



Repercusiones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el metabolismo de la glucosa

Danely Sabelia Montoya Morales,* David González Bárcena*

La disposición de glucosa periférica puede ser restringida a través de la activación del sistema límbico-hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. El sistema límbico es el mayor órgano involucrado en el control de las reacciones al estrés; en él existen dos zonas importantes: el hipocampo y la amígdala. Las neuronas del sistema límbico proyectan sus axones directamente o a través del hipotálamo ventromedial hacia el núcleo paraventricular; ahí, cuando se activa el sistema nervioso simpático, se forman y liberan neuropéptidos como la CRH (hormona liberadora de corticotropina) y vasopresina, que estimulan la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), que a su vez estimula la liberación de cortisol por la corteza suprarrenal.¹

El cortisol es una hormona crucial para mantener el bienestar y la homeostasis, siendo la ACTH el mayor regulador de su producción y secreción por la glándula suprarrenal.

Las lesiones hipotalámicas y la ausencia de hipófisis lleva a atrofia suprarrenal e insuficiencia suprarrenal. La presencia de la hipófisis es esencial para la función suprarrenal, pero existen mecanismos independientes de ACTH que tienen un papel en el ajuste y modulación del sistema suprarrenal en respuesta al estrés. El déficit aislado de ACTH es una causa rara, la etiología de esta enfermedad es incierta, pero hay un mecanismo autoinmune que se ha visto involucrado mediante evidencia histológica.

Se ha documentado respuesta suprarrenal anormal en pacientes con síndrome de fatiga crónica, anorexia nerviosa y depresión mayor; aún no se ha identificado un órgano, una glándula o una región cerebral afectada, pero la disrupción del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ocurre por anticuerpos contra la hormona ACTH; los niveles crónicamente elevados de éstos llevan a manifestación

de síntomas de insuficiencia suprarrenal y alteraciones psicológicas.²

Hay dos tipos de receptores a corticoesteroides en el cerebro: el tipo I, que se encuentra densamente en el sistema límbico y se une con alta afinidad al cortisol, y el tipo II, que se encuentra igualmente en sistema límbico, hipotálamo e hipófisis, y se une con baja afinidad. El receptor tipo I estimula el sistema límbico-hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; y la unión al receptor tipo II evita su estimulación.¹

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal juega un papel clave en la movilización de energía en condiciones de aporte de energía reducido, como la hipoglucemia; en respuesta a esto, el hígado y el riñón incrementan la producción endógena de glucosa. Se ha visto que una hiperglucemia leve transitoria y la ingestión de sacarosa, suprimen la secreción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en ratas.³

El sueño se considera un periodo de ayuno, pero la utilización de glucosa durante el sueño REM predomina en la segunda mitad de la noche, lo que induce un balance de energía negativo en el organismo, y como respuesta ocurre aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, para liberar glucosa de los tejidos periféricos hacia el cerebro.

GLUCOSA FUENTE DE ENERGÍA

El cerebro requiere niveles constantes de glucosa, ya que no puede sintetizarla o almacenarla. Las neuronas y la glía requieren un constante aporte de glucosa de la sangre para su soporte metabólico (*Figura 1*).^{4,5}

www.medigraphic.org.mx

* Médico Endocrinólogo. Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia:
David González Bárcena
Correo electrónico: gonzalezbarcena@gryc.com

Aceptado: 27-08-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

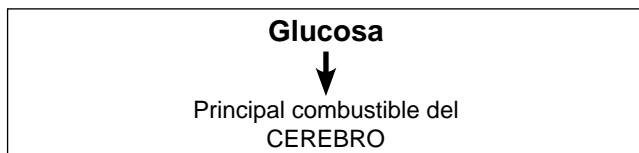


Figura 1. La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro. Se requiere un aporte constante a través del flujo sanguíneo para mantener la homeostasis en el sistema nervioso.

El músculo esquelético es el sitio primario de disposición de glucosa mediada por insulina, representa de 70 a 80% de la disposición postprandial de glucosa y es fundamental en la homeostasis de la glucosa.

Además del aporte sanguíneo de glucosa, las neuronas y la glía pueden recurrir a las reservas de glucógeno almacenadas en los astrocitos, los cuales se ha demostrado que aumentan el almacén de éste después de episodios de hipoglucemia recurrente.⁶

Durante algunas condiciones como el ayuno, las dietas altas en grasa y deficiencia de transportador de glucosa tipo 1 (GLUT 1), el cerebro usa otras fuentes de energía.⁵

El cerebro también puede usar cetonas, derivadas de los ácidos grasos. Tal adaptación se ha visto que ocurre en el cerebro de animales o humanos y en dietas cetogénicas.⁶

En hipoglucemia y durante eventos con niveles elevados de lactato, el cerebro consume considerables cantidades de lactato.⁵

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es un síndrome que se caracteriza por la reducción de la glucosa plasmática a niveles que inducen síntomas, los cuales la mayoría de las veces son inespecíficos. A nivel de sistema nervioso central podemos encontrar mareo, cefalea, alteraciones en la visión, irritabilidad, dislalia, trastornos en la memoria, alteraciones en la concentración, angustia y lipotimias. Y a nivel de sistema cardiovascular, taquicardia y disminución en la tensión arterial (*Figura 2*).

Cuando la glucosa disminuye a 50 mg/dL, el contenido de glucosa cerebral cae de manera directamente proporcional, pero la demanda de energía del cerebro se mantiene igual.⁷

Hipoglucemia se define con niveles de glucosa sérica menores de 70 mg/dL. Niveles menores de 50 mg/dL desencadenan la sintomatología y con niveles de 65-60 mg/dL de glucosa la mayoría de los individuos se encuentran asintomáticos. Sin embargo, ciertos sujetos pueden adaptarse a niveles más bajos de glucosa y no mostrar sintomatología, debido a mecanismos adaptativos del cerebro para disponer de la glucosa a pesar de niveles sanguíneos bajos de ésta.

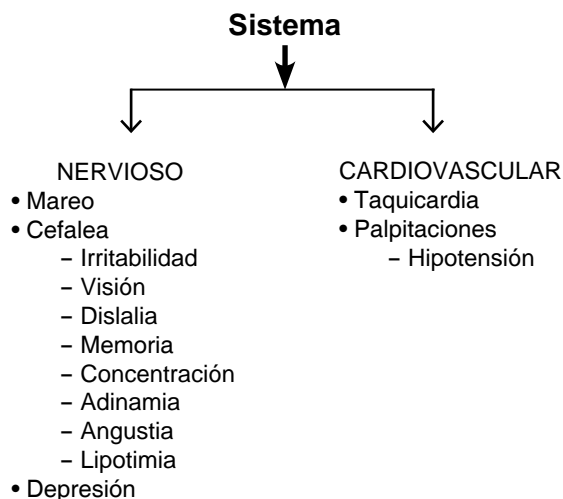


Figura 2. Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia involucran principalmente al sistema nervioso central y cardiovascular. La presentación de éstas es variable, sin necesidad de mostrarlas todas y sin orden de aparición.

El diagnóstico de hipoglucemia se realiza con la tríada de Whipple, que consiste en confirmar los niveles bajos de glucosa, la presencia de síntomas y la reversibilidad de éstos al momento de que los niveles de glucosa regresan a lo normal.⁷

Cuando los niveles plasmáticos de glucosa se encuentran entre 50 y 60 mg/dL, ocurre la activación simpática. El incremento en los niveles de epinefrina, norepinefrina y glucagón causan glucogenólisis hepática e inhibición de la secreción de insulina. La activación simpática es un mecanismo extremadamente importante de protección, que incrementa la disponibilidad de glucosa para el cerebro (*Figura 3*).⁸

La respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia consiste en un grupo de eventos endocrinos coordinados, que no sólo restauran la euglucemia. La primera respuesta consiste en disminuir la concentración de insulina en plasma y aumenta la de epinefrina y glucagón, una respuesta esencialmente reactiva. La segunda respuesta consiste en elevar las concentraciones de glucocorticoides y hormona de crecimiento; ésta es una respuesta más adaptativa que permite al organismo modificar procesos metabólicos en un periodo de tiempo más prolongado.⁹

La interrupción aguda del aporte de glucosa con niveles bajos de glucosa llevan a síntomas neurológicos, en general inespecíficos; si la hipoglucemia es severa y prolongada, pueden presentarse crisis convulsivas, pérdida de la conciencia, daño cerebral permanente e incluso muerte.^{6,7}

Las consecuencias de la hipoglucemia en forma aguda incluyen efectos en las funciones neurales y

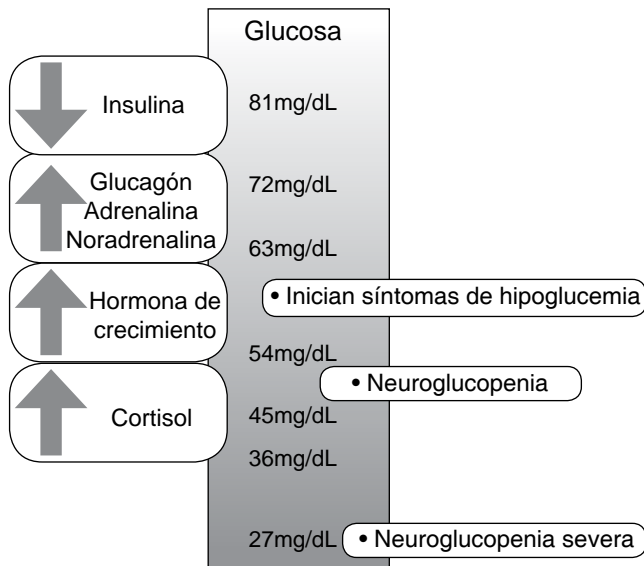


Figura 3. El control de la glucosa es dinámico. Con niveles de glucosa sérica alrededor de 81 mg/dL disminuye la secreción de insulina endógena. La liberación de glucagón, adrenalina y noradrenalina inicia con niveles de glucosa de 72 mg/dL; la de hormona de crecimiento con niveles de glucosa alrededor de 63 mg/dL, y con niveles menores de 54 mg/dL se inicia la liberación de cortisol. La sintomatología generalmente se presenta con niveles de glucosa menores de 63 mg/dL; hay neuroglucopenia con menos de 54 mg/dL de glucosa y neuroglucopenia severa con glucosa de 27 mg/dL.

cognitivas, bien entendidos, pero también repetidos episodios de hipoglucemia causan alteraciones cognitivas, alteran la transmisión sináptica y causan muerte neuronal. Aunque la disfunción cognitiva es una característica común de la hipoglucemia, algunos signos de disfunción cognitiva se adaptan a las hipoglucemias recurrentes.^{6,10}

Ha sido interesante que repetidas y moderadas interrupciones de glucosa ocasionan poca o ninguna pérdida de neuronas en el hipocampo o la corteza.⁶

MANTENIMIENTO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Para mantener un alto metabolismo aeróbico y la homeostasis neuronal debe existir un transporte de glucosa a través de transporte facilitado.⁶

Los mecanismos por los cuales las neuronas sensibles a glucosa detectan cambios en la glucemia siguen siendo investigados, pero hay evidencia de que las proteínas que participan en ésta son las mismas que las de la célula beta: el GLUT-2, la enzima glucocinasa y el canal de potasio

sensible a ATP (trifosfato de adenosina). Hay evidencia de que el sensor de energía que participa en la respuesta fisiológica a la hipoglucemia es la proteincinasa activada por AMP (monofosfato de adenosina).¹¹

El GLUT 1, localizado en el endotelio de la barrera hematoencefálica, es reconocido como el principal transportador de glucosa; los GLUT 3 y 4 lo son en las neuronas. Otros transportadores como el transportador de glucosa dependiente de sodio puede ser usado en condiciones de hipoglucemia.^{2,5,11}

Otros reguladores del metabolismo de la glucosa son la insulina y el ejercicio, estimulan la captación de glucosa en músculo esquelético. El transporte de glucosa estimulado por insulina es llevado por la translocación del GLUT 4 de las vesículas almacenadas intracelularmente a la membrana plasmática.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA REGULACIÓN DE GLUCOSA DURANTE HIPOGLUCEMIA

La región ventromedial del hipotálamo, que contiene el núcleo arcuato y el ventromedial, juega un papel importante en la respuesta a la hipoglucemia.⁸

Un sensor de glucosa, detectado en el tálamo ventromedial, es clave en la detección de hipoglucemia; se ha demostrado que la perfusión local en esa zona suprime la respuesta de hormonas contrarreguladoras a pesar de hipoglucemia sistémica. También hay otros sitios que son sensores, como la vena porta, la vena mesentérica, el intestino, el cuerpo carotídeo y el sensor de glucocinasa en la célula beta pancreática.^{4,8,9}

Hay evidencia reciente de que el tronco encefálico juega un papel importante en sensor e iniciar la respuesta contrarreguladora. La actividad del tronco encefálico está alterada durante la hipoglucemia asociada a falla autonómica, la hiperfagia y los signos autonómicos están disminuidos.⁸

El antecedente de hipoglucemia incrementa los transportadores de glucosa en la barrera hematoencefálica y la expresión de los transportadores de glucosa, tanto en la superficie neuronal como en la barrera hematoencefálica en un periodo de cuatro a ocho días. A pesar de esto, se ha demostrado que el antecedente de hipoglucemia disminuye la respuesta neuroendocrina y del sistema nervioso autonómico a una hipoglucemia subsecuente en individuos normales, así como en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente y con insulinoma; esto hace que los episodios de hipoglucemia disminuyan a través del tiempo, ya que la adaptación del cerebro cambia el umbral de glucosa para desencadenar la sintomatología, requiriendo niveles más bajos de glucosa para iniciar la secreción de hormonas contrarreguladoras y el inicio de las alteraciones cognitivas con niveles más bajos de glucosa (Figura 4).^{4,6,11,12}

Hipoglucemia recurrente

Bloquea la respuesta normal
contrarreguladora que reestablece
la normoglucemia

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA
A “FALLA AUTONÓMICA”

Figura 4. El antecedente de hipoglucemia bloquea la respuesta contrarreguladora normal, conocida como falla autonómica. Esto es secundario al ajuste en el umbral de glucosa a nivel cerebral, requiriendo niveles más bajos de glucosa para desencadenar sintomatología asociada a hipoglucemia.

En los adultos mayores, los síntomas de hipoglucemia comienzan con niveles más bajos de glucosa y la disfunción cognitiva ocurre con niveles más altos de glucosa.⁴

Tanto en humanos como en modelos animales, el control periférico de la glucosa disminuye con la edad. El envejecimiento reduce la habilidad para elevar los niveles de glucosa circulante en respuesta a la epinefrina, así que la capacidad para mejorar el soporte de energía para las funciones cognitivas en ocasiones de estrés está reducida o ausente.¹³

Durante el envejecimiento, varias deficiencias hormonales son comúnmente observadas: estrógenos, testosterona, hormona de crecimiento e IGF-1, dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S). La disfunción tiroidea es común en el envejecimiento, aunque está más asociada a procesos autoinmunes que al proceso de envejecimiento.¹⁴

El término “desconocimiento de la hipoglucemia” ha sido descrito para referirse al estado en el cual los síntomas autonómicos de alarma no ocurren o no son reconocidos antes de que se desarrolle la neuroglucopenia.^{3,12}

REFERENCIAS

1. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns K, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm H. The selfish brain: Competition for energy resources. *Neurosc Biobehav Rev* 2004; 28: 143-180.
2. Wheatland R. Chronic ACTH autoantibodies are a significant pathological factor in the disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa and major depression. *Med Hypoth* 2005; 65: 287-295.
3. Benedict C, Kern W, Schmid S, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Early morning rise in hypothalamic-pituitary-adrenal activity: A role for maintaining the brain's energy balance. *Psychoneuroendocrinol* 2009; 34: 455-462.
4. Graveling A, Frier B. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diab Metabol* 2010; 36: S64-S74.
5. Qutub A, Hunt A. Glucose transport to the brain: A system model. *Brain Res Rev* 2005; 49: 595-617.
6. McNay E, Cotero V. Mini-review: Impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behavior* 2010; 10: 234-238.
7. Duning T, Ellger B. Is hypoglycaemia dangerous? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 473-485.
8. Routh V. Glucose-sensing neurons: Are they physiologically relevant? *Physiol Behavior* 2002; 76: 403-413.
9. Watt A, Donovan C. Sweet talk in the brain: Glucosensing, neural networks and hypoglycemic counterregulation. *Frontier in Neuroendocrinology* 2010; 31: 32-43.
10. Schultes B, Kern W, Oltmanns K, Peters A, Gais S, Fehm HL, Born J. Differential adaptation of neurocognitive brain functions to recurrent hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinol* 2005; 30: 149-161.
11. Thorens B. Central control of glucose homeostasis: the brain-endocrine pancreas axis. *Diab Metabol* 2010; 36: s45-S49.
12. Ho Lee D, Young Chung M, Un Lee J, Gill Kang D, Woong Paek Y. Changes of glucose transporters in the cerebral adaptation to hypoglycemia. *Diab Res Clin Pract* 2000; 47: 15-23.
13. McNay E. The impact of recurrent hypoglycemia on cognitive function in aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26S: S76-S79.
14. Redman L, Ravussin E. Endocrine alterations in response to calorie restriction in humans. *Molec Cel Endocrinol* 2009; 299: 129-136.