



Avances en Diabetología



O-044. - EL RETRASO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO COMPROMETE LA MOVILIZACIÓN HEPÁTICA DEL GLUCÓGENO TRAS EL NACIMIENTO ASOCIADA A UN DEFECTO DEL FLUJO AUTOFÁGICO EN RATAS WISTAR

E. Fernández Millán^a, J. de Toro Martín^b, E. Lizárraga Mollinedo^b, F. Escrivá Pons^a y C. Álvarez Escolá^a

^aCiber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Instituto de Salud Carlos III). Madrid. ^bDepartamento Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Resumen

Objetivos: La autofagia del glucógeno es un proceso altamente regulado que contribuye al mantenimiento de la homeostasis glucídica bajo condiciones de demanda de la producción de glucosa, como en el hígado de los recién nacidos. La interrupción del aporte de nutrientes materno tras el nacimiento, conduce al desarrollo de hipoglucemia en el neonato. Esto promueve la secreción de glucagón y desencadena la activación de la vía del cAMP/PKA e induce la autofagia del glucógeno. Previamente hemos encontrado en un modelo murino de restricción nutricional, que el retraso en el crecimiento intrauterino favorece la acumulación masiva de glucógeno en el hígado de los fetos y neonatos. Los neonatos restringidos (R) mostraron hipoglucagonemia y resistencia hepática al glucagón aunque hipersensibilidad a la insulina. Dado que la restricción nutricional durante etapas críticas del desarrollo ha sido asociada a la aparición de diabetes tipo 2 durante la edad adulta, en este trabajo quisimos estudiar la actividad autofágica del hígado de los neonatos R y si alteraciones en este proceso podrían estar relacionadas con la aparición de resistencia a la insulina.

Material y métodos: Al término de la gestación se practicó una cesárea a la rata gestante, alimentada *ad libitum* (C) o restringida nutricionalmente en un 65% (R) y los neonatos fueron mantenidos separados de sus madres 3 y 6h. Se cuantificó el glucógeno hepático por hidrólisis ácida y el hígado fue analizado por microscopia electrónica (MET). Los niveles proteicos de las enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa y los marcadores de autofagia se valoraron por Western blot en homogeneizados hepáticos.

Resultados: En los neonatos C, el glucógeno disminuyó rápidamente entre las 3 y 6h de vida mientras que permaneció significativamente elevado en los neonatos R. La glucógeno sintasa se encontró más activa en el grupo R tras 3 y 6h de ayuno, la forma fosforilada de la GSK3 incrementó y los niveles de las enzimas glucógeno fosforilasa y PEPCK se hallaron disminuidos. En paralelo, los neonatos C ayunados 6h, mostraron una marcada inducción de la conversión a LC3BII pero no así los neonatos R los cuales presentaron además un acúmulo de p62 y una mayor fosforilación de mTOR. La MET mostró un aumento de la actividad autofágica y un consumo de las reservas de glucógeno entre las 3 y 6h tras el nacimiento en los neonatos C mientras que en las ratas R la formación de autofagosomas se vio significativamente reducida.

Conclusiones: El defecto en el flujo autofágico podría conducir a una renovación inadecuada de macromoléculas como el glucógeno o lípidos en los individuos con retraso intrauterino y, en consecuencia, comprometer la función metabólica del hígado favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina.

Agradecimientos: CIBERDEM (ISCIII), MINECO (BFU2011/25420), CAM (S2010/BMD-2423), España.