

# Contenido en glut-4 y glut-1 y respuesta *in vivo* a la insulina en músculo de ratas subnutridas y realimentadas

Glut-4 and glut-1 content and *in vivo* insulin response in muscle from undernourished and refed rats

RUBIO, E.; AGOTE, M.; ESCRIVA, F., y PASCUAL-LEONE, A. M.  
Instituto de Bioquímica. Centro Mixto. Facultad de Farmacia. C.S.I.C. Universidad Complutense. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.

## RESUMEN

La subnutrición impuesta en la rata desde una etapa fetal hasta la edad adulta causa un incremento en la capacidad tisular de respuesta a la insulina, en cuanto a la captación de glucosa. Cuando las ratas previamente subnutridas acceden libremente al alimento durante un mes, su respuesta hormonal se normaliza. Dado que la subnutrición reduce considerablemente el tejido adiposo, esta modificación de la respuesta debe ser especialmente significativa, en términos cuantitativos, en el músculo. El contenido global de GLUT-4, principal transportador de glucosa en adipocito y fibra muscular, no se altera en el gastrocnemius por la subnutrición; ésta, en cambio, induce aumentos significativos del GLUT-1. Tras realimentación, la cantidad de este último se iguala al valor control. Es posible que la hipoglucemia crónica de las ratas malnutridas influya sobre el aumento del GLUT-1. Se sugiere, además, que la translocación del GLUT-4 por la insulina puede ser más eficaz en las ratas subnutridas.

**Palabras clave:** Subnutrición. Realimentación. Insulina. Transporte.

## ABSTRACT

Undernourished rats undergo an increase in insulin sensitivity. When these rats are refed *ad libitum*, insulin responsiveness is normalized. Since undernutrition reduces adipose tissue, the contribution of the muscle to the increase in glucose utilization must be remarkably increased in the food-restricted animals. GLUT-4 and GLUT-1 are the main glucose transporters in insulin-sensitive tissues. In this study we show that GLUT-4 content in gastrocnemius muscle from undernourished rats is not altered. However, underfeeding induces a significant increase in GLUT-1. When restricted rats are refed *ad libitum*, GLUT-4 content remains unaltered but GLUT-1 decreases, reaching the control value. Since undernourished rats have hypoglycaemia, we can consider the changes in GLUT-1 content as an adaptation to glucose availability. On the other hand, in order to explain the increase in glucose uptake in the absence of changes in the GLUT-4 content we suggest that the effect of insulin on GLUT-4 translocation could be improved in undernourished rats.

**Key words:** Undernutrition. Refed. Insulin. Transport.

Recibido: 28-11-96

Aceptado: 18-12-96

BIBLID [0004-2927(1996) 37:4; 957-969]

## INTRODUCCIÓN

La malnutrición crónica produce alteraciones de la homeostasis glucídica. En algunos casos, estas alteraciones son la causa del desarrollo de ciertas variedades de diabetes *mellitus* en el ser humano (1); paradójicamente, aunque la malnutrición proteico-energética también provoca en la rata una depresión de la capacidad insulino-secretora de las células  $\beta$ , en este animal no se produce un estado de intolerancia a la glucosa (2, 3) debido a que, simultáneamente, se incrementa su sensibilidad periférica a la insulina; este aumento implica que el estímulo insulínico sobre la captación de 2-desoxi glucosa sea superior en las ratas malnutridas que en las que son alimentadas *ad libitum*, tanto en el tejido adiposo blanco como en el muscular (4). Cuando la subnutrición se prolonga durante un período largo (desde una etapa fetal hasta la edad adulta), la proporción de reserva adiposa se reduce considerablemente en la rata (4); en esas circunstancias, el papel del tejido muscular, que en condiciones fisiológicas es el más importante cuantitativamente con respecto a la captación global de glucosa por el organismo (5), resulta todavía más determinante. De ahí el interés particular que presenta el estudio de los mecanismos moleculares activados por la subnutrición que causan el incremento en la sensibilidad a la insulina en el músculo.

Entre los mecanismos que alteran la sensibilidad a la insulina en la fibra muscular (o el adipocito) pueden considerarse los cambios de la cantidad de transportadores de glucosa presentes, en concreto GLUT-4 y GLUT-1, que son los mayoritarios en esas células. Son pocos los datos publicados referentes a situaciones en las que la sensibilidad a la hormona esté incrementada. En cambio, está bien establecido que en varios modelos experimentales en los que se encuentra deprimida como, por ejemplo, en la diabetes por estreptozotocina, la expresión y la cantidad de estos transportadores se presenta disminuida (6, 7). En otros cuadros de resistencia a la insulina, como la obesidad, se ha observado, además, una disminución de la fosfatidilinositol-3-kinasa en músculo, enzima que parece implicada en la translocación del GLUT-4 (8).

Hasta hoy no se ha estudiado sistemáticamente el efecto que puede causar una restricción proteico-energética crónica sobre las anteriores moléculas. También se desconoce si el incremento de la acción insulínica inducido por esa condición es irreversible o si, tras una rehabilitación nutricional, la situación regresa a la normalidad. El objetivo de este trabajo consiste en valorar el contenido de GLUT-4 y GLUT-1 en músculo de ratas adultas subnutridas desde la etapa fetal, así como determinar la tolerancia a la

Recibido: 28-11-96

Aceptado: 18-12-96

BIBLID [0004-2927(1996) 37:4; 957-969]

## INTRODUCCIÓN

La malnutrición crónica produce alteraciones de la homeostasis glucídica. En algunos casos, estas alteraciones son la causa del desarrollo de ciertas variedades de diabetes *mellitus* en el ser humano (1); paradójicamente, aunque la malnutrición proteico-energética también provoca en la rata una depresión de la capacidad insulino-secretora de las células  $\beta$ , en este animal no se produce un estado de intolerancia a la glucosa (2, 3) debido a que, simultáneamente, se incrementa su sensibilidad periférica a la insulina; este aumento implica que el estímulo insulínico sobre la captación de 2-desoxi glucosa sea superior en las ratas malnutridas que en las que son alimentadas *ad libitum*, tanto en el tejido adiposo blanco como en el muscular (4). Cuando la subnutrición se prolonga durante un período largo (desde una etapa fetal hasta la edad adulta), la proporción de reserva adiposa se reduce considerablemente en la rata (4); en esas circunstancias, el papel del tejido muscular, que en condiciones fisiológicas es el más importante cuantitativamente con respecto a la captación global de glucosa por el organismo (5), resulta todavía más determinante. De ahí el interés particular que presenta el estudio de los mecanismos moleculares activados por la subnutrición que causan el incremento en la sensibilidad a la insulina en el músculo.

Entre los mecanismos que alteran la sensibilidad a la insulina en la fibra muscular (o el adipocito) pueden considerarse los cambios de la cantidad de transportadores de glucosa presentes, en concreto GLUT-4 y GLUT-1, que son los mayoritarios en esas células. Son pocos los datos publicados referentes a situaciones en las que la sensibilidad a la hormona esté incrementada. En cambio, está bien establecido que en varios modelos experimentales en los que se encuentra deprimida como, por ejemplo, en la diabetes por estreptozotocina, la expresión y la cantidad de estos transportadores se presenta disminuida (6, 7). En otros cuadros de resistencia a la insulina, como la obesidad, se ha observado, además, una disminución de la fosfatidilinositol-3-kinasa en músculo, enzima que parece implicada en la translocación del GLUT-4 (8).

Hasta hoy no se ha estudiado sistemáticamente el efecto que puede causar una restricción proteico-energética crónica sobre las anteriores moléculas. También se desconoce si el incremento de la acción insulínica inducido por esa condición es irreversible o si, tras una rehabilitación nutricional, la situación regresa a la normalidad. El objetivo de este trabajo consiste en valorar el contenido de GLUT-4 y GLUT-1 en músculo de ratas adultas subnutridas desde la etapa fetal, así como determinar la tolerancia a la

glucosa de estos animales cuando son realimentados *ad libitum* a lo largo de un mes después de la subnutrición.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Animales y dietas*

Se han utilizado ratas Wistar, procedentes de nuestro propio animalario. Los animales controles se alimentaron *ad libitum* durante toda su vida, con pienso compuesto Sandermus S-10 (composición ponderal: 19% proteínas, 56% carbohidratos, 3.5% lípidos, 4.5% celulosa y minerales y vitaminas en mezcla).

En el modelo de subnutrición proteico-energética aplicado, las ratas fueron sometidas a una disminución global del pienso suministrado, iniciando la restricción el día 16.º de la gestación y prolongándola hasta los 70 días de vida, según se ha detallado previamente (4). Las ratas realimentadas fueron subnutridas en una primera etapa siguiendo la pauta anterior y desde el día 71 hasta los 100 días de vida recibieron el mismo pienso *ad libitum*.

### *Pruebas de tolerancia a la glucosa e insulina*

Se practicaron en ratas de 100 días de vida que fueron mantenidas en ayunas la noche previa y se anestesiaron con pentobarbital (4 mg/100 g de peso corporal). Para las pruebas de tolerancia a la glucosa se les administró una solución de glucosa al 25% por la vena safena, a una dosis de 1 g/Kg de peso corporal. Durante los 40 minutos posteriores se obtuvieron muestras de sangre de la cola, se desproteinizó con  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  y  $\text{SO}_4\text{Zn}$  y la glucemia fue analizada por el método de la glucosa-oxidasa. El resultado de la prueba se calculó como incremento de la glucemia sobre el valor basal integrado a lo largo de los 40 minutos. Para las pruebas de tolerancia a la insulina, tras anestesiarse a los animales en las condiciones antes indicadas, se administró por la vena safena una dosis de 0.24 U/Kg de insulina (Actrapid MC, Novo), analizando la glucemia por el mismo método, hasta los 30 minutos.

### *Clamp hiperinsulinémico-euglucémico*

Los estudios de clamp se efectuaron en las ratas de 70 días de vida, en estado postabsortivo. Se anestesiaron con pentobarbital (como se ha indicado) y se les practicó una traqueotomía; a continuación se descubrieron sendos

tramos de carótida y safena, que fueron cateterizadas. A lo largo de la prueba, se obtuvieron muestras de sangre de la primera, mientras se iban administrando insulina y glucosa por la safena, operando como se ha descrito previamente con más detalle (4). Durante 60 minutos se logró mantener a los animales en una condición hiperinsulinémica, sin alterar la glucemia basal. La cantidad de glucosa que debe administrarse para que se cumpla esta última condición constituye un índice de la sensibilidad a la insulina (9). Esta hormona fue analizada mediante un RIA (INCSTAR Corp., Stillwater MN, USA), usando insulina de rata como standard.

### *Preparación de un extracto crudo de membrana muscular*

Después de anestesiar a los animales se obtuvieron porciones del músculo gastrocnemius, rojo y blanco, de las patas traseras y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. El procedimiento general de extracción de las membranas (homogeneización y centrifugaciones) ha sido descrito previamente por otros autores (10). El pellet resultante se resuspendió en el tampón antes descrito, valorándose su concentración de proteínas por el método de Bradford. Finalmente, se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su análisis.

### *Valoración del GLUT-4 y GLUT-1:*

Las proteínas del extracto de membranas se solubilizaron, se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y se electrotransfirieron a una membrana Immobilon (11). Tras bloquear en una solución de leche desnatada al 5% en PBS, se incubó durante toda la noche con anticuerpos específicos anti-GLUT-4 o anti-GLUT-1 (Biogenesis, Sandown NH, USA), en diluciones 1/1000 y 1/5000, respectivamente. Después de lavar la membrana (Tween-20 al 0.1% en PBS), los transportadores se detectaron mediante incubación con anti-inmunoglobulina G de conejo marcada con peroxidasa, seguido de la aplicación de una técnica de quimioluminiscencia (Amersham). Las densidades ópticas de las manchas obtenidas se cuantificaron en un densitómetro (Molecular Dynamics), normalizándose el dato obtenido tal y como se indica en la sección de Resultados.

### *Estadística*

Los resultados se expresaron como la media aritmética obtenida a partir de 4-8 animales, seguida de la desviación standard. Para establecer la signi-

ficación de las diferencias entre los grupos control y experimental se efectuó un análisis estadístico por el método de Student.

## RESULTADOS

La restricción proteico-energética de la madre repercutió sobre el crecimiento de las ratas lactantes, que pesaron aproximadamente la mitad que sus controles. Entre los 70 y 100 días, después de permitir que las ratas subnutridas accedieran al alimento *ad libitum*, éstas experimentaron un 70% de incremento medio del peso, mientras que en sus controles, éste sólo aumentó en un 10% (Fig 1).

A los 70 días de vida, las ratas subnutridas presentaron, en estado postabsortivo, una glucemia similar a la de sus controles:  $4.8 \pm 0.3$  mM y  $5.2 \pm 0.4$  mM, respectivamente. Las ratas de 100 días, tras el ayuno nocturno, también mostraron glucemias similares:  $4.8 \pm 0.5$  mM las realimentadas y  $5.2 \pm 0.4$  mM las controles. En cambio, la restricción dietaria condujo a un descenso significativo de la insulina plasmática:  $16.9 \pm 2.3$   $\mu$ U/ml en las ratas subnutridas, frente a  $34.5 \pm 2.3$   $\mu$ U/ml, que presentaron las controles,  $p$  0.001 (datos referidos a los 70 días de vida).

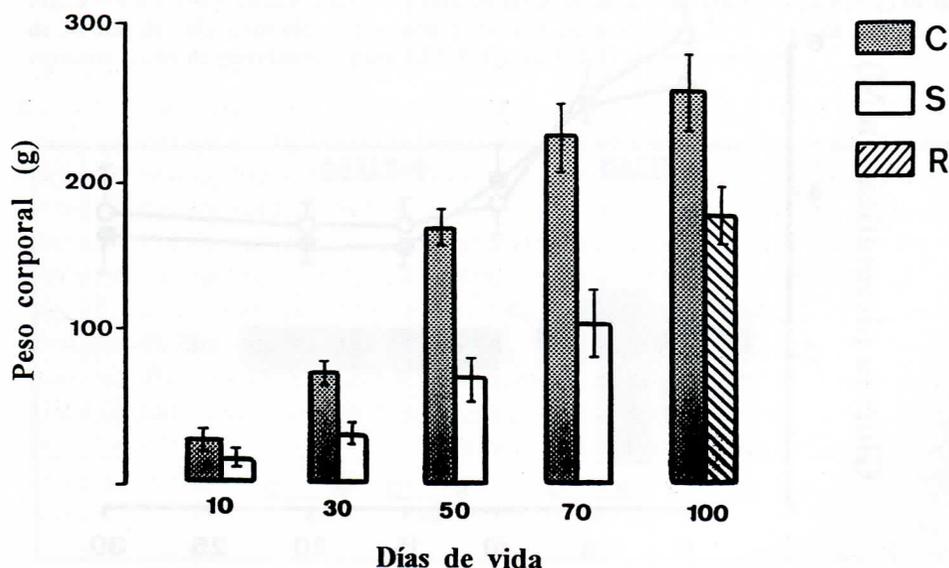


Fig. 1.—Evolución del peso corporal de las ratas subnutridas (S) y subnutridas-realimentadas (R), frente a sus controles (C). En todas las etapas representadas, las diferencias entre los grupos control y experimental fueron estadísticamente significativas ( $p$  0.001).

Durante las pruebas de clamp, efectuadas sobre las ratas de 70 días, los niveles de glucemia se mantuvieron prácticamente constantes (menos del 10% de variación con respecto al valor basal), siendo sus valores a los 60 minutos de  $5.3 \pm 0.2$  mM para las subnutridas y  $5.3 \pm 0.5$  mM para sus controles. En ese punto, las insulinemias estaban elevadas hasta una cifra submaximal:  $226 \pm 10$

$\mu\text{U/ml}$  y  $262 \pm 14$   $\mu\text{U/ml}$ , en las subnutridas y controles, respectivamente, no siendo significativa la diferencia. En cambio, la cantidad de glucosa que se administró para evitar los descensos en la glucemia fue mucho mayor en las ratas subnutridas,  $35.2 \pm 8.6$  mg/min/Kg, que en las controles,  $17.0 \pm 2.4$  mg/min/Kg,  $p < 0.001$ .

Las curvas de tolerancia a la glucosa, practicadas en las ratas controles y subnutridas-realimentadas, fueron muy similares en ambas (no se presentan los resultados), de modo que no hubo diferencias en cuanto al valor integrado de las glucemias a lo largo de la prueba:  $38.1 \pm 4.3$  mM para las ratas controles y  $32.2 \pm 5.5$  mM para las sometidas a realimentación. El comportamiento de los dos grupos durante las pruebas de tolerancia a la insulina también fue muy parecido: tras la administración de la hormona se produjo, lógicamente, un descenso similar de las glucemias, durante 15 minutos; a continuación, éstas permanecieron estables, al menos hasta los 30 minutos (Fig. 2).

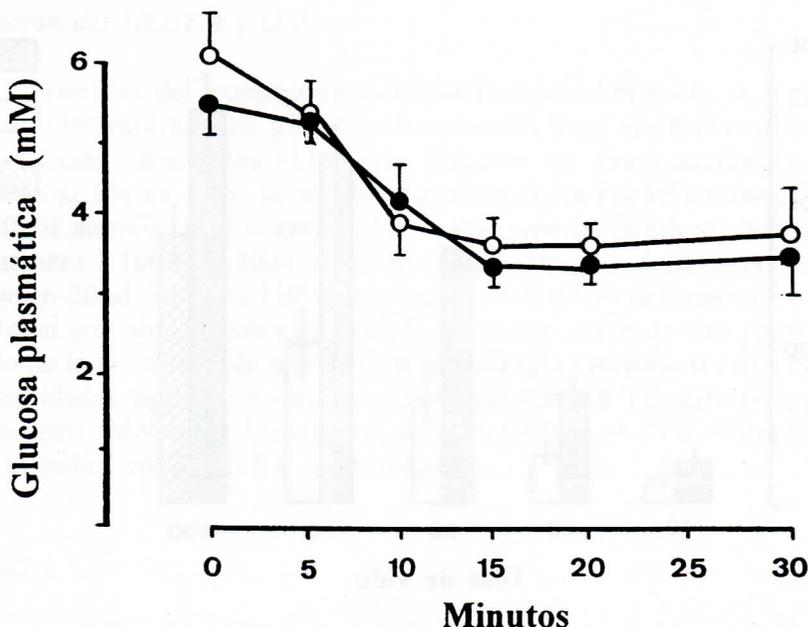


Fig. 2.—Pruebas de tolerancia a la insulina en ratas subnutridas-realimentadas (●) y controles (○) de 100 días de vida.

El análisis de los transportadores de glucosa ofreció los resultados que se muestran en la Figs. 3 y 4, (representativas de un total de 4 a 6 determinaciones). Las densidades ópticas de estas manchas se normalizaron en función de la cantidad de proteína aplicada en los geles y, además, en función del dato obtenido a partir de una preparación patrón que se valoró en paralelo con las muestras problema, en cada análisis. Expresados en términos porcentuales, los resultados obtenidos para el GLUT-4 en las ratas de 70 días fueron los

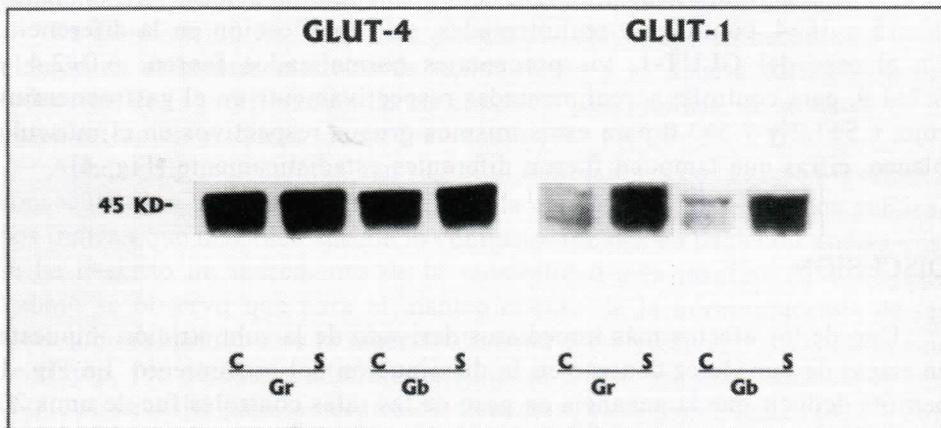


Fig. 3.—GLUT-4 y GLUT-1 en los músculos gastrocnemius rojo (Gr) y blanco (Gb) de ratas de 70 días de vida, controles (C) y subnutridas (S). Se analizaron 25 y 75  $\mu$ g de proteínas del extracto crudo de membranas, para GLUT-4 y GLUT-1, respectivamente.

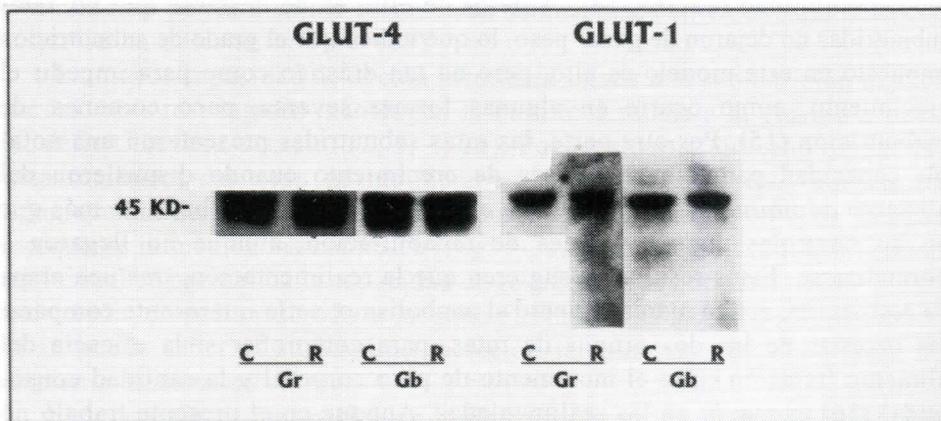


Fig. 4.—GLUT-4 y GLUT-1 en los músculos gastrocnemius rojo (Gr) y blanco (Gb) de ratas de 100 días de vida, controles (C) y subnutridas-realimentadas (R). Se analizaron 20 y 100  $\mu$ g de proteínas del extracto crudo de membranas, para GLUT-4 y GLUT-1, respectivamente.

siguientes: en el gastrocnemius rojo,  $61 \pm 8.6$  y  $58 \pm 9.3$  para las ratas controles y subnutridas, respectivamente; en ese mismo músculo blanco,  $55 \pm 8.6$  y  $43 \pm 13.4$ , de nuevo para controles y subnutridas; las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el caso del GLUT-1, en estas mismas ratas de 70 días, la subnutrición indujo un incremento significativo del transportador, como demuestran los siguientes porcentajes: en el gastrocnemius rojo  $1.4 \pm 0.6$  y  $3.5 \pm 0.1$ ,  $p < 0.01$ ; y en el músculo blanco:  $1.0 \pm 0.3$  y  $2.7 \pm 0.6$ ,  $p < 0.05$  (Fig. 3). A los 100 días de vida (tras la realimentación) los resultados obtenidos fueron: para el GLUT-4 en el gastrocnemius rojo,  $85 \pm 27$  y  $92 \pm 10$ , controles y realimentadas, y en el blanco  $47 \pm 15$  y  $36 \pm 4$ , controles y realimentadas, sin significación en la diferencia. En el caso del GLUT-1, los porcentajes normalizados fueron:  $6.0 \pm 2.4$  y  $8.7 \pm 1.9$ , para controles y realimentadas respectivamente en el gastrocnemius rojo;  $6.5 \pm 1.2$  y  $7.5 \pm 3.0$  para estos mismos grupos respectivos en el músculo blanco, cifras que tampoco fueron diferentes estadísticamente (Fig. 4).

## DISCUSIÓN

Uno de los efectos más inmediatos derivado de la subnutrición impuesta en etapas de inmadurez consiste en la disminución del crecimiento. La Fig. 1 permite deducir que la ganancia en peso de las ratas controles fue de unos 20 g por semana durante los primeros 70 días de vida (esta tasa disminuyó posteriormente), cifra que se redujo a la mitad en las subnutridas. Aunque la base molecular de este efecto no está bien estudiada, es probable que juegue un papel importante una disminución del IGF-1 que se ha observado en los animales subnutridos, así como un incremento del IGFBP-1, modulador de su biodisponibilidad (12, 13, 14). A pesar de ello, es de destacar que las ratas subnutridas no dejaron de ganar peso, lo que indica que el grado de subnutrición impuesto en este modelo es alto, pero no tan drástico como para impedir el crecimiento, como ocurre en algunas formas severas, poco comunes, de malnutrición (15). Por otra parte, las ratas subnutridas presentaron una notable capacidad para elevar su tasa de crecimiento cuando dispusieron del alimento *ad libitum*; así, su ganancia en peso se incrementó bastante más que en las controles durante el mes de rehabilitación, aunque no llegaron a normalizarse. Estos resultados sugieren que la realimentación, tras una etapa de restricción, activa marcadamente el anabolismo; sería interesante comparar las ingestas de los dos grupos de ratas, para comprobar si la eficacia del alimento (relación entre el incremento de peso corporal y la cantidad consumida) (16) es mayor en las realimentadas. Aunque en el presente trabajo no se ha determinado la insulinemia de éstas, su probable incremento jugaría un claro papel sobre el parámetro anterior; además, la insulina es un regulador positivo de la síntesis de IGF-1 (14).

A lo largo del día, antes del suministro del alimento (ración única y restringida) las ratas subnutridas presentaron hipoglucemia (datos no aportados en este trabajo); sin embargo, en estado postabsortivo su glucemia fue similar a la control. Ello es así a pesar de que, en dicha condición, la insulina plasmática de las ratas subnutridas estuvo disminuida aproximadamente en un 50%. Esta normoglucemia concomitante con la insulinopenia podría derivar, en parte, del incremento en la sensibilidad a la insulina experimentado por los tejidos periféricos de las ratas restringidas (4, 17, 18), así como del estado de resistencia hepática a la hormona observado también en estos animales (4, 8).

La disminución de la insulina plasmática constituye un hecho bien establecido en diferentes modelos de malnutrición y se debe a varios factores: reducción de la proliferación de las células  $\beta$  pancreáticas, de su masa, de la vascularización y, quizá, de su inervación (16, 19, 20, 21, 22).

Aunque algunos autores han sugerido inhibiciones de la acción insulínica consecuentes a la subnutrición (23, 24), la mayoría de los resultados publicados indican que más bien sucede lo contrario. Incluso en pacientes anoréxicos, se ha descrito un incremento de la sensibilidad a la insulina (25). En este trabajo se observó que para el mantenimiento de la normoglucemia de las ratas subnutridas durante la hiperinsulinemia establecida en los experimentos de clamp, fue necesario administrar glucosa a una tasa dos veces superior a la que se necesitó para las controles. Este dato, ya conocido antes (4, 17, 26), indica claramente que la insulina produce en las ratas subnutridas efectos más intensos sobre la captación de glucosa. De hecho, incluso en su situación insulinopénica basal, el consumo global de ésta ya es superior en estos animales (4, 26), y lo mismo ocurre en otros modelos de malnutrición (17). La captación de 2-desoxiglucosa en varios tejidos adiposos y musculares se estimula más por la insulina en las ratas subnutridas (4), en coincidencia con lo que se ha descrito *in vitro* (18).

La mayor capacidad de acción insulínica ligada a la subnutrición explica que las ratas restringidas mantengan la normotolerancia a la glucosa a pesar del déficit insulino-secretor (2, 3, 4, 26). Por otra parte, el hecho de que las ratas realimentadas sean normotolerantes a la glucosa y que, además, la hipoglucemia derivada de la administración de insulina sea en ellas idéntica a la que se induce en las controles (Fig. 2), sugiere que con la rehabilitación nutricional se normalice la capacidad de respuesta a la hormona. Dado que en este estudio no se ha valorado la insulina plasmática de las ratas realimentadas, no se puede saber si su insulino-secreción también se recupera cuando se adaptan a la dieta *ad libitum*.

El aclaramiento plasmático de la glucosa resulta de su captación por los tejidos, cuya contribución cuantitativa difiere. La capacidad hepática *in vivo* al respecto es limitada (27) y, dado que la contribución del tejido adiposo es muy inferior a la del músculo (5), en éste deben producirse modificaciones

sustanciales que expliquen el incremento de la respuesta insulínica causado por la subnutrición. Además, aunque se trata de un efecto también observado en el tejido adiposo, su masa es mínima en las ratas restringidas, mientras que la masa muscular relativa no se altera (4).

El efecto insulínico sobre la captación de glucosa por adipocitos y fibra muscular se ejerce, esencialmente, sobre el GLUT-4. En los primeros, su síntesis disminuye en cuadros de resistencia (obesidad, diabetes, ayuno); en cuanto al músculo, los datos son contradictorios pero, en general, se cree que se altera mucho menos (28). En este trabajo demostramos que ni la subnutrición crónica ni la realimentación inducen cambios en la cantidad de GLUT-4 presente en un músculo representativo, como el gastrocnemius. Pese a ello, la insulina estimula más eficazmente la captación muscular de glucosa en las ratas subnutridas (4). Esta acción hormonal se basa en la translocación del GLUT-4 desde vesículas intracelulares hasta los túbulos T y el sarcolema (29). En pacientes diabéticos disminuye el GLUT-4 situado específicamente sobre la membrana (30) y en ratas tratadas con estreptozotocina (31), así como en obesas (32), es menos intensa la translocación. Por otra parte, la obesidad disminuye la fosfatidilinositol-3 kinasa, enzima que parece jugar un papel clave en ese proceso (8). Todos estos hechos, considerados junto con los resultados de este trabajo, sugieren que la malnutrición crónica podría intensificar el efecto de la insulina sobre la translocación del GLUT-4.

La expresión del GLUT-1 es ubicua. Esta isoforma se considera la responsable del transporte constitutivo de la glucosa. Como se ha visto en este trabajo, la subnutrición provoca un significativo incremento de este transportador en el gastrocnemius; ello podría explicar que en las ratas restringidas los músculos captan más 2-desoxiglucosa que en sus controles, incluso en el estado basal insulínopénico. En miocitos L6 y BC3H-1 se ha visto que el enriquecimiento de su medio de cultivo con glucosa provoca un descenso significativo del GLUT-1 y del transporte de ésta (33, 34). Por el contrario, en distintos tipos celulares en cultivo se ha visto que la supresión de la glucosa induce incrementos importantes de la síntesis de GLUT-1 (revisado en 35). Estos datos indican que se produce una adaptación a la glucosa disponible en el medio. En ese contexto, hay que considerar que las ratas subnutridas según nuestro modelo son normoglucémicas en estado postabsortivo, pero experimentan episodios diarios de hipoglucemia, derivados de su falta de alimento a lo largo de la mayor parte de la jornada; este hecho permite sugerir, por nuestra parte, un efecto crónico del que resultaría el aumento del contenido de GLUT-1. La disponibilidad de alimento *ad libitum*, con la consecuente normalización de la glucemia, corregiría esta inducción.

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) HALES, C. N., BARKER, D. J. P.: "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty hypothesis". *Diabetol* (1992), **35**:595-601.
- (2) SWENNE, I., CRACE, C. J., MILNER, R. D. G.: "Persistent impairment of insulin secretory response to glucose in adult rats after limited period of protein-calorie malnutrition early in the life". *Diabetes* (1987), **36**:454-458.
- (3) OKITOLONDA, W., BRICHARD, S. M. HENQUIN, J. C.: "Repercussions of chronic protein-calorie malnutrition on glucose homeostasis in the rat". *Diabetol* (1987), **39**:946-951.
- (4) ESCRIVA, F., RODRÍGUEZ, C., CACHO, J., ÁLVAREZ, C., PORTHA, B., PASCUAL-LEONE, A. M.: "Glucose utilization and insulin action in adult rats submitted to prolonged food restriction". *Am J Physiol* (1992), **263**:E1-E7.
- (5) DE FRONZO, R. A., JACOT, E., JEQUIER, E., MAEDER, E., WAHREN, H., FELBER, J. P.: "The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose". *Diabetes* (1981), **30**:1000-1007.
- (6) KAINULAINEN, H., BREINER, M., SCHURMANN, A., MARTTINEN, B., VIRJO, A., JOOST, H. G.: "In vivo glucose uptake and glucose transporter proteins GLUT-1 and GLUT-4 in heart and various types of skeletal muscle from streptozotocin-diabetic rats". *Biochem Biophys Acta* (1994), **1225**:275-282.
- (7) SIVITZ, W. I., DESAUTEL, S. L., LEE, E. C., PESSIN, J. E.: "Time-dependent regulation of rat adipose tissue glucose transporter (GLUT-4) mRNA and protein by insulin in streptozotocin-diabetic and normal rats". *Metabolism* (1992), **41**:1267-1272.
- (8) HEYDRICK, S. J., JULLIEN, D., GAUTIER, N., TANTI, J. F., GIORGETTI, S., VAN OBBERGHEN, E., LE MARCHAND BUSTEL, Y.: "Defect in skeletal muscle phosphatidylinositol-3-kinase in obese insulin-resistant mice". *J Clin Invest* (1993), **91**:1358-1366.
- (9) KERGOAT, M., PORTHA, B.: "In vivo hepatic and peripheral insulin sensitivity in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by streptozotocin. Assessment with the insulin-glucose clamp technique". *Diabetes* (1985), **34**:1120-1126.
- (10) SANTALUCIA, T., CAMPS, M., CASTELLO, A., MUÑOZ, P., NUEL, A., TESTAR, X., PALACÍN, M., ZORZANO, A.: "Developmental regulation of GLUT-1 (erythroid/Hep G2) and GLUT-4 (muscle/fat) glucose transporter expression in rat heart, skeletal muscle and brown adipose tissue". *Endocrinol* (1992), **130**:837-846
- (11) ZORZANO, A., WILKINSON, W., KOTLIAR, N., THOUIDIS, G., WADZINKSKI, B. E., RUOHO, A. E., PILCH, P. F.: "Insulin-regulated glucose uptake in rat adipocytes is mediated by two transporter isoforms present at least in two vesicle populations". *The J Biol Chem* (1989), **264**:12358-12363.
- (12) GOYA, L., RIVERO, F., MARTÍN, M. A., ARAHUETES, R., HERNÁNDEZ, E., PASCUAL-LEONE, A. M.: "Effects of refeeding of undernourished and insulin treatment of diabetic neonatal rats on IGF and IGFBP". *Am J Physiol* (1996), **271**:E223-E231.
- (13) LEMOZY, S., PUCIŁOWSKA, J. B., UNDERWOOD, L. E.: "Reduction of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in protein-restricted rats is associated with differential regulation of IGF-binding protein messenger ribonucleic acids in liver and kidney, and peptides in liver and serum". *Endocrinol* (1994), **135**:617-623.
- (14) STRAUSS, D.: "Nutritional regulation of hormones and growth factors that control mammalian growth". *FASEB J* (1994), **8**:6-12.
- (15) RAO, R. H., MENON, R. K.: "Chronic malnutrition impairs insulin sensitivity through