

Defectos genéticos de la glucocinasa y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

A.L. CUESTA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Hospital Carlos Haya. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

La glucocinasa es una enzima fosforilante que controla la entrada de glucosa a la ruta glucolítica catalizando la transferencia de un fosfato desde el adenosintrifosfato a la glucosa, para dar lugar a la glucosa-6-fosfato en la primera y limitante reacción de la glucólisis. Debido a sus características cinéticas y funcionales, se considera el sensor de la glucosa sanguínea en los tejidos donde se expresa. En la célula β pancreática gobierna la secreción de insulina estimulada por la glucosa; en la célula α pancreática está implicada en la secreción de glucagón, y en el hepatocito es de gran importancia en la capacidad de almacenamiento de glucógeno. El papel que desempeña la glucocinasa en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa es de tal importancia que mutaciones en el gen que codifica por la enzima glucocinasa van a dar lugar a cuadros patológicos, que abarcan desde diabetes mellitus neonatal permanente de carácter grave y con necesidad de tratamiento insulínico desde el primer día de vida, hasta hipoglucemia hiperinsulinémica familiar de carácter muy grave y refractaria a tratamiento quirúrgico. No obstante, la forma más común de presentación de la patología de la glucocinasa es como diabetes monogénica MODY (*maturity onset diabetes of the young*) 2, de carácter leve. La reciente descripción de un activador alostérico de la glucocinasa demuestra que esta enzima puede ser una diana adecuada para compuestos que actúen sobre ella y sobre su funcionalidad para el tratamiento de la diabetes.

Palabras clave: Glucocinasa. GK. Enzimología. Fisiología de la secreción de insulina. Célula β pancreática. Célula α pancreática. Patología de la glucocinasa. MODY 2. Diabetes monogénica. Diabetes neonatal permanente. Hiperinsulinismo familiar. Activador alostérico de la glucocinasa.

ABSTRACT

Glucokinase is a phosphorylating enzyme that controls the entry of glucose to the glycolytic pathway by catalyzing the transfer of a phosphate group from ATP to glucose to produce glucose-6-phosphate in the first and limiting reaction of glycolysis. Because of its kinetic and functional characteristics, glucokinase is considered as a blood glucose sensor in the tissues in

Correspondencia: Dr. A.L. Cuesta.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Fundación Hospital Carlos Haya.
Complejo Hospitalario Carlos Haya.
Pabellón C (Hospital Civil). Pabellón 1, sótano.
Pza. del Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga. España.
Correo electrónico: antoniol.cuesta.exts@juntadeandalucia.es

which it is expressed. In pancreatic β cells it governs insulin secretion stimulated by glucose, in pancreatic α cells it is involved in glucagon secretion and in hepatocytes it is highly important in glycogen storage capacity. Because of the importance of glucokinase in maintaining glucose homeostasis, mutations in the gene coding for the glucokinase enzyme give rise to diseases that range from permanent severe neonatal diabetes mellitus requiring insulin treatment from the first day of life to severe familial hyperinsulinemic hypoglycemia refractory to surgical treatment. Nevertheless, the most common form of presentation of glucokinase defects is mild monogenic diabetes (MODY 2). The recent description of an allosteric glucokinase activator demonstrates that this enzyme could be a suitable target for compounds that act on it and on its functionality in the treatment of diabetes.

Key words: Glucokinase. GK. Enzymology. Physiology of insulin secretion. Pancreatic beta cell. Pancreatic alpha cell. Glucokinase defects. MODY 2. Monogenic diabetes. Permanent neonatal diabetes. Familial hyperinsulinism. Allosteric glucokinase activator.

INTRODUCCIÓN

Enzimología, modelo estructural y papel fisiológico de la glucocinasa

La glucocinasa (GK) o hexocinasa IV es una enzima fosforilante en la que, a diferencia del resto de las hexocinasas I-III, el único sustrato fisiológico relevante es la glucosa; de ahí su nombre¹. Sus características cinéticas y funcionales, junto con su distribución tisular en el humano, hacen que el papel que esta enzima desempeña en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa sea de una gran importancia. La GK es una enzima de 50 kD con 3 isoformas, GK-I GK-L₁ y GK-L₂, compuestas por 458 a 466 aminoácidos². El comportamiento cinético de sus 2 sustratos, glucosa y la forma de la adenosintrifosfato (ATP) MgATP²⁻, aunque comparables en todas sus isoformas, es diferente del de resto de las hexocinasas I-III. La GK posee una actividad catalítica (K_{cat}) de 60-90 s⁻¹, un comportamiento cooperativo para la glucosa con un coeficiente de Hill (n_H) de 1,5-1,9 (n_H no posee unidades de expresión) y una baja afinidad por la glucosa ($S_{0,5} = 6-10$ mmol/l) con preferencia por los α -anómeros. No obstante, con respecto a su segundo sustrato, MgATP²⁻, presenta un comportamiento no cooperativo, con una afinidad (K_m) de 0,3-0,6 mmol/l^{1,3,4}.

La manoheptulosa es un inhibidor competitivo muy útil de la GK (K_i de aproximadamente 0,5 mM)⁵. La GK no está regulada por sus metabolitos (glucosa-6-P) o cofactores (p.

ej., P₁) del metabolismo de la glucosa en la célula β, y se activa ante compuestos sulfidrilos, incluido el glutatión, a concentraciones fisiológicas intracelulares (p. ej., 2-6 mM). La GK es inhibida por el ácido graso palmitoil-CoA con concentraciones de μM³, y es también inhibida competitivamente con glucosa por una proteína reguladora (GKRP), a la que a su vez contrarregula la fructosa-1-fosfato⁶. La unión de GK a GKRP permite la transferencia reversible de GK a la matriz nuclear⁷.

La GK se expresa en células productoras de insulina (células β pancreáticas)⁸, células productoras de glucagón (células α pancreáticas)⁹, hepatocitos¹⁰ e hipotálamo¹². Esta distribución tisular única de la GK, junto con evidencias fisiológicas, fortalece el emergente concepto de una red de señales neuroendocrinas entre los órganos productores de GK encargada del mantenimiento de la homeostasis de la glucosa¹¹ (fig. 1). La GK que se expresa en células β y α pancreáticas, hipotálamo y enterocitos es del tipo islote (GK-I), mientras que la expresada en el hígado es la GK de tipo hepático, que a su vez presenta 2 isoformas; GK-L₁ y GK-L₂¹¹.

En las células donde se expresa la GK y donde el transporte de glucosa hacia el interior de la célula no es limitante, la GK cataliza la transferencia de un fosfato desde la ATP a la glucosa para dar lugar a glucosa-6-fosfato en la primera y limitante reacción de la glucólisis; de esta forma controla la entrada de glucosa a la ruta glucolítica¹, que en la célula β implica la estimulación de la secreción de insulina, y por esta razón se considera a la GK el sensor de la glucosa sanguínea para la secreción de insulina estimulada por la glucosa (SIEG) por dicha célula (fig. 2)⁸. El papel que la GK desempeña en otros tejidos es importante, ya que en la

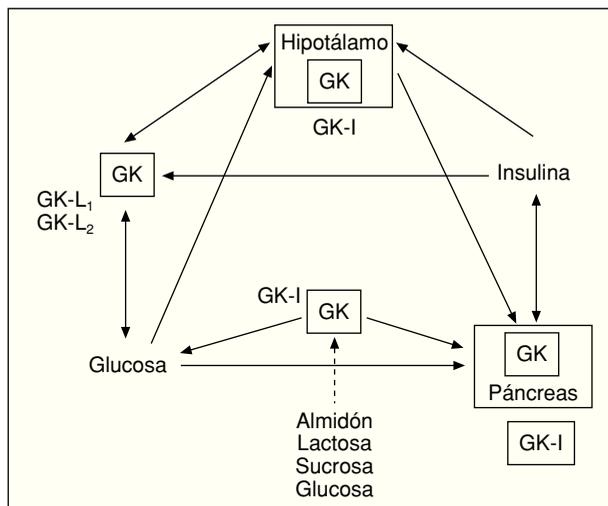


Fig. 1. Tejidos involucrados en la homeostasis de la glucosa y cuyas células contienen el sensor de glucosa glucocinasa (GK). La adecuada interconexión de estos componentes por medio de la glucosa, hormonas y neurotransmisores es necesaria para el control apropiado de dicha homeostasis.

célula α pancreática está implicada en la secreción de glucagón⁹, y en el hepatocito es de gran importancia en la capacidad de almacenamiento de glucógeno, sobre todo en el estado posprandial¹³, debido a su efecto sobre la enzima glucógeno sintetasa¹³.

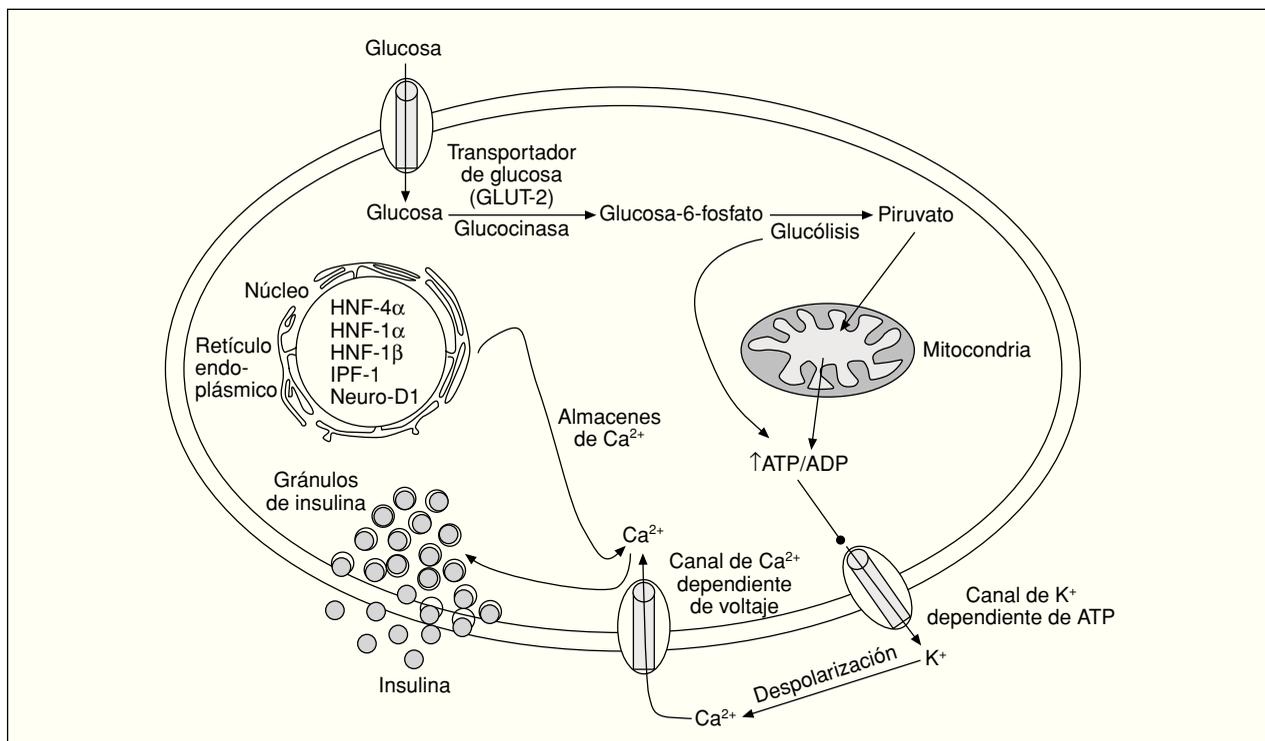


Fig. 2. Producción de insulina por la célula β pancreática. La glucosa, una vez transportada de forma facilitada hacia el interior de la célula β, es fosforilada por la glucocinasa. La consiguiente producción de piruvato incrementará la relación adenosintrifosfato/adenosinbifosfato (ATP/ADP) intracitoplasmática, lo que cerrará los canales de potasio dependientes de la ATP, que a su vez despolarizará la membrana; esto dará lugar a la entrada de Ca²⁺ extracelular, lo cual causará la secreción de insulina a la circulación. HNF: factor nuclear hepático; IPF-1: factor 1 promotor de la insulina; Neuro-D1: factor 1 de diferenciación neurogénica..

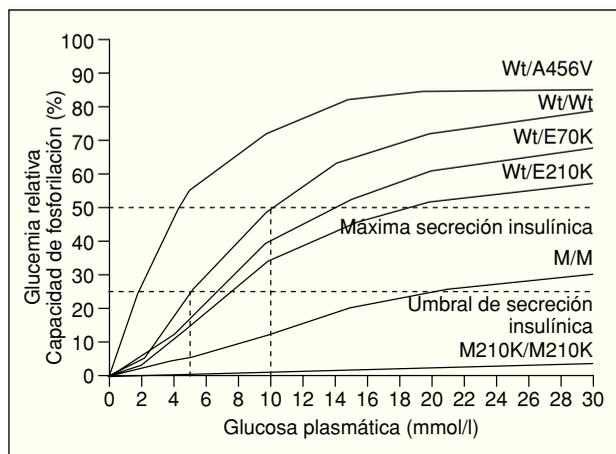


Fig. 3. Impacto de diversas mutaciones en el gen de la glucocinasa sobre el umbral fisiológico de secreción insulínica por la célula β pancreática.

En la figura se observa cómo el umbral de secreción de insulina, tanto basal como máxima, se desplaza dependiendo del tipo de mutación. En el caso de mutaciones inactivantes el desplazamiento será hacia la derecha, y será más pronunciado dependiendo de la gravedad de la mutación (Wt/E70K, Wt/M210K y M210K/M210K). En las mutaciones activadoras el desplazamiento del umbral, por el contrario, será hacia la izquierda (Wt/A456V). Wt/M210K: mutación heterocigótica; M210K/M210K: mutación homocigótica.

El mecanismo de la SIEG por la célula β pancreática comienza con el transporte de glucosa a través de la proteína específica transportadora de glucosa GLUT-2, situada en su membrana citoplasmática. Dicha glucosa se transporta de forma facilitada desde el exterior hacia el interior de la célula β y de esta manera se igualan las concentraciones a ambos lados de la membrana citoplasmática. La GK fosforila la glucosa a glucosa-6-fosfato en el primer y limitante paso de la glucólisis. Este flujo glucolítico estará determinado por las concentraciones intracelulares de GK, sus características cinéticas y las concentraciones de glucosa y $MgATP^{2-}$. La consecuente producción de piruvato y su introducción en el metabolismo mitocondrial incrementará la producción de ATP y la relación ATP/adenosinbifostato (ADP) intracitoplasmática, lo que hará que los canales de K^+ dependientes del ATP se cierren; esto producirá en la membrana citoplasmática una despolarización que dará lugar a una apertura de los canales de Ca^{2+} dependiente del voltaje, y así se permitirá la entrada de Ca^{2+} hacia el interior celular, de manera que esta entrada de Ca^{2+} extracelular, junto con la movilización de los almacenes intracelulares de Ca^{2+} , dará lugar a que los gránulos contenedores de insulina se aproximen a la membrana citoplasmática y se lleve a cabo la secreción de insulina a la circulación (fig. 2)⁸.

El umbral fisiológico para la SIEG es de 5 mmol/l, que es la misma cantidad que la glucemia fisiológica en ayunas (p. ej., 90 mg/dl); teniendo en cuenta la característica funcional única de la GK, como es su comportamiento cooperativo con respecto a la glucosa, a glucemias de 90 mg/dl la GK mantiene el flujo glucolítico de la célula β pancreática aproximadamente a un 25% de su capacidad total, suficiente para mantener una secreción basal de insulina adecuada. Una vez superado este umbral, como es el estado posprandial, la GK aumentará su actividad y hará que a valores de glucemia posprandial el flujo glucolítico aumente (a valores de glucemia de 180 mg/dl habrá aumentado hasta un 60% aproximadamente), lo que implica un aumento en la secre-

ción de insulina suficiente para disminuir las elevadas cifras de glucemia posprandial⁵.

La estrecha relación fisiológica entre el metabolismo de la glucosa en la célula β pancreática, gobernado por la GK, y la secreción de insulina por dicha célula indica que una correcta funcionalidad de la GK es imprescindible para el mantenimiento del umbral fisiológico para la SIEG en 90 mg/dl (5 mmol/l). Por lo tanto, es predecible que alteraciones, tanto en la expresión celular como en las características cinéticas de la GK, harán que dicho umbral fisiológico cambie (fig. 3) afectando tanto a la secreción de insulina como al equilibrio de la red de señales neuroendocrinas entre los órganos productores de GK, lo que alterará el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa (figs. 1 y 2).

PATOLOGÍA DE LA GLUCOCINASA

Mutaciones en el gen que codifica la enzima GK pueden dar lugar a la creación de una proteína con características cinéticas y funcionales alteradas que afectará al adecuado mantenimiento de la homeostasis de la glucosa e implicará la aparición de diferentes cuadros patológicos. Éstos, dependiendo del tipo de mutación, van desde la ausencia total de secreción insulínica hasta una grave hipersecreción insulínica incompatible con la vida si no recibe tratamiento adecuado¹⁴⁻¹⁶.

Diabetes debida a alteraciones de la glucocinasa

El cuadro diabético está producido por mutaciones de carácter inactivantes en el gen de la GK y puede ser tanto de carácter leve, como es el caso de la diabetes monogénica conocida como MODY (*maturity onset diabetes of the young*)²¹⁴, como de carácter grave, caso de la diabetes neonatal persistente con necesidad de tratamiento insulínico para poder sobrevivir^{15,17}. En la actualidad existen más de 150 mutaciones inactivantes descritas en el gen de la GK, tanto de carácter heterocigótico como homocigótico, que causan diabetes y afectan a todas las etnias y razas^{14,15,17-19}. La enzima resultante de mutaciones inactivantes en GK va a dar lugar a una serie de defectos tales como una disminución de la afinidad de la GK por sus 2 sustratos (glucosa y $MgATP^{2-}$), una disminución de su actividad catalítica o bien una inestabilidad térmica⁴ que, solos o en combinación, reducirán la actividad y eficacia de la GK en la célula β pancreática, lo que afectará negativamente a la secreción de insulina (tabla 1).

Diabetes monogénica leve o MODY 2

La hiperglucemia en las personas afectadas de MODY 2 es el resultado de una reducción de la sensibilidad de la célula β a la glucosa²⁰, así como de una disminución de la síntesis hepática de glucógeno posprandial²¹. La disminución de la actividad de la GK y la consiguiente reducción de la sensibilidad de la célula β a la glucosa darán lugar a un desplazamiento hacia la derecha en la curva dosis-respuesta de la secreción de insulina inducida por glucosa, sin reducir la secreción máxima de insulina²⁰. Si en condiciones fisiológicas normales la concentración de glucosa en sangre necesaria para la estimulación de insulina (umbral fisiológico para la SIEG) es de alrededor de 90 mg/dl (5 mmol/l), en estos pacientes dicho umbral se encuentra aumentado hasta aproximadamente 108-126 mg/dl (6-7 mmol/l) (fig. 3). Este aumento en el umbral hace que las concentraciones plasmáticas de glucosa, tanto basal como a las 2 h tras una sobrecarga oral de glucosa, se encuentren tan sólo levemente elevadas (fig. 4)²², característica que la diferencia de otros tipos de diabetes monogénicas MODY.

TABLA 1. Resultados de estudios funcionales realizados en la glucocinasa nativa y mutaciones causantes de enfermedad

Características cinéticas y funcionales	Proteína nativa sana WT	Proteína mutada M210K causante de diabetes	Proteína mutada Y214C causante de hiperinsulinismo
Afinidad por la glucosa ($S_{0,5}$) (mM)	6-10	38,7	1,3
Cooperatividad (n_H)	1,6-1,8	1,63	1,2
Afinidad por ATP ($ATP-K_m$) (mM)	0,2-0,6	1,38	0,5
Actividad catalítica (K_{cat}) (s^{-1})	50-60	16,7	87,5
Eficacia catalítica ($K_{cat}/S_{0,5}$) (s^{-1}/mM)	7-9	0,4	67,3

En la tabla se comparan los resultados de funcionalidad obtenidos tras el estudio de la glucocinasa nativa sana (WT) y de una mutación causante de diabetes (M210K) y otra causante de hiperinsulinismo (Y214C). Es de resaltar la diferencia existente en la actividad catalítica entre las diferentes proteínas. ATP: adenosintrifosfato.

Los pacientes con MODY 2 presentan una hiperglucemia en ayunas leve y no progresiva^{14,23}, y menos de un 50% de ellos evolucionan a una diabetes franca; en estos casos, la mayoría de los pacientes son obesos o ancianos. Esta ausencia de progresión de la hiperglucemia está relacionada con mecanismos fisiológicos de compensación dentro de la célula β pancreática, que darán lugar a un relativo incremento de la respuesta secretora insulínica. De manera que la hiperglucemia leve va a originar un incremento en la expresión del alelo sano del gen de la GK, con lo que se limitará la gravedad del defecto de la secreción de insulina estimulada por la glucosa²⁴. La posibilidad de que los mecanismos de compensación se den sólo en la célula β es debida a que el promotor de la GK de la célula β está regulado principalmente por la glucosa, mientras que el promotor de la GK hepática está regulado principalmente por la insulina.

Este tipo de diabetes es habitualmente asintomática en el momento del diagnóstico y por lo general el tratamiento consiste en dieta y ejercicio. El tratamiento con antidiabéticos orales, aunque en algunos casos es necesario, no es habitual y aproximadamente un 2% de los pacientes necesitará tratamiento insulínico²⁵. La aparición de complicaciones conocidas asociadas a la diabetes es rara en esta forma de diabetes monogénica. La glucemia en ayunas que presentan estos pacientes oscila entre 110 y 145 mg/dl (6,1 a 6,8 mmol/l), y la intolerancia glucídica en los portadores de mutaciones en el gen de la GK puede detectarse, en la mayoría de los casos, a edades tempranas, y en algunos incluso días después del nacimiento^{14,26}. Las mutaciones heterocigóticas en el gen que codifica a la GK están también relacionadas con la diabetes gestacional, y aproximadamente un 50% de las mujeres portadoras de este tipo de mutación presentarán diabetes gestacional²⁷, cuyo tratamiento usual es insulínico.

En este punto, es importante destacar el efecto de las mutaciones heterocigóticas en el gen de la GK sobre el crecimiento fetal intrauterino y el peso fetal al nacer. Si un feto no presenta mutación en el gen de la GK y está expuesto a un ambiente hiperglucémico intrauterino, debido a que la madre es portadora de una mutación también heterocigótica en el gen de la GK, la combinación de una hiperglucemia intrauterina con una secreción de insulina aumentada por parte del feto, como respuesta a esta hiperglucemia, dará lugar a un mayor peso al nacimiento (aproximadamente 0,5 kg). En el caso de que tanto la madre como el feto posean una mutación heterocigótica en el gen de la GK, el peso del feto al nacer será normal debido al equilibrio entre la hiperglucemia de la madre y la incapacidad del feto para captar esa hiperglucemia y, por lo tanto, para aumentar la secreción de insulina. Otra posibilidad es que el feto sea portador de una mutación heterocigótica y la madre no. En este caso el feto, debido a que su umbral para la SIEG es más alto que el de la madre, tendrá una secreción de insulina insuficiente

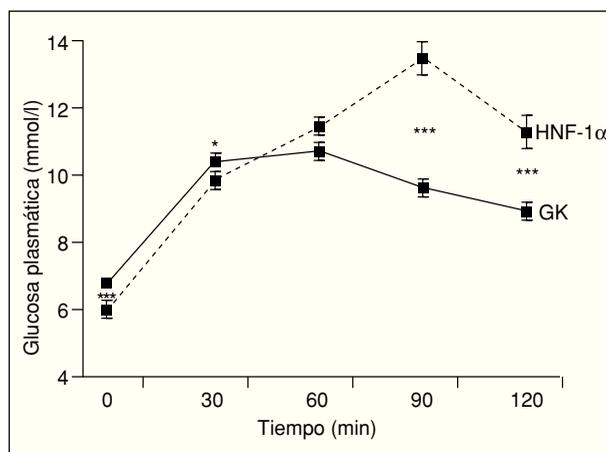


Fig. 4. Concentraciones plasmáticas de glucosa, tanto basal como a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa en pacientes con diabetes monogénica MODY 2 y MODY 3. La diferencia en las concentraciones plasmáticas de glucosa entre los minutos 0 y 120 es menor en los pacientes afectados de MODY 2. Asimismo, las glucemias en ayunas es superior a las que presentan los pacientes afectados de MODY 3. HNF: factor nuclear hepático; GK: glucocinasa. (Adaptada de Stride et al²².)

y, por lo tanto, una disminución del peso al nacimiento que por lo general es de aproximadamente 0,5 kg²⁸.

Diabetes neonatal permanente debida a alteraciones de la glucocinasa

La diabetes neonatal se define como la hiperglucemia que se diagnostica durante el primer mes de vida, necesita tratamiento insulínico para su control y, a menudo, se acompaña de un retraso del crecimiento intrauterino del feto. En todos los casos de diabetes neonatal permanente debida a mutaciones en el gen de la GK los 2 alelos están afectados, bien por una mutación de carácter homocigótico o de carácter heterocigótico compuesto (p. ej., cada alelo posee una mutación distinta)^{15,17}. En estos fetos existe una deficiencia completa de GK que va a dar lugar a un acusado retraso del crecimiento fetal intrauterino. En estos casos, aunque se encuentra en un ambiente hiperglucémico debido a la diabetes materna, la cual posee una mutación heterocigótica para el mismo gen, el feto es incapaz de percibir la hiperglucemia de la madre, por lo que el resultado será un peso al nacer muy bajo, con una media de 1.728 g^{15,17}.

La clínica que presentan los pacientes con este tipo de diabetes es muy similar. Todos presentan un retraso del crecimiento uterino de carácter moderado a grave y la enfermedad se manifiesta durante los 10 primeros días de vida

con hiperglucemias no cetósicas que oscilan entre 500 y 1.500 mg/dl (27-83 mmol/l) y con necesidad de tratamiento insulínico. El desarrollo psicomotor de estos pacientes es normal. Tampoco presentan ninguno de los marcadores de diabetes tipo 1 ni signos de complicaciones diabéticas típicas de la diabetes tipo 1. Una característica muy interesante de estos pacientes es la negatividad en la detección del péptido C, lo cual refuerza la importancia de la GK en la secreción de insulina incluso basal, la cual es el 50% de la secreción diaria y no sólo en la SIEG.

Hiperinsulinismo debido a alteraciones de la glucocinasa

Las mutaciones activadoras del gen de la GK van a dar lugar a la creación de una proteína que, debido a sus características funcionales, hará que disminuya el umbral para la SIEG (fig. 3). Esta disminución del umbral para la SIEG hará que la célula β del islote pancreático comience la secreción de insulina con cifras de glucemia inferiores a las fisiológicas (5 mmol/l), y dicha secreción se mantendrá hasta que la glucemia descienda hasta valores que serán aún más bajos de los necesarios para las estimulación de la SIEG.

El fallo en la supresión de insulina durante la hipoglucemia por parte de la célula β pancreática es la base fisiopatológica de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI)²⁹. Mutaciones en el receptor de la sulfonilurea 1³⁰ de la célula β pancreática, en el rectificador interno de los canales de potasio (Kir6.2)³¹ de la misma célula y en el gen que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa³², junto con mutaciones en el gen de la GK^{16,33-35}, son responsable del 50% de todos los casos de HHPI. Estos pacientes corren el riesgo de presentar una lesión cerebral permanente debido a la recurrente y continua hipoglucemia. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y adecuado de esta enfermedad es de gran importancia.

Desde que en 1998 se publicó el primer caso de HHPI debido a una mutación activadora de carácter heterocigótico en el gen de la glucocinasa (V455M)¹⁶, se han descrito otras 4 mutaciones activadoras (T65I, W99R, Y214C y A456V) causantes de HHPI³³⁻³⁵. La clínica que presentan estos pacientes abarca desde formas leves con excelente respuesta tanto al tratamiento dietético como al farmacológico hasta formas muy graves refractarias al tratamiento incluso quirúrgico. Esta heterogeneidad en todos los aspectos de la enfermedad hace necesario un profundo conocimiento de esta patología, tanto para evitar posibles daños irreversibles como para impartir un adecuado consejo genético.

La presentación clínica y la edad de diagnóstico del hiperinsulinismo debido a mutaciones en el gen de la GK varían incluso entre personas portadoras de la misma mutación y pertenecientes a la misma familia^{33,34}, de manera que en un paciente la enfermedad puede manifestarse en el momento del nacimiento como una hipoglucemia neonatal, mientras que otros miembros de la misma familia, incluso uno de los progenitores, pueden no haber presentado síntomas de hipoglucemia hasta la adolescencia o hasta entrada la edad adulta^{33,34}. Es de destacar la observación de la aparición de diabetes en la edad adulta tardía en algunos portadores de mutaciones activantes de la GK¹⁶. De todos los pacientes diagnosticados hasta la fecha, un tercio de los casos presentaron hipoglucemias neonatales no cetósicas durante el primer día de vida. Éstas pueden ser tanto asintomáticas y no necesitar tratamiento farmacológico alguno como graves, en las que el tratamiento intensivo con infusión intravenosa de glucosa y esteroides se hace necesario. Aproxima-

damente la mitad de todos los casos presentaron convulsiones hipoglucémicas antes de los 15 años de edad sin haber presentado ningún síntoma relacionado con la hipoglucemia antes de la aparición de las convulsiones, y al resto de los paciente se les diagnosticó en la edad adulta y en ningún caso la presentación de la enfermedad fue grave.

El peso al nacer de los pacientes también carece de homogeneidad, ya que las personas portadoras de mutaciones activadoras en el gen de la GK pueden tener un peso al nacer tanto elevado como disminuido e incluso normal. Asimismo, los valores de glucemia e insulina en el paciente son también diferentes según la mutación que presente; unos pueden mostrar valores de glucemia bajos y consistentes con una secreción de insulina alta pero regulada a dichas glucemias, mientras que otros pueden presentar glucemias bajas y erráticas, y una secreción de insulina que siempre se mantiene alta, con una respuesta contrarreguladora anormal. No obstante, en todos los casos la secreción de insulina y péptido C es inapropiada para las cifras de glucemia, y el perfil lipídico es normal. La respuesta al tratamiento farmacológico y quirúrgico fue excelente en todos los casos^{16,33,34}, excepto en los muy graves³⁵.

Un hallazgo que cabe esperar en estas personas, en las que el metabolismo del hepatocito está aumentado considerablemente, es la presencia de acumulación grasa en el hígado. Resulta interesante el hecho de que esta acumulación grasa hepática no se observa en los pacientes con HHPI debida a mutaciones en el gen de la GK, en los que, además del perfil lipídico normal antes comentado, no existe hepatomegalia. No obstante, en un caso concreto³⁵, la paciente presentó una hepatomegalia con un perfil lipídico normal. Este hallazgo demuestra el importante papel de la GK en varios aspectos del metabolismo hidrocarbonado y, por lo tanto, otra vez, en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el humano. La GK es necesaria para la activación de la glucógeno sintetasa y, por lo tanto, para la capacidad del hepatocito de formar y almacenar glucógeno¹³. Esto implica que un aumento o una disminución de la funcionalidad de la GK afectará a dicha sintetasa. Efectivamente, al contrario que en la diabetes producida por mutaciones inactivantes de la GK, donde la acumulación de glucógeno por el hígado está disminuida, es plausible pensar que las mutaciones activantes de la GK den lugar a un aumento de la síntesis y almacenamiento de glucógeno hepático, por lo que la hepatomegalia que presentaba la paciente afectada de HHPI grave³⁵ se debía principalmente a una importante acumulación de glucógeno debido a la constante activación de la glucógeno sintetasa por la GK; de ahí la ausencia de alteraciones lipídicas.

Estudio genético

Una pregunta importante es a qué pacientes hay que estudiar genéticamente para la GK. En el caso de pacientes que presentan un cuadro diabético, sería lógico seguir los siguientes criterios: *a)* historia familiar de diabetes en al menos 3 generaciones; *b)* uno de los padres presenta intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus leve; *c)* ausencia de marcadores de diabetes mellitus tipo 1; *d)* madre con diabetes gestacional y tratada tras el embarazo sólo con dieta; *e)* bajo peso al nacer (aproximadamente 500 g); *f)* obesidad rara en la familia; *g)* niños con diabetes neonatal, con un retraso en el crecimiento intrauterino de carácter moderado o grave y cuyos padres presentan intolerancia a la glucosa, y *h)* en ciertas culturas, estudiar la consanguinidad entre los padres.

En el caso de pacientes que presentan síntomas de hipoglucemia, los criterios lógicos a seguir serían: *a)* historia fa-

miliar de hipoglucemia en al menos 2 generaciones; *b*) uno de los padres presenta historia o síntomas indicativos de hipoglucemia; *c*) concentraciones de amonio plasmático normales; *d*) perfil lipídico normal; *e*) respuesta contrarreguladora afectada, y *f*) historia familiar de hipoglucemia que ha evolucionado a diabetes.

Defectos en la glucocinasa. Implicaciones terapéuticas

El gran control ejercido por la GK sobre el metabolismo de la glucosa hace que esta enzima sea una diana adecuada para compuestos que actúan sobre ella y sobre su funcionalidad. Recientemente, se ha descrito un activador alostérico de la GK³⁶ que aumenta la actividad de esta enzima y su afinidad por la glucosa en 1,5 y 4 veces, respectivamente, produciendo un descenso del umbral de la SIEG, lo que aumentará la secreción de insulina. Aunque el efecto de este activador es claro sobre la GK nativa sana y, por lo tanto, su potencial como tratamiento para la diabetes tipo 2 es obvio, no ocurre lo mismo cuando este activador se añade a diferentes mutaciones de la GK. Este efecto varía, ya que en algunos casos la enzima GK mutada restaura completamente su función, en otros la función sólo se restaura parcialmente y en otros no hay efecto³⁷. Es interesante observar que cuando el activador se añade a mutaciones activadoras de la GK no se produce ningún efecto, lo que indica un cierre conformacional de la molécula debido a la mutación que hace que se imposibilite la unión del activador a la GK.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardenas ML. Kinetic and structural properties of hepatic hexokinase D a monomeric cooperative enzyme. En: Cardenas ML, editor. "Glucokinase": its regulation and role in liver metabolism. New York: Springer-Verlag, 1995; p. 41.
- Veiga-da-Cunha M, Courtois S, Michel A, Gosselain E, Van Schaftingen E. Amino acid conservation in animal glucokinases. Identification of residues implicated in the interaction with the regulatory protein. *J Biol Chem* 1996;271:6292-7.
- Bell GI, Cuesta-Muñoz A, Matschinsky FM. Glucokinase. En: Creighton T, editor. *Encyclopedia of molecular medicine*. New York: John Wiley & Sons Inc., 2002; p. 1437-41.
- Davis EA, Cuesta-Muñoz A, Raoul M, Buettger C, Sweet I, Moates M, et al. Mutants of glucokinase cause hypoglycaemia and hyperglycaemic syndromes and their analysis illuminates fundamental quantitative concepts of glucose homeostasis. *Diabetologia* 1999;42:1175-86.
- Sweet IR, Najafi H, Li G, Grodberg J, Matschinsky FM. Measurement and modeling of glucose-6-phosphatase in pancreatic islets. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 1):E696-711.
- Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M, Niculescu L. The regulatory protein of glucokinase. *Biochem Soc Trans* 1997;25:136-40.
- De la Iglesia N, Veiga-da-Cunha M, Van Schaftingen E, Guinovart JJ, Ferrer JC. Glucokinase regulatory protein is essential for the proper subcellular localisation of liver glucokinase. *FEBS Letters* 1999;456:332-8.
- Matschinsky FM. Banting lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 1996;45:223-41.
- Heimberg H, De Vos A, Moens K, Quartier E, Bouwens L, Pipeleers D, et al. The glucose sensor protein glucokinase is expressed in glucagon-producing alpha-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7036-41.
- Iynedjian PB. Mammalian glucokinase and its gene. *Biochem J* 1993; 293(Pt 1):1-13.
- Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, Cox FG, Horveth K. Analysis of upstream promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *J Biol Chem* 1994;269:3641-54.
- Yang XJ, Kow LM, Funabashi T, Mobbs CV. Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. *Diabetes* 1999;48:1763-72.
- Gomis RR, Ferrer JC, Guinovart JJ. Shared control of hepatic glycogen synthesis by glycogen synthase and glucokinase. *Biochem J* 2000; 351(Pt 3):811-6.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vossilaire N, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697-702.
- Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Muñoz A, Bjorkhang L, Mosso O, Barbetti F. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344: 1588-92.
- Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998;338:226-30.
- Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, Odili S, Shehadeh N, Bakry D, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes* 2003;52: 2854-60.
- Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-24.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
- Byrne MM, Sturis J, Clement K, Vionnet N, Pueyo ME, Stollé M. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994;93:1120-30.
- Velho G, Petersen KF, Perseghin G, Hwang JH, Rotliman DL, Pueyo ME. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J Clin Invest* 1996;98:1755-61.
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427-35.
- Pearson ER, Velho G, Clark P, Stride A, Shepherd H, Froyling TM. β -cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 α and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001;50:S101-S7.
- Sreenan SK, Cockburn BN, Baldwin AC, Ostrega DM, Levisselti M, Grupe A. Adaptation to hyperglycemia enhances insulin secretion in glucokinase mutant mice. *Diabetes* 1998;47:1881-8.
- Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;19:915-9.
- Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia* 2000;43:1331-2.
- Ellard S, Beards F, Allen LI, Sepherd M, Ballantyne E, Harrey R, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000;43:250-3.
- Spyer G, Hattersley A, Sykes JE, Sturley R, MacLeod K. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:240-1.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fakete C, De Lonlay-Debeneg P, et al. Practical management of hyperinsulinism of infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;1982:F98-F107.
- Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, Haddad B, Mathedo PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995;268:426-9.
- Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996;5:1809-12.
- Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, Poncz M. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998;338:1352-7.
- Christensen HB, Jacobsen BB, Odili S, Brettger C, Cuesta Muñoz A, Hansen J, et al. The second activating mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes* 2002;51: 1240-6.
- Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA, Ellard S, Lamn WW, Campdell JW, et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 2003;52:2433-40.
- Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gómez-Zumaquero JM, Näntö-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a *de novo* glucokinase mutation [en prensa]. *Diabetes* 2004.
- Grimbsy J, Sarabu R, Corbett WL, Haynes NE, Bizarro FT, Colley JW, et al. Allosteric activators of glucokinase: potential role in diabetes therapy. *Science* 2003;301:370-3.
- Cuesta-Muñoz A, Buettger C, Davis E, et al. Novel pharmacological glucokinase activators partly or fully reverse the catalytic defects of inactivating glucokinase missense mutants that cause MODY-2. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A109.