.W. (1973) Hormonal regulation of glycogen metabolism in neonatal rat liver. *Biochem.J.* 134:985-993.

Seron-Ferre, N., Jaffe, R.B. (1981) The fetal adrenal gland. *Ann. Rev.Physiol.* 43:527-552.

Simmons, S.A., Jones, M.D., Battaglia, F.C., Metzger, G. (1970) Insulin effect on fetal glucose utilization. *Pediatrics* 45:90-92.

Shambaugh, G. E. III, Koehler, R. A., Freinkel, N. (1977) Fetal fuels II: contributions of selected carbon fuels to oxidative metabolism in the rat conceptus. *Am. J. Physiol.* 233(4):E457-E461.

Shelley, H. J. (1960) Blood sugars and tissue carbohydrate in foetal and infant lambs and rhesus monkeys. *J. Physiol.* 152:527-552.

Shelley, H. J., Neligan, G. A. (1966) Neonatal Hypoglycemia. *Br. Med. Bull.* 22:34-39.

Snedcor, G. W., Cochran, W. G. (1980) *Statistical Methods*. 7th edition. Iowa State Univ. Press. USA.

Sodoyez-Goffaux, F., Sodoyez, J. C., Foa, P. P. (1971) Effects of gestational age, birth and feeding on the insulinogenic response to glucose and tolbutamide by fetal and newborn rat pancreas. *Diabetes* 20:586-591.

Spielman, H., Lücke, I. (1971) Problems connected with the measurement of the respiratory rate of whole rat embryos *in vitro*. *Nauwyn Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 220:10-17.

Spielman, H., Lücke, I. (1973) Changes in the respiratory activity of different tissues of rat and mouse embryos during development. *Nauwyn Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 228:151-164.

Szabo, A., Szabo, O. (1975a) Influence of the insulin sensitive central nervous system. *Am. J. Physiol.* 253:121-133.

Szabo, O., Szabo, A. (1972) Evidence for an insulin sensitive central nervous system. *Am. J. Physiol.* 223:1319-1333.

Szabo, O., Szabo, A. (1975b) Studies on the nature and mode of action of the insulin-sensitive glucoregulator receptor in the central nervous system. *Diabetes* 24:328-336.

Tanimura, T., Shepard, T. H. (1970) Glucose metabolism by rat embryos *in vitro*. *Proc. Soc. Exp. Biol. (NY)* 125:51-54.

Thommes, P. C., McCarter, Ch. F., Nguyen, L. H. (1969) Endocrine control of yolk-sac-membrane glycogen in the developing chick embryo. *Physiol. Zool.* 41:491-499.

Tschlor, N. G., Colwell, J. R., Battaglia, F. C., Makowski, E. L., Meschia, G. (1971) Comparison of glucose, fructose and oxygen uptakes by fetuses of fed and starved ewes. *Am. J. Physiol.* 221:234-237.

Unger, R. H., Dobbs, R. E., Deci, L. (1978) Insulin, Glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Ann. Rev. Physiol.* 40:307-342.

Vannucci, R. C., Duffy, T. E. (1974) Influence of birth on carbohydrate and energy metabolism in rat brain. *Am. J. Physiol.* 224(4):930-940.

Walker, D. W. (1984) Peripheral and central chemoreceptors in the

fetus and the newborn. *Ann. Rev. Physiol.* 46:687-703.

Woods, S.C. (1972) Conditioned hypoglycemia: effect of vagotomy and pharmacological blockade. *Am. J. Physiol.* 222:1424-1427.

Woods, S.C., Porte, D. Jr. (1974) Neural control of endocrine pancreas. *Physiol. Rev.* 54(3):596-616.

Yeung, D., Oliver, I.T. (1967) Development of gluconeogenesis in neonatal rat liver. *Biochem. J.* 105:1225-1233.

Zwilling, E. (1951) Carbohydrate metabolism in insulin treated chick embryos. *Arch. Biochem. Biophys.* 33:233-242.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

APENDICE I

TABLAS ESTADISTICAS

TABLA I Analisis de varianza de los cambios en el contenido de glucosa en los distintos órganos durante el periodo fetal de la rata.

	ORIGEN	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F	p
SANGRE ARTERIAL	edad	4.40	3	1.47	59.68	1*10E-9 *
	error	1.49	61	0.02		
	total	5.90	64	0.09		
SANGRE VENOSA	edad	5.62	3	1.87	81.72	1*10E-9 *
	error	1.39	61	3.02		
	total	7.02	64	0.11		
HIGADO	edad	547.60	3	182.53	100.58	3*10E-10 *
	error	101.63	56	1.81		
	total	649.23	59	11.00		
CORAZON	edad	2.08	3	0.70	1.76	0.17
	error	12.07	31	0.39		
	total	14.15	34	0.42		
MUSCULO ESQUELETICO	edad	2.25	3	1.16	4.69	0.01 *
	error	10.48	44	0.24		
	total	13.82	47	0.29		
CEREBRO	edad	1.89	3	0.63	2.61	0.06
	error	15.40	69	0.22		
	total	16.29	70	0.26		
RINON	edad	2.90	2	1.45	4.32	0.02 *
	error	8.73	26	0.34		
	total	11.63	28	0.41		

**TABLA 2 ANALISIS DE VARIANZA DE LOS CAMBIOS EN EL CONTENIDO DE
 GLUCOGENO EN LOS DISTINTOS ORGANOS DURANTE EL PERIODO FETAL DE LA
 RATA**

	ORIGEN	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F	p
HIGADO	edad	22651.36	3	7550.46	83.16	1*10E-9 *
	error	5084.54	56	90.79		
	total	27735.91	59	470.10		
CORAZON	edad	167.65	3	55.88	3.06	0.04 *
	error	548.72	30	18.29		
	total	716.36	33	21.71		
MUSCULO ESQUELETICO	edad	103.66	3	34.55	4.30	0.01 *
	error	352.13	44	8.03		
	total	456.82	47			
CEREBRO	edad	82.05	3	27.36	2.84	0.04 *
	error	655.19	68	9.65		
	total	738.28	70			
RINON	edad	28.54	2	14.27	1.40	0.27
	error	265.90	26	10.23		
	total	294.43	28	10.52		

* estadisticamente significativo (p<.05)

TABLA III PRUEBA DE "t" DE STUDENT ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE GLUCOSA Y GLUCOGENO EN LOS DISTINTOS ORGANOS EN LA RATA FETAL DEL DIA 21 Y EL RECIEN NACIDO DE 3 DIAS DE EDAD.

	GLUCOSA			GLUCOGENO		
	Concentración en el feto (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	Concentración en el recién nacido (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	p	Concentración en el feto (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	Concentración en el recién nacido (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	p
HIGADO	8.56 ± .37 (36)	8.78 ± .37 (13)	.7311	62.67 ± 3.62 (37)	15.21 ± 0.89 (13)	1*10E-9
CORAZON	1.67 ± .07 (37)	1.60 ± .10 (6)	.7328	14.77 ± 3.86 (37)	7.90 ± 0.30 (6)	.003*
MUSCULO ESQUELETICO	1.85 ± .08 (37)	1.20 ± .09 (7)	.0012*	12.12 ± 0.52 (37)	5.37 ± 1.38 (7)	1*10E-4
CEREBRO	1.22 ± .08 (40)	1.05 ± .11 (11)	.3495	6.18 ± 0.46 (39)	3.31 ± 0.85 (11)	.005*
RIÑON	1.21 ± .08 (38)	1.00 ± .07 (6)	.2944	7.48 ± 0.51 (40)	3.83 ± 0.89 (6)	.011*

71

TABLA IV PRUEBA DE "t" DE STUDENT ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE GLUCOSA Y GLUCOGENO EN LOS DISTINTOS ORGANOS EN LA RATA RECIEN NACIDA DE 3 DIAS DE EDAD Y EL ADULTO DE 90 DIAS.

	GLUCOSA			GLUCOGENO		
	Concentración en el recién nacido (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	Concentración en el adulto (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	p	Concentración en el recién nacido (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	Concentración en el adulto (mg/g) $\bar{X} \pm e.s. (n)$	p
HIGADO	8.78 ± .37 (13)	15.23 ± .03 (15)	1*10E-8	15.21 ± 0.89 (13)	44.74 ± 5.82 (15)	.0001*
CORAZON	1.60 ± .10 (6)	1.60 ± .16 (13)	1.000	7.90 ± 1.30 (6)	12.81 ± 2.29 (13)	.1842
MUSCULO ESQUELETICO	1.20 ± .09 (7)	1.75 ± .17 (15)	.046*	5.37 ± 1.38 (7)	14.61 ± 2.07 (15)	.0092*
CEREBRO	1.05 ± .11 (6)	0.74 ± .03 (10)	.017*	3.31 ± 0.85 (11)	6.58 ± 0.51 (10)	.0044*
RIÑON	1.00 ± .07 (6)	1.85 ± .26 (8)	.016*	3.83 ± 0.89 (6)	7.9 ± 1.08 (8)	.0172*