



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS

SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO



**“RELACION DEL PERFIL LIPIDICO Y
GLUCEMIA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2
QUE ASISTEN AL LABORATORIO DEL
SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO ENTRE LOS
MESES DE ABRIL A NOVIEMBRE DEL AÑO
2005”**

POSTULANTE: Univ. JACQUELINE MENDOZA REVOLLO

(TESINA PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA)

LA PAZ – BOLIVIA

2009



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO



**“RELACION DEL PERFIL LIPIDICO Y
GLUCEMIA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2
QUE ASISTEN AL LABORATORIO DEL
SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO ENTRE LOS
MESES DE ABRIL A NOVIEMBRE DEL AÑO
2005”**

POSTULANTE: Univ: JACQUELINE MENDOZA REVOLLO.

ASESORAS: Dra. ROXANA VELASCO ORELLANOS.

Dra. JACQUELINE PUMA AGUILAR.

(TESINA PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA)

LA PAZ – BOLIVIA

2009

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	
1. INTRODUCCION	1
2. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA	2
3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	3
4. OBJETIVOS.	7
4.1. OBJETIVO GENERAL	7
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	7
5. MARCO REFERENCIAL	7
6. MARCO TEORICO	12
6.1. INSULINA	12
6.1.1. SINTESIS DE INSULINA	13
6.1.2. REGULACION DE LA SECRECION DE INSULINA	16
6.1.3. CIRCULACION Y METABOLISMO DE LA INSULINA	19
6.1.4. RECEPTORES DE INSULINA	22
6.1.5. EFECTO POST-RECEPTOR DE LA INSULINA	26
6.1.6. EFECTOS DE LA INSULINA	27
6.1.7. MECANISMO DE RESISTENCIA DE LA INSULINA	28

6.1.8.	TRASTORNOS DE LA SECRECION EN LA CELULA BETA	31
6.1.9.	ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA RESITENCIA A LA INSULINA	32
6.1.10.	DEFECTOS DE LA INSULINA	34
6.1.11.	MECANISMO DE RESISTENCIA DE LA MEMBRANA CELULAR EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA	35
6.2.	GLUCAGON	36
6.3.	LA INSULINA Y EL GLUCAGON EN EL METABOLISMO INTER- MEDIARIO NORMAL	37
6.3.1.	METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO	37
6.3.2.	EFFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO	42
6.3.3.	METABOLISMO DE LOS LIPIDOS	43
6.3.4.	EFFECTO EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS	45
6.4.	EFFECTOS DE LA INSULINA EN LA LIPASA DE LIPOPROTEINAS	46
6.4.1.	METABOLISMO DEL COLESTEROL	46
6.4.2.	EFFECTOS EN EL METABOLISMO DE LIPOPROTEINAS	47
6.4.3.	METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS Y PROTEINAS	48
6.4.4.	EFFECTOS EN EL METABOLISMO DE LAS PROTEINAS	50
6.5.	DIABETES MELLITUS 2	50

6.5.1.	FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS 2	50
6.5.2.	TIPOS DE DIABETES MELLITUS 2	52
6.5.3.	LA OBESIDAD EN LA DIABETES MELLITUS 2	53
6.6.	LIPIDOS SANGUINEOS	56
6.6.1.	COLESTEROL TOTAL SERICO	57
6.6.2.	COLESTEROL-HDL	57
6.6.3.	COLESTEROL-LDL	58
6.6.4.	TRIGLICERIDOS	58
6.7.	LIPOPROTEINAS.	59
7.	DISEÑO METODOLOGICO	60
7.1.	TIPO DE ESTUDIO	60
7.2.	METODO DE RECOLECCION DE LA MUESTRA.	60
7.2.1.	POBLACION EN ESTUDIO	60
7.3.	MATERIAL Y METODOS DEL BIOANALISIS GENERALES.	60
7.3.1.	CRITERIOS DE INCLUSION	61
7.3.2.	CRITERIOS DE EXCLUSION	61
7.3.3.	MATERIALES.	62
7.3.3.1.	EQUIPOS.	62
7.3.3.2.	MATERIALES DE VIDRIO Y OTROS.	62
7.3.3.3.	REACTIVOS.	63
7.4.	MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO DEL ANALISIS	63

7.4.1.	DETERMINACION DE LA GLUCEMIA	64
	7.4.1.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL MÉTODO.	64
	7.4.1.2. PROCEDIMIENTO.	64
7.4.2.	DETERMINACION DEL COLESTEROL TOTAL.	65
	7.4.2.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL METODO.	66
	7.3.4.2. PROCEDIMIENTO.	66
7.4.3.	DETERMINACION DEL HDL-COLESTEROL.	67
	7.4.3.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL METODO.	68
	7.4.3.2. PROCEDIMIENTO	68
7.4.4.	DETERMINACION DEL LDL- COLESTEROL.	70
7.4.5.	DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS.	70
	7.4.5.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL METODO.	71
	7.4.5.2. PROCEDIMIENTO.	71
7.5.	ELABORACION DE LA INFORMACION.	72
	7.5.1. ANALISIS ESTADISTICO	72
8.	RESULTADOS	74
8.1.	CARACTERISTICAS DE LA POBLACION	74
8.2.	CARACTERISTICAS DEL ANALISIS DE GLUCEMIA Y PERFIL LIPIDICO	75
8.3.	RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA CON LOS ANALITOS HDL-COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS	78

8.4	RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA CON LOS ANALITOS COLESTEROL TOTAL Y LDL-COLESTEROL	79
8.5.	RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA Y PERFIL LIPIDICO LIPIDICO CON EL GÉNERO	81
8.6.	ANALISIS DEL PERFIL LIPIDICO DE PACIENTES CON GLUCEMIA ALTERADA EN RELACION AL SOBREPESO U OBESIDAD	83
9.	DISCUSIONES	85
10.	CONCLUSIONES	87
11.	RECOMENDACIONES	88
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	89

Este trabajo esta dedicado a todas aquellas personas que formaron parte de mi vida en diferentes momentos y fueron muy importantes y lo seguirán siendo, mi familia, mi esposo y amigos, pero especialmente a mi hija Sarita que Dios guarde de ella, siempre te extrañare mi niña.

Mis más sinceros agradecimientos a la casa de estudios que me formó la Universidad Mayor de San Andrés, en especial a mi segundo hogar la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, quien me enseñó y me preparó para ser una buena profesional con ética y moral, a todos los docentes que forman parte de la facultad, al Seguro Social Universitario quienes me acogieron en mi último año de formación e hicieron que este trabajo haya llegado a su culminación, especialmente a la Dra. Roxana Velasco, Dra. Jacqueline Puma por el apoyo indispensable y la tutoría de este trabajo, y al Dr. Luís Montaña por el apoyo incondicional a mi formación.

RESUMEN

INTRODUCCION

Al considerar la diabetes un trastorno metabólico, la dislipidemia parece ser una condición frecuente en los diabéticos sobre todo en pacientes que no siguen un control endocrinológico.

OBJETIVOS

Objetivo General.- Determinar la relación del análisis de Glucemia con las lipoproteínas Colesterol, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y Triglicéridos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que asisten al laboratorio del Seguro Social Universitario en el periodo de Abril a Noviembre del 2005.

Objetivos Específicos.-

- Determinar edad y género predominante de la población en estudio.
- Describir y analizar la población según su análisis de glucemia y Perfil Lipídico.
- Determinar la relación de HDL-colesterol y Triglicéridos en pacientes con Glucemia elevada.
- Determinar la relación de Colesterol y LDL-Colesterol en pacientes con Glucemia elevada.
- Determinar la distribución del análisis de Glucemia y de las lipoproteínas que se encuentren alteradas según el género.
- Determinar la influencia de las moléculas alteradas del perfil lipídico, en el sobrepeso y obesidad.

MATERIAL Y METODOS.-

Para este trabajo, se realizó un estudio transversal para el cual se seleccionaron 40 pacientes diabéticos tipo 2, a quienes se les realizó la prueba laboratorial de glucemia y perfil lipídico basal, apoyado de un cuestionario que nos permitió acceder a datos personales de los pacientes como género, edad, dieta, peso y talla actual, tratamiento, etc.

RESULTADOS.-

De los 40 pacientes el 67.5% (27) mostraron hipoalfalipoproteinemia, de los cuales el género predominante son las mujeres. La siguiente biomolécula alterada son los Triglicéridos (hipertrigliceridemia), donde se observaron 62.5%(25) pacientes con valores elevados por lo que el género predominante que presenta mayor alteración es el género femenino siendo la edad más afectada de 63 a 72 años de edad. En ambos casos el valor obtenido de t2 de student para Glucemia – HDL-Colesterol (7) y Glucemia – Triglicéridos (6) respectivamente indican de que hay poca discrepancia, no rechazándose la hipótesis nula, y existiendo relación entre las variables analizadas ($p>0.05$). Las otras lipoproteínas no presentan alteraciones significativas en el caso del colesterol y/o ninguna alteración, lo que indica que la hipótesis nula se rechaza y que estadísticamente son discrepantes, es decir, que no tienen relación las variables analizadas ($p>0.05$).

CONCLUSIONES.-

Se concluye que no todas las lipoproteínas del perfil lipídico se encuentran alteradas, en el caso de pacientes Diabéticos tipo 2 se ha encontrado una hipoalfalipoproteinemia y una hipertrigliceridemia, llegando a concluir que se debe realizar dentro del control laboratorial de estos pacientes el análisis del perfil lipídico, ya que es muy importante este control para poder evitar las consecuencias cardiovasculares típicas de la Diabetes Mellitus Tipo 2 y poder así ofrecer a estos pacientes una mejor calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus Tipo 2, Glucemia, Perfil Lipídico, Colesterol, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Triglicéridos, Hipoalfalipoproteinemia, Hipertrigliceridemia.

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad en la que básicamente la insulina no ejerce en forma adecuada sus efectos metabólicos, y por consecuencia existe una alteración no solo en el metabolismo de los hidratos de carbono sino también de las proteínas y grasas. La falta del control glucémico en los casos más críticos lleva a la neuropatía, retinopatía, cardiopatías y nefropatías, mientras que aquellos pacientes que logran un control adecuado mejoran en gran medida su pronóstico y calidad de vida. Las causas, tienen mucho que ver con los factores hereditarios predisponentes y la edad. Es esencial educar y concientizar a los pacientes diabéticos para que controlen su enfermedad de forma adecuada.

Se debe considerar que la Diabetes Mellitus es una enfermedad que ha ido aumentando; principalmente por el sobrepeso y el sedentarismo, este trabajo pretende determinar si los pacientes que cursan con la enfermedad de la Diabetes Mellitus tipo 2, tienen alterado también todo su perfil lipídico y de este, cual de las lipoproteínas se encuentra con mayor alteración ya sea por aumento o disminución, relacionando esta variable con la edad y el género, y el sedentarismo y su consecuencia al llegar a tener cierto grado de obesidad.

Las Dislipidemias es el nombre más empleado cuando existe una alteración en el valor normal de los Triglicéridos, Colesterol, fracciones de colesterol como HDL Colesterol LDL Colesterol y otros componentes lipídicos, saber cual es la lipoproteína más alterada en este grupo seleccionado de pacientes, nos orienta a poder realizar análisis clínicos de control mensuales en la población del Seguro Social Universitario, y de esta manera poder coadyuvar al plantel médico a ofrecer una mejor calidad de vida ya que

dichos pacientes al ser mejor controlados retrasen o carezcan de complicaciones como enfermedades cardiacas, típicas como consecuencia de la diabetes tipo 2.

2. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

La Diabetes Mellitus Tipo 2 constituye a una enfermedad que afecta a un grupo heterogéneo de pacientes con alteraciones metabólicas y bioquímicas que pueden ir de ligeras a muy severas complicaciones y que pueden cambiar con la duración de la enfermedad, con cambios en los hábitos alimentarios, en el peso y en el estilo de vida según el estado emocional y de salud de cada paciente.

Al considerar la Diabetes Mellitus tipo 2 un trastorno metabólico observamos que la dislipidemia parece ser una condición frecuente en los diabéticos sobre todo en aquellos pacientes que no siguen un control endocrinológico.

En la actualidad no existe un estudio relacionado con este hecho en el Seguro Social Universitario.

Es importante realizar un análisis de la relación de las lipoproteínas HDL-Colesterol y Triglicéridos con la Diabetes, y su relación con el género y la edad como también el modo de vida cotidiana en una población del Seguro Social Universitario que cursan con la enfermedad de Diabetes Mellitus de Tipo 2 para delinear una acción de salud más efectiva que le permita mejorar la calidad de vida de estos pacientes y por ende ayudar a que estos no cursen con complicaciones como enfermedades cardiacas consecuentes de un mal control de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Una de las maneras de evaluar en laboratorio la cantidad de lípidos es determinando el perfil lipídico en sangre. Como sabemos los pacientes diabéticos de tipo 2 son muy propensos a desarrollar sobrepeso, llegando en

algunos casos a la obesidad, como consecuencia a desencadenar más rápido las complicaciones debido a un mal control de dicha enfermedad.

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.

La Diabetes Mellitus es un síndrome conocido desde hace más de 3.000 años, pero sólo durante el siglo XX se ha reconocido su verdadera importancia en la salud de la población. Su magnitud y su impacto como problema emergente de salud pública se han asociado con diversos factores, entre ellos la industrialización, urbanización, aumento de la esperanza de vida, obesidad, vida sedentaria y supervivencia prolongada de los pacientes de diabetes. (7)

La Diabetes Mellitus es como un drama, en el cual la marca genética individual es el telón, la habilidad de resistir los ataques de la enfermedad el héroe y algunas contingencias de la vida como la obesidad, embarazo, infección, cirugía, envejecimiento y ciertas endocrinopatías son los villanos. (13)

La Diabetes Mellitus es un problema de Salud Pública en todo el mundo, 150 millones de personas la padecen de estas 35 millones están en la región de las Américas, se espera que en el año 2025 se superarán los 63 millones causando un costo inesperado y no asequible a la mayoría de los países latinoamericanos.

La Diabetes Mellitus afecta al 7% de la población mundial. Las posibilidades de contraerla aumentan a medida que una persona se hace mayor, de modo que por encima de los setenta años la padece alrededor del 15% de las personas. (OMS)

Por otra parte, cada día es más frecuente que los índices de obesidad y sedentarismo en el mundo aumente, estos antecedentes hacen que la población sea más susceptible a tener desequilibrios metabólicos, este

desequilibrio en el metabolismo es el principal causante de la diabetes, asociado además al tipo de alimentación y hábitos dietéticos, es por esto que hoy en día, es de mucha importancia la determinación del perfil lipídico en este grupo de pacientes diabéticos. (16)

Además de asociar el problema de las dislipidemias con la diabetes, estos se ven ligados a otras enfermedades, consecuencia de la diabetes descontrolada o no controlada en este último caso relacionado con factores idiopáticos.(16)

Se han realizado varios estudios en Europa, EEUU y otros países en los cuales se ha encontrado valores del perfil lipídico alterados, y después de poder estudiar estos casos y asociarlos, se han podido realizar acciones de salud, tales como la de incluir el perfil lipídico como control rutinario de este tipo de pacientes al igual que la hemoglobina glucosilada, control de peso, dieta y ejercicios, que permiten a los pacientes con diabetes prevenir problemas cardiacos, respiratorios, renales y que ayudan a mejorar la calidad de vida.(13)

Estudios realizados por Willson PWF, Ksnnel WB, Anderson KM, (1985) afirmaron que el 20% de varones diabéticos tipo 2 y el 25% de mujeres diabéticas tipo 2 presentan niveles de HDL- Colesterol severamente disminuidos (menores al 31 y 41 mg/dL), (comentario para clínicos Alan J. Garber y cos, 1991).

En Sud América, por tener muchos países subdesarrollados entre ellos Bolivia, es común ver niños mal nutridos especialmente en Bolivia, adultos que no poseen una dieta balanceada, adecuada a las necesidades del organismo y a la edad. Debido a la baja economía que no permite disfrutar de una dieta balanceada, es que su principal aporte nutritivo es los hidratos de carbono especialmente los polisacáridos, que al ser casi el único nutriente producen un desequilibrio metabólico produciendo que el organismo utilice

otras vías alternas y aumentando el depósito de lípidos, alterando las concentraciones de insulina, desencadenando de esta manera el inicio de la diabetes. (16)

Los estudios realizados en la Argentina y Chile demuestran que la dieta diaria es muy importante en pacientes diabéticos y que la obesidad es un factor preponderante para que estos enfermos a la larga tengan complicaciones de esta enfermedad afectando órganos importantes, como lo es el corazón, los riñones, la retinopatías, etc. (22)

En Bolivia el año 1998 en las cuatro ciudades mas pobladas del país, La Paz, el Alto, Cochabamba y Santa Cruz, donde habitan aproximadamente el 40% de toda la población boliviana y el 70% de la población urbana; se realizó un estudio en personas mayores de 25 años seleccionadas al azar aproximadamente unas 2000 personas en las cuales se determinaron la prevalencia de la Diabetes Mellitus y otros factores de riesgo asociados.(23)

Los resultados de este estudio mostraron que 7 de cada 100 personas tienen diabetes (7%), 5% conocían ya su enfermedad y 2% fueron diagnosticados por primera vez. Son las personas entre 60-64 años las padecen con mas frecuencia.(23)

Los resultados indicaron que una proporción alta de diabéticos tenía sobrepeso, se encontró que tanto los diabéticos como los intolerantes a la glucosa tenían mayores prevalencias de obesidad que las personas sin alteraciones de la glucosa, 51,8% de diabéticos tenían acumulación de grasas abdominales. Esta es la forma de obesidad que se asocia más con las enfermedades cardiovasculares. Se encontró también que hay una gran falta de actividad física entre los diabéticos La hipertensión está asociada con un 36,5% de los diabéticos comparado con solo 15,9% en las personas sin diabetes.(23)

La prevalencia de la diabetes en Bolivia fue similar a la reportada en otros países de América del sur, Colombia, Venezuela, Uruguay, Brasil y Argentina, mayor a la encontrada en Paraguay y Chile. La alta prevalencia de intolerancia a la glucosa indica que Bolivia está todavía en la transición epidemiológica y se prevé que la prevalencia de diabetes en los próximos años será mucho mayor.(23)

Según el responsable de enfermedades no transmisibles de Sedes, Teddy Peñafiel, existirían más de un millón cien mil personas (el 10% de la población boliviana) con esta enfermedad que deriva de una insuficiencia hormonal del páncreas.(25)

Según la información que maneja Duarte, de acuerdo a los datos estadísticos logrados en 1998 por el Ministerio de Salud, la Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, sociedades científicas de Endocrinología y Cardiología, la incidencia de personas con diabetes tipo 2 es de 7.2%.(25)

“Si bien es cierto que la tendencia mundial de la diabetes demuestra su paulatino incremento, creemos que no debemos mencionar un 10% sin ningún estudio que demuestre esta cifra, además de que los datos previamente publicados consideran solamente a la población mayor a 25 años por lo que no se debe considerar el 100% de la población boliviana”, aclaró Duarte.(25)

En la Facultad de Bioquímica se han tratado los temas de dislipidemias y Diabetes Mellitus Tipo 2 por separado y teniéndose en cuenta que una dislipidemia llega a producir entre otras enfermedades la Diabetes Tipo 2, se han evaluado algunas lipoproteínas como el colesterol total y los fosfolípidos con relación a los pacientes Diabéticos tipo 2, pero aún no se ha considerado tomar en cuenta el perfil lipídico como un instrumento más para el control de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. (17)

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación del análisis de Glucemia con las lipoproteínas Colesterol, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y Triglicéridos en pacientes diabéticos tipo 2, que asisten al laboratorio del Seguro Social Universitario en el periodo de Abril a Noviembre del 2005.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar edad y género de la población en estudio.
- Describir y analizar la población según su análisis de glucemia y Perfil Lipídico.
- Determinar la relación de HDL-colesterol y Triglicéridos en pacientes con Glucemia elevada.
- Determinar la relación de Colesterol y LDL-Colesterol en pacientes con Glucemia elevada.
- Determinar la distribución del análisis de Glucemia y de las lipoproteínas que se encuentren alteradas según el género.
- Determinar la influencia de las moléculas alteradas del perfil lipídico, en el sobrepeso y obesidad.

5. MARCO REFERENCIAL

5.1 BIOSINTESIS.- Formación de una sustancia orgánica dentro de un ser vivo, o en otro ser vivo.

5.2 CETOGENESIS.- Producción de cuerpos cetónicos por oxidación de las grasas y de algunos aminoácidos.

- 5.3 COLESTEROLEMIA.-** Presencia de colesterol en la sangre circulante. El colesterol plasmático se presenta en dos formas: libre de un 25 a 50% y combinado con los ácidos grasos al estado de ésteres de 50 a 75%.
- 5.4 CUERPOS CETÓNICOS.-** Dicese de ciertos cuerpos o sustancias: acetona, ácido acetilacético y ácido beta hidroxibutírico, que resultan de la oxidación de las grasas del organismo y de algunos aminoácidos. Los cuerpos cetónicos se forman en el hígado y luego son oxidados en el tejido periférico.
- 5.6 DIABETES MELLITUS.-** Alteración del metabolismo de los glúcidos revelada por hiperglucemia y glucosuria permanentes o provocadas por medio de las pruebas de tolerancia a la glucosa. Con este nombre se entiende generalmente una afección crónica constitucional, frecuentemente hereditaria y familiar, de causa desconocida, cuyo primum movens es la disminución de la oxidación de los hidratos de carbono a nivel de los tejidos, como consecuencia de una insuficiencia absoluta o relativa de insulina, sea por menor capacidad secretoria de insulina o por aumento de los requerimientos de ésta, o finalmente, por ambos factores.
- 5.7 DISLIPIDEMIAS.-** Las dislipidemias son alteraciones que se manifiestan en concentraciones anormales de algunas grasas en la sangre.
- Los que presentan mayor importancia son el colesterol y los triglicéridos. Su causa puede deberse a factores hereditarios, pero también puede ser por una alimentación poco adecuada. La complicación más importante de las dislipidemias a largo plazo suele ser un ataque al corazón o aterosclerosis (grasa en las venas), que pueden originar un trombo (tapar la vena).

- 5.8 ENDOCRINOPATÍA.-** Término general para los trastornos de las glándulas endócrinas o sus secreciones.
- 5.9 GLUCEMIA.-** Concentración de glucosa en sangre que varía normalmente entre 60 a 110 mg/dL en ayunas con el método de Somogi, entre 80 a 120 mg/dL con el método de Folin y Wu, con variaciones fisiológicas ocasionadas por la ingestión de alimentos y el trabajo muscular. El hígado es el único sitio importante de producción endógena de glucosa en el organismo humano y tiene acción reguladora fundamental sobre el nivel de la glucemia y la provisión de glucosa al organismo.
- 5.10 GLUCAGÓN.-** Nombre dado por KIMBALL y MURLIN a un factor glucogenolítico hiperglucemiante, separado de la insulina por precipitación selectiva y aislada en forma cristalina por STAUB, en 1953. Es producida por las células alfa de los Islotes de Langerhans. Esta hormona causa un aumento de la fosforilasa hepática que cataliza la transformación del glucógeno en glucosa, y aumentaría, además, la utilización periférica de glucosa.
- 5.11 GLUCOGENESIS.-** Proceso de formación de glucógeno a partir de la glucosa y otros glúcidos. Estos son equivalentes entre sí y sirven únicamente como fuente de energía para otros procesos metabólicos.
- 5.12 GLUCOLISIS.-** Descomposición de la glucosa en ácido láctico en el seno de los tejidos, especialmente en el muscular. WARBURG ha limitado el empleo de este término a la degradación anaerobia de los glúcidos con formación de ácido láctico. La glucólisis aerobia, es la degradación de los glúcidos en medio de oxígeno con formación de anhídrido carbónico y agua.

5.13 HDL-COLESTEROL.- Las lipoproteínas-HDL o de alta densidad. Esta lipoproteína libera a las paredes de los vasos del exceso de colesterol facilitando su liberación. Es el HDLcolesterol o "colesterol del bueno". Y aumentan con el ejercicio físico, dieta rica en fibra y baja en grasa y colesterol.

5.14 HIPERCOLESTEROLEMIA.- Exceso de colesterol en la sangre, por encima de 230 mg/dL (a nivel del mar) según el método de Sackett. Se observa en caso de nefrosis, nefritis, amiloidosis, embarazo, cirrosis biliar, ictericias obstructivas, tuberculosis, **diabetes mellitus**, hipotiroidismo, narcosis, alcoholismo y, de modo constante, en la arterioesclerosis.

5.15 HIPERTRIGLICERIDEMIA.- Concentración elevada de triglicéridos en la sangre, se incluyen dentro de las hiperlipoproteinemias familiares de tipo I y IV, que se caracterizan por la elevación de los triglicéridos.

5.16 HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.- Es la disminución de la concentración de las alfalipoproteínas, cuya función importante se destaca en problemas coronarios como la arterioesclerosis.

5.17 INSULINA.- Nombre dado por SCHAEFFER a la hormona producida por las células beta de los Islotes de Langerhans en el páncreas. Es un polipéptido constituido por dos cadenas de aminoácidos de 21 y 30 cada una, unidas por puentes disulfuro. La acción de la insulina consiste, fundamentalmente, en estimular la utilización de la glucosa, en especial, a nivel del músculo, y la asimilación de la misma en el hígado, así como también inhibe la neoglucogenesis hepática.

5.18 LDL-COLESTEROL.- Las lipoproteína-LDL o de baja densidad. El colesterol que va unido a esta lipoproteína se denomina LDLcolesterol o "colesterol malo" porque es el que se deposita en las paredes de los vasos

sanguíneos. Estas lipoproteínas aumentan cuando se come mucha grasa de origen animal, quesos grasos, embutidos.

5.19 LIPASA.- Enzima lipolítica que desdobla las grasas, presente en la sangre, páncreas, y otros órganos, así como en ciertas plantas. Son esterases que hidrolizan los triésteres del glicerol, facilitando así la absorción de las grasas, en presencia de sales biliares.

5.20 LIPOLISIS.- Descomposición o desdoblamiento de las grasas en ácidos grasos y jabones en el curso de la digestión.

5.21 LIPOPROTEINAS.- Nombre dado por GOFMAN (1951) a ciertos compuestos plasmáticos de moléculas gigante, integrados por proteínas, colesterol, fosfolípidos y grasa neutra, en proporciones diversas.

5.23 METABOLISMO.- Complejo de fenómenos fisicoquímicos que se producen en los seres vivos, en virtud de los cuales se llega a sintetizar, en una serie de procesos anabólicos, los diversos cuerpos que integran el organismo, al paso que, por otra parte, y de manera catabólica, la materia es desintegrada o simplificada.

5.24 OBESIDAD.- Acumulación anormal de grasa resultante de un exceso de calorías, superior a las consumidas por la vida vegetativa y el ejercicio. La mayor parte del exceso alimentario es almacenado en forma de grasa.

5.25 PEPTIDO C.- Es una estructura de 30 aminoácidos que conecta las cadenas A y B (de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente). El péptido C no tiene ninguna función conocida. Sin embargo, se segrega en las mismas cantidades que la insulina y, de hecho, circula en la sangre más tiempo que la insulina, por lo que es un preciso marcador cuantitativo del funcionamiento de las células Beta. Así, unos niveles normales de péptidos C indican una secreción relativamente normal del páncreas.

5.26 PERFIL LIPIDICO.- El perfil lipídico o examen completo de sus lípidos mide el colesterol y los triglicéridos que hay en cada decilitro de sangre, así como las fracciones "buena" y "mala" del colesterol, mejor conocidas como HDL y LDL respectivamente.

5.27 TRIGLICERIDOS.- Éster de la glicerina, en el cual la esterificación alcanza a los tres grupos OH. Los triglicéridos de los ácidos grasos forman las grasas.

6. MARCO TEORICO

6.1 INSULINA

La insulina es en muchos sentidos la hormona peptídica modelo y fue la primera en ser purificada, cristalizada y sintetizada por técnicas químicas y de biología molecular. Los estudios de su biosíntesis condujeron al importante concepto del pro-peptido. La insulina tiene importantes implicaciones médicas. (3)

La insulina se vinculó con la diabetes en 1921, Langerhans identificó los islotes en la década de 1860 pero no comprendió su función, tampoco von Mering y Minkowski, quienes demostraron en 1889 que la pancreatomía produce diabetes. El enlace entre los islotes y la diabetes fue sugerido por Mayer en 1919 y por Sharpey en 1917, pero fueron Banting y Best los que probaron esta relación en 1921. Estos investigadores usaron ácido-etanol para extraer del tejido un factor de las células de los islotes que tenía potente actividad hipoglucémica. El factor se bautiza como insulina y pronto aprendieron que los islotes de bovino y porcino contienen insulina que es activa en el ser humano. (3)

La insulina es un polipéptido constituido por dos cadenas, A y B, enlazadas por dos puentes disulfuro intercatenarios que conectan A7 a B7 y A20 a B19. Un tercer puente disulfuro intracatenario conecta los residuos 6 y 11 de la cadena A. La ubicación de estos tres puentes disulfuro es invariable y las cadenas A y B tienen 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, en casi todas las especies. Fig.1 (3)

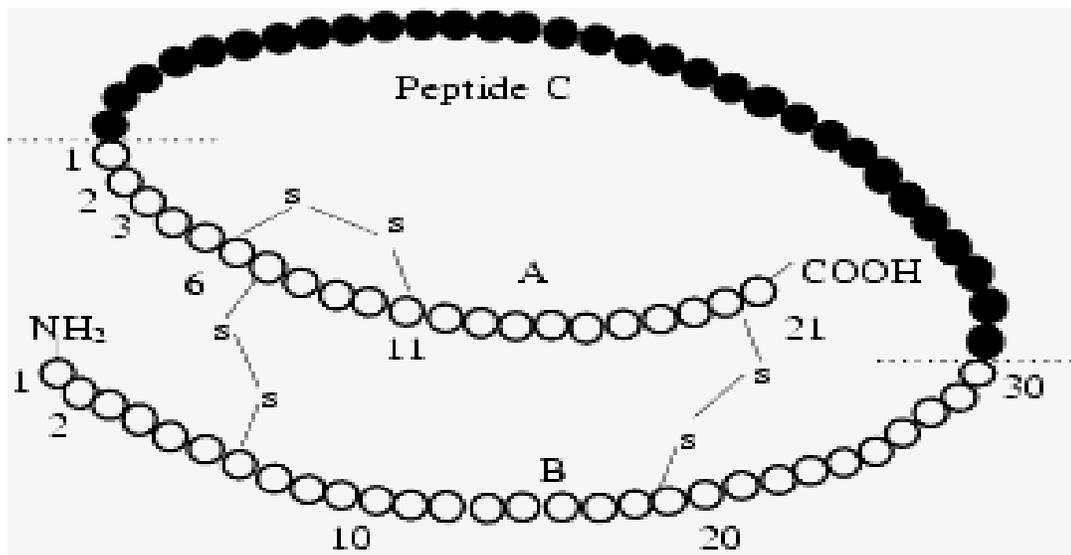


Fig. 1 Estructura de la Insulina

6.1.1. SÍNTESIS DE INSULINA

La insulina se sintetiza como una preprohormona (masa molecular aproximada de 11500) y es el prototipo de péptidos que se procesan a partir de moléculas precursoras más grandes. La secuencia hidrófoba de 23 aminoácidos pre o secuencia líder, dirige a la molécula hacia el de la cisternas del retículo endoplásmico y entonces se elimina. Esto produce la molécula de proinsulina con peso molecular de 9000 que proporciona la conformación necesaria para formar los puentes disulfuro apropiados. El ordenamiento de la proinsulina, a partir del extremo amino es : la cadena B- péptido conector (C)-cadena A. La molécula de proinsulina experimenta una

serie de divisiones peptídicas específicas de sitio que conducen a la formación de cantidades equimolares de insulina madura y de péptido C. (3)

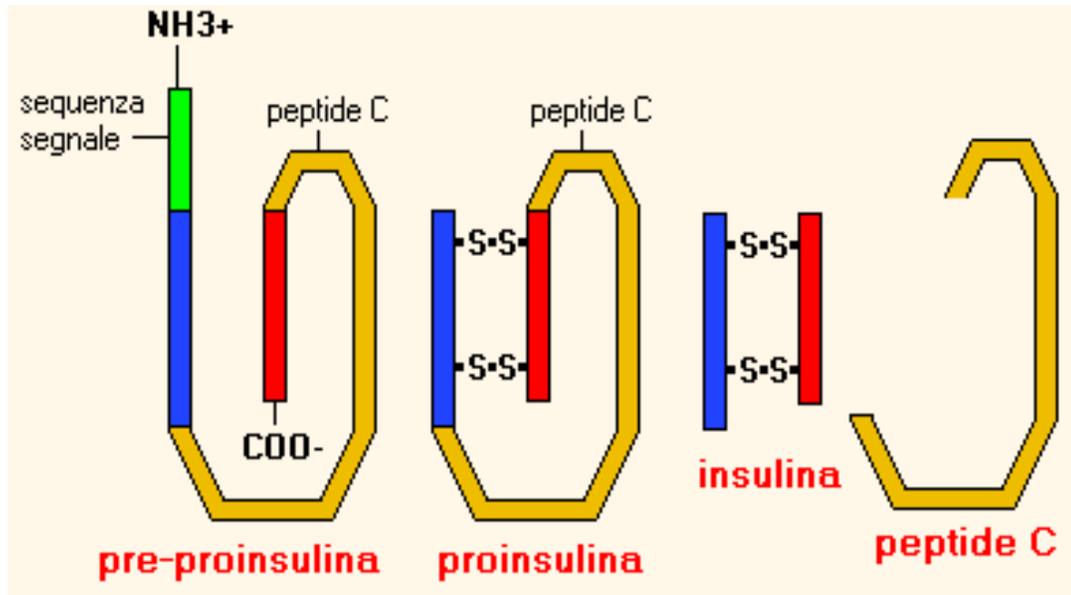


Fig. 2 Síntesis de la Insulina

La síntesis de insulina y la formación de gránulos ocurren en organelos subcelulares; la proinsulina se sintetiza por los ribosomas en el retículo endoplásmico rugoso y la eliminación enzimática del péptido guía (segmento pre), la formación de los puentes disulfuro y el plegamiento ocurren en las cisternas de este organelo. La molécula de proinsulina se transporta al aparato de Golgi donde tienen lugar la proteólisis y el empaquetamiento en gránulos secretorios. Los gránulos continúan su maduración en tanto que atraviesan el citoplasma hacia la membrana plasmática. Tanto la proinsulina como la insulina se combinan con cinc para formar hexámeros, pero dado que aproximadamente 95% de la proinsulina se convierte a insulina, son los cristales de esta última los que confieren sus características morfológicas a los gránulos. Dentro de éstos hay cantidades equimolares del péptido C, pero

estas moléculas no forman una estructura cristalina. Con el estímulo apropiado, los gránulos maduros se fusionan con la membrana plasmática y descargan su contenido en el líquido extracelular por emiocitosis. (3) El gen responsable de la síntesis de la insulina humana se ha identificado en el brazo corto del cromosoma 11. El primer compuesto en la secuencia de su síntesis es la "pre-proinsulina", péptido resultante de la transcripción aminoacídica transmitida por el RNA mensajero en el ribosoma. La pre-proinsulina es transportada al retículo endoplásmico, en donde se pliega espacialmente y sufre una sulfo-oxidación apareciendo 2 puentes disulfuros en la molécula, generándose en esta forma la "proinsulina"(fig2)

La progresión de los gránulos hacia la membrana plasmática se hace a través de microtúbulos impulsados por filamentos ciliares contráctiles y gradientes de potencial electroquímico. Los gránulos se fusionan a la membrana celular y son secretados por exocitosis hacia el espacio extracelular en donde son disueltos. La insulina en forma de monómero, junto al péptido C, son difundidos hacia los capilares en forma equimolar. También existe una pequeña secreción de proinsulina (10% de la insulina).

La insulina es secretada de 40 a 50 U por día, que representa 15 a 20 % de la hormona almacenada en la glándula.

La secreción de la insulina es un proceso que requiere energía en el que interviene el sistema de microtúbulos y microfilamentos en las células B de los islotes. Cierta número de mediadores se implican en la liberación de insulina.

6.1.2. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina está regulada por la interacción de sustratos, del sistema nervioso autónomo, de hormonas y de señales intercelulares (paracrinas).

El regulador fisiológico más importante de la secreción de insulina es el aumento en la concentración de glucosa plasmática. El umbral de esta concentración para la secreción es el valor de la glucosa plasmática en ayuno (80 a 110 mg/dL.) y la respuesta máxima se obtiene a concentraciones de 300 a 500 mg/dL. Se proponen dos mecanismos diferentes para explicar como regula la glucosa la secreción de insulina. Una hipótesis sugiere que la glucosa se combina con un receptor, posiblemente localizado sobre la membrana de la célula B, que activa el mecanismo de liberación. La segunda hipótesis indica que intervienen los metabolitos intracelulares o su velocidad de flujo a través de una vía metabólica como la derivación de la pentosa fosfato, el ciclo del ácido cítrico o la vía glucolítica. (3)

La glucosa, aminoácidos (arginina y leucina), cetoácidos y ácidos grasos constituyen los estímulos primarios. Al metabolizarse, incrementan la concentración de ATP, inhiben los canales de potasio ATP sensibles y favorecen el influjo de calcio al citosol, al abrir los canales electro sensibles de este catión. El calcio se une a una proteína - la calmodulina - la que activada interactúa con otras proteínas como la *protein kinase C*, que a su vez activa el citoesqueleto promoviendo la síntesis de miosina para formar los cilios contráctiles.

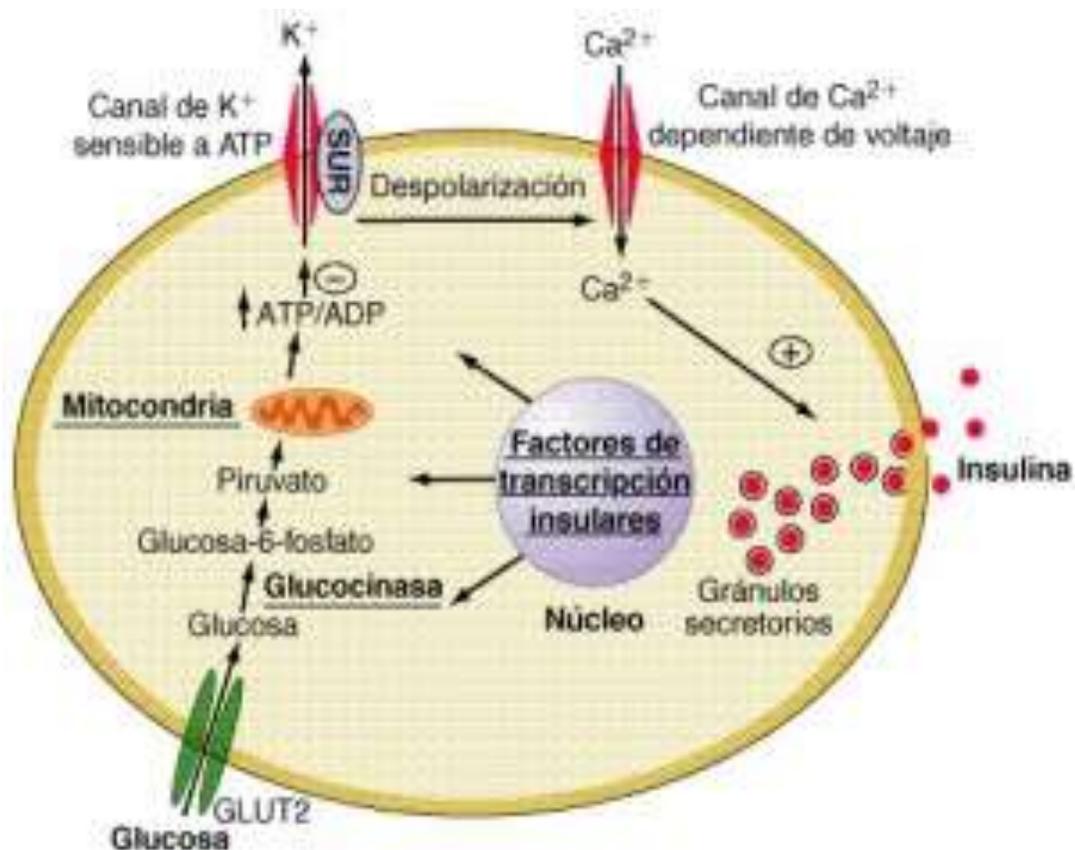


Fig.3 Secreción de la Insulina.

Numerosas hormonas afectan la liberación de insulina. Los agonistas alfa adrenérgicos, principalmente la adrenalina, inhiben la liberación de insulina aun cuando este proceso se haya estimulado con glucosa. Los agonistas beta adrenérgicos estimulan la liberación de la insulina, probablemente al incrementar el cAMP. La exposición crónica a concentraciones altas de hormona del crecimiento, cortisol, lactógeno placentario, estrógenos y progestinas, también incrementa la secreción de insulina. Por tanto, no debe sorprender que la secreción de insulina aumente notablemente durante las últimas etapas del embarazo. (3)

Los agentes potenciadores como el glucagón, secretina, pancreozimina, el péptido inhibidor gástrico y la acetilcolina, estimulan la adenilciclase y así

incrementan la concentración de AMP cíclico que a su vez activa proteinkinasa AMP dependientes.

Los neurotransmisores: adrenalina, noradrenalina y somatostatina, que actúan como inhibidores, ejercen su efecto modulando el metabolismo del inositol en la membrana, generando diacyl glicerol, que regula la activación de las proteinkinasa.

El sistema nervioso autónomo es un importante modulador de la secreción insulínica. El parasimpático la estimula y el simpático la inhibe. El efecto adrenérgico es complejo, pues la estimulación de los α_2 receptores inhibe la secreción, mientras la estimulación crónica de los β receptores la incrementa.

Las enterohormonas (gastrina, colecistocinina y el péptido inhibidor gástrico) en concentraciones suprafisiológicas, también estimulan la secreción de insulina.

Posiblemente, por regulación paracrina el glucagón es un poderoso estimulante de la secreción de insulina, en cambio la somatostatina, la inhibe.

La ínter regulación entre glucosa e insulina es capaz de mantener los niveles de glucemia en un estrecho margen fisiológico. La célula beta tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios de la concentración de glucosa, respondiendo de inmediato con una secreción insulínica proporcional. En condiciones normales, si existe mayor demanda por una elevación mantenida de la glucosa, aumenta la sensibilidad a ella y luego es capaz de estimular la replicación de las células beta. Estos efectos tienen una distinta secuencia temporal: en segundos responde a los cambios de la glicemia, en minutos aumenta la sensibilidad y en semanas se adapta incrementando la masa celular. Estos mecanismos garantizan un ajuste del sistema a diferentes cargas de glucosa y cualquier defecto resulta en un cambio de equilibrio y desorden metabólico.

La respuesta de la insulina a secretagogos es bifásica: una fase precoz y rápida que dura 10 minutos y otra más tardía, menos intensa y sostenida. La primera presumiblemente se debe a secreción de gránulos preformados y la segunda, a biosíntesis de novo. Se ha demostrado que esta respuesta bifásica es indispensable para obtener la homeostasis de la glucosa.

6.1.3. CIRCULACIÓN Y METABOLISMO DE LA INSULINA

El páncreas secreta cantidades equimolares de insulina y péptido C. Entre un 10 al 15% de la insulina detectada por radioinmunoanálisis (RIA) corresponde a proinsulina.

La concentración de insulina determinada por RIA en ayunas, es de 5 a 15 uU/mL y de 30 a 75 uU/mL en el período postprandial. El péptido C tiene una concentración periférica 10 veces superior.

El péptido C tiene niveles en ayunas de 2 a 4 ng/mL y postprandial de 4 a 6 ng/mL. La medición de las concentraciones de péptido C en ayunas o post estímulo de glucagón, es una buena expresión de la síntesis y secreción de insulina, lo que se puede medir aún en los pacientes que reciben insulina exógenamente, ya que esta última no tiene reacción cruzada con el péptido C.

El tiempo de vida media de la insulina es de 3 a 5 min. /día y el de la proinsulina es de 17,5 minutos; los principales órganos que intervienen en el metabolismo de la insulina son el hígado, los riñones y la placenta; aproximadamente 50% de la insulina se elimina en un solo paso a través del hígado.

Los mecanismos responsables del metabolismo de la insulina están gobernados por dos sistemas enzimáticos. El primero comprende a una proteasa específica de insulina que se encuentra en numerosos tejidos pero

en mayor concentración en los órganos antes mencionados. Esta proteasa se ha purificado a partir del músculo esquelético y se sabe que depende de radicales sulfhidrilo y es activa a pH fisiológico. El segundo mecanismo comprende a una glutatión-insulina transhidrogenasa hepática. Esta enzima reduce los enlaces disulfuro y entonces las cadenas A y B individuales se degradan con rapidez. (3)

La degradación de la insulina se realiza en hígado y riñón, pero de preferencia a nivel hepático y la del péptido C y proinsulina a nivel renal. La insulina en un alto porcentaje es captada en su primer paso por el hígado, no así el péptido C.

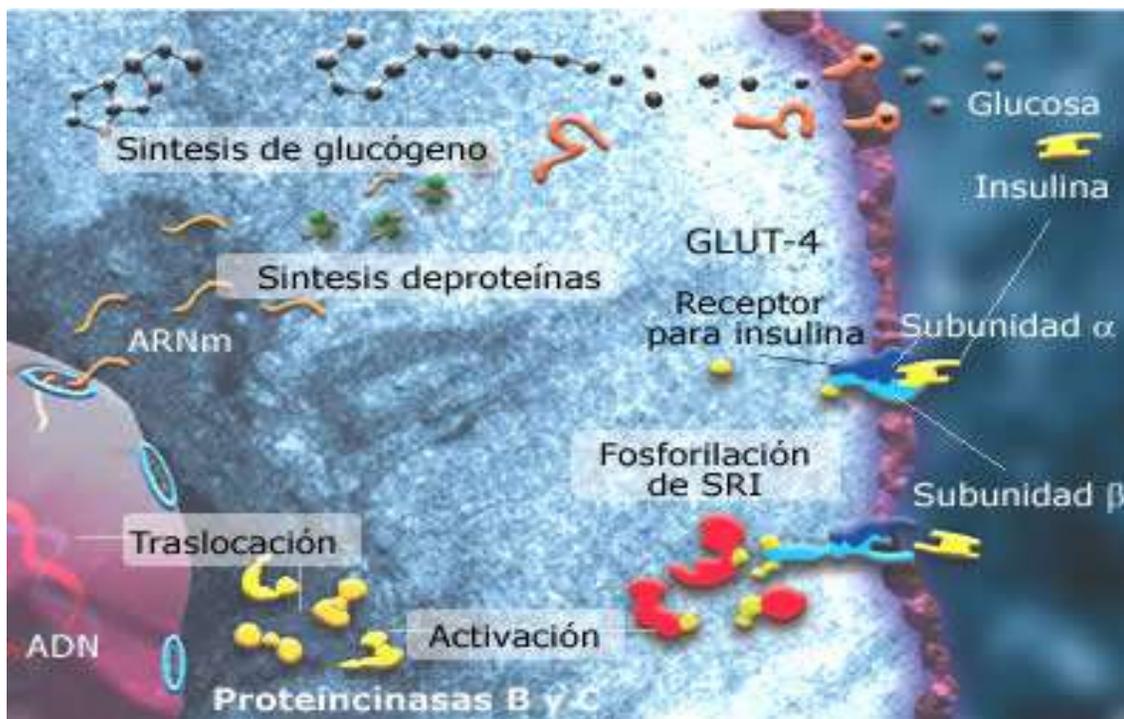
El catabolismo se inicia con la ruptura de los puentes disulfuros por la acción de la *glutatión insulíntransferasa*, para luego iniciarse la proteólisis, liberando péptidos inactivos.

La actividad biológica de la proinsulina es del 10% de la insulina y el péptido C es totalmente inactivo.

La concentración intracelular de glucosa libre es muy baja en comparación con la extracelular. La velocidad de transporte de la glucosa a través de la membrana plasmática de las células musculares y adiposas determina la velocidad de fosforilación de la glucosa y su metabolismo subsecuente cuando las concentraciones de la glucosa y la insulina son normales. Cuando las concentraciones de una u otra se elevan, como es el caso después de una comida, la fosforilación se torna limitante de la velocidad. La D-glucosa y otros azúcares con una configuración similar en las posiciones de los carbonos C1 a C3 (galactosa, D-xilosa y L-arabinosa) ingresan a las células por difusión facilitada mediada por portador, un proceso que la insulina refuerza en muchas células. Este implica un efecto en el aumento en el número de portadores, más que un efecto en el aumento de la afinidad de enlace. La información sugiere que en la célula adiposa esto se logra

mediante el reclutamiento de portadores de glucosa de una reserva inactiva en el aparato de Golgi para llevarlos a un sitio inactivo en la membrana plasmática. Esta traslocación del transportador depende de temperatura y energía y es independiente de la síntesis de proteína. La célula hepática representa una notable excepción a este esquema. La insulina no activa la difusión facilitada de la glucosa en los hepatocitos, pero intensifica indirectamente el flujo neto de entrada al convertir la glucosa intracelular a glucosa 6-fostato a través de la acción de la glucocinasa, enzima inducida por insulina. Esta rápida fosforilación mantiene una concentración muy baja de glucosa libre en el hepatocito y favorece así la entrada por difusión simple bajo la gradiente de concentración.

La insulina también promueve la entrada de aminoácidos a la célula, en particular en el músculo, e intensifica el movimiento de potasio y calcio, nucleósidos y fosfato inorgánico. Estos efectos son independientes de la entrada de glucosa por acción de la insulina. (3)



6.1.4. RECEPTORES DE INSULINA

La acción biológica de la insulina se realiza fundamentalmente a través de su interacción con receptores específicos. Se reconocen unidades alfa, responsables del reconocimiento de la molécula de insulina y unidades beta, de ubicación al interior de la membrana, con la función de transmitir el mensaje a los efectores intracelulares. Los receptores son degradados y resintetizados continuamente, habiéndose identificado en la actualidad el gen responsable de su síntesis.

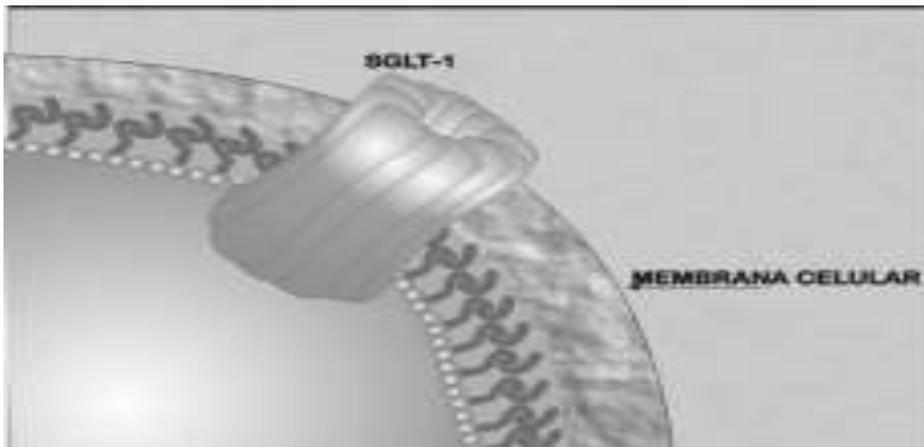


Fig.5 Receptor de Insulina

El número de receptores está contra regulado en forma negativa por la concentración de la insulina y su afinidad se reduce por la acción de otras hormonas, entre las que destacan las catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, corticoides, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario.

Se ha podido establecer que el bioefecto máximo de la insulina se puede mantener aún con una concentración del 10% de receptores.

Fig.6 ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES SGLT 1 Y GLUT

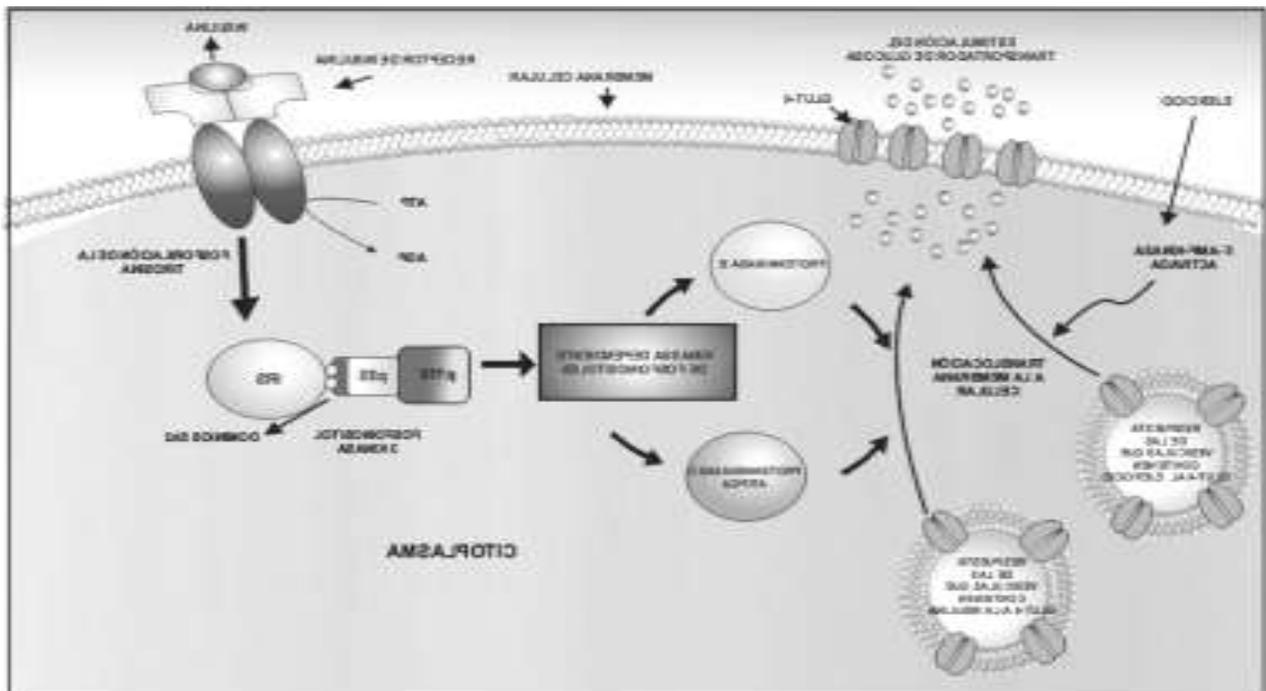
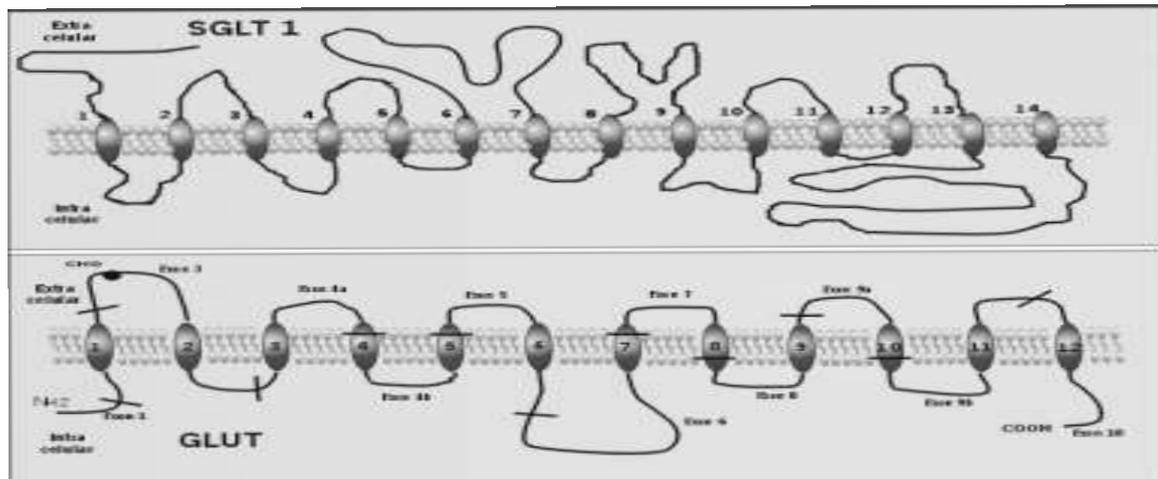
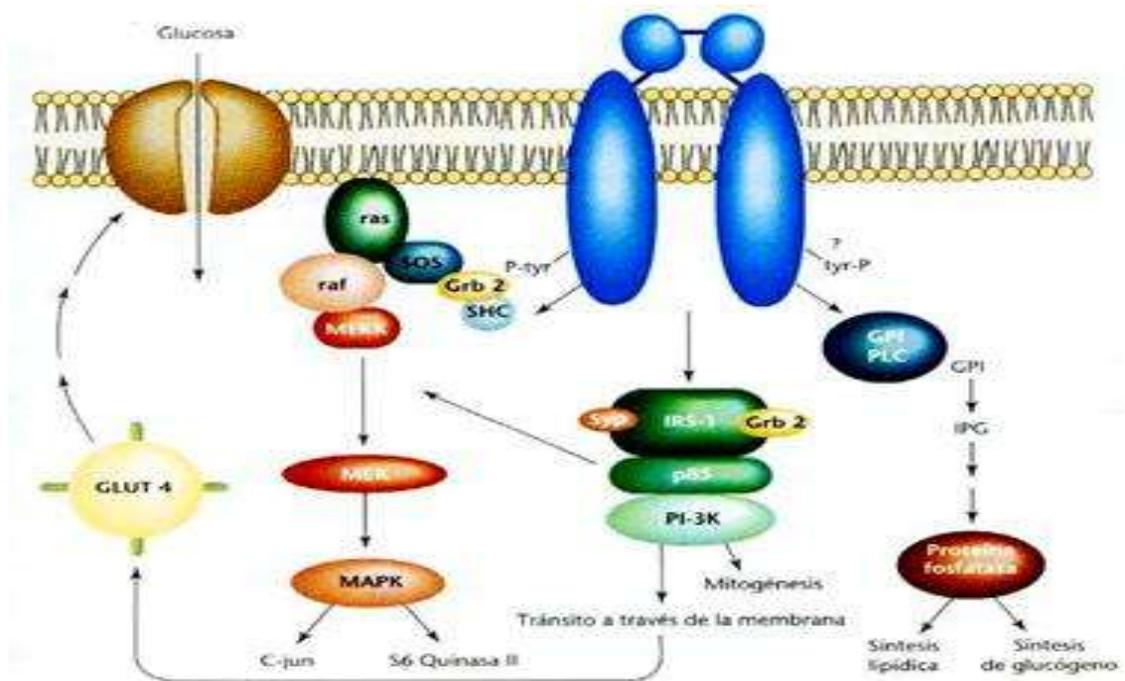


Fig. 7 Una vez que la insulina se une a receptores específicos en la membrana celular, desencadena una secuencia de fosforilaciones sucesivas cuyo resultado es la expresión de genes que codifican para la síntesis de

moléculas transportadoras de glucosa y enzimas que intervienen en la formación de glucógeno.

La acción de la insulina comienza cuando se une a un receptor glucoprotéico específico en la superficie de la célula blanco. Las diversas acciones de la hormona pueden ocurrir en segundos o minutos (transporte fosforilación proteínica, activación e inhibición enzimática, síntesis de RNA) o después de algunas horas (síntesis de proteínas y de DNA y crecimiento celular). El receptor de la insulina se ha estudiado con gran detalle mediante técnicas bioquímicas y de recombinación de DNA. Es un heterodímero formado por dos subunidades designadas alfa y beta, en configuración alfa₂beta₂, unidas por puentes disulfuro. Las dos subunidades tienen abundancia de grupos glucosilo y la remoción de ácido siálico y galactosa reducen la fijación de la insulina y por tanto, su acción. Cada una de estas subunidades glucoprotéicas tiene estructura y función propia.



Esquema hipotético de la transducción de señal en la acción de la insulina.

La subunidad alfa (135 KDa) es enteramente extracelular y fija a la insulina probablemente mediante un dominio rico en cisteína. La subunidad beta (95 KDa) es una proteína transmembrana que realiza la segunda función principal de un receptor. La porción citoplásmica de la subunidad beta tiene actividad de tirosinacinasas y un sitio de autofosforilación. Se piensa que ambos intervienen en la transducción de la señal y en la acción de la insulina.

El receptor para insulina se sintetiza y degrada constantemente, su vida media es de 7 a 12 horas. El receptor se sintetiza como un péptido de cadena sencilla en el retículo endoplásmico rugoso y se glucosila con rapidez en la zona del Aparato de Golgi. El precursor del receptor de la insulina humana tiene 1382 aminoácidos, un peso molecular de 190000 y se escinde para formar las subunidades alfa y beta maduras. El gen del receptor de la insulina humana se localiza en el cromosoma 19.

Los receptores de insulina se encuentran en casi todas las células de los mamíferos, en concentraciones hasta de 20000 por célula y a menudo en algunas que no son consideradas blanco de la hormona. La insulina tiene un conjunto de efectos bien conocidos sobre los procesos metabólicos pero también interviene en el crecimiento y replicación de las células, así como también en la organogénesis, y diferenciación fetal, en la reparación y regeneración tisular.

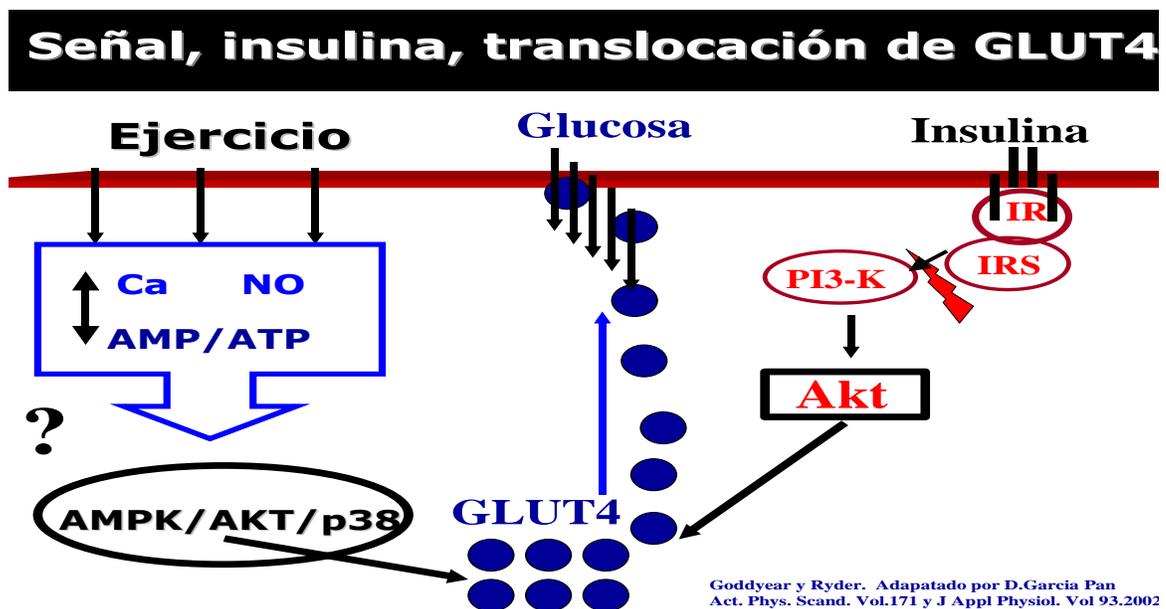
La estructura del receptor de la insulina y la capacidad de las diferentes insulinas para unirse a los receptores y provocar respuestas biológicas son virtualmente idénticas en todas las células y todas las especies. Cuando la insulina se fija al receptor, ocurren varios fenómenos: 1) hay un cambio en la conformación del receptor; 2) los receptores se enlazan entre sí y forman microagregados; 3) el receptor se introduce, y 4) se generan una o más señales.

6.1.5. EFECTO POST-RECEPTOR DE LA INSULINA

Aún cuando no se conocen en forma exacta los efectos de la interacción entre receptor-insulina y los sistemas de transporte y enzimas efectoras, se postula como el mecanismo de acción más probable la autofosforilación de las unidades beta y activación de proteinkinasa, las cuales tendrían el efecto de segundo mensajero.

Los segundos mensajeros, activan e inhiben la transcripción genética y la acción de enzimas involucradas en el metabolismo de sustratos, inducen translocación de proteínas, estimulan la síntesis de proteínas y el transporte de glucosa, de aminoácidos y de iones.

Así por ejemplo, la insulina activa el transporte de glucosa a través de la membrana de las células del tejido adiposo y muscular. Se ha identificado un transportador ubicado en el interior de la célula denominado Glut 4, cuya síntesis y translocación hacia la membrana es insulino-dependiente. El transportador Glut 4 es también glucosa dependiente, presentando una contrarregulación negativa con los niveles de glucosa circulante.

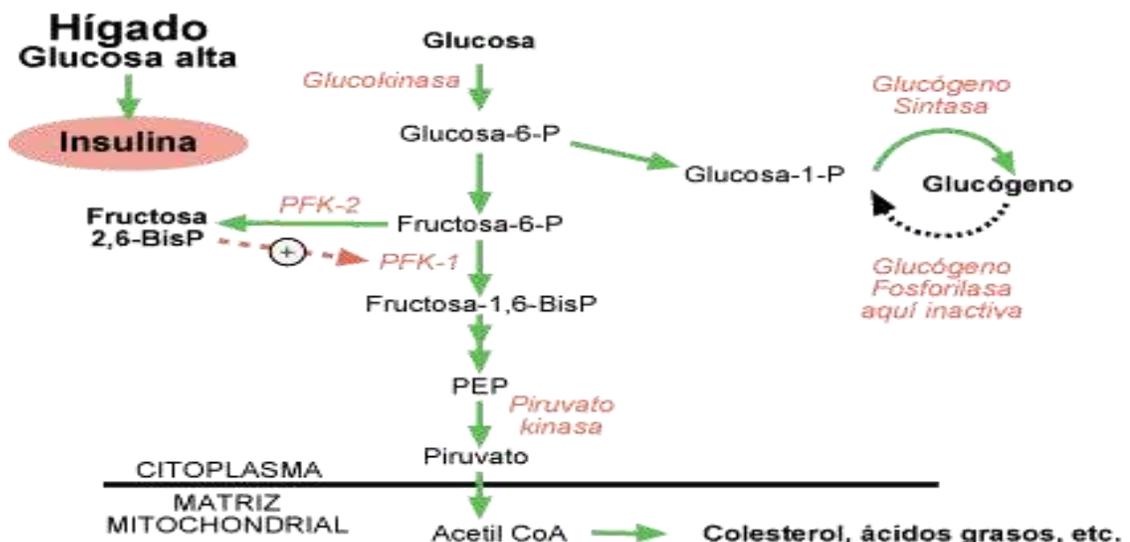


La insulina incrementa la acción de la *glucokinasa* hepática estimulando la transcripción genética de la enzima y activa directamente a la *dehidrogenasa pirúvica*, la *acetil Co A carboxilasa* y la *glicógeno sintetasa*. Por otro lado, inhibe en forma directa a la lipasa intracelular y a las fosforilasas, responsables de la movilización de sustratos endógenos.

6.1.6. EFECTOS DE LA INSULINA

La insulina tiene un destacado rol en la regulación metabólica. Se le define como una hormona anabólica (promueve el depósito de sustratos energéticos y la síntesis de proteínas) y anticatabólica (frena la movilización de sustratos).

Si bien sus efectos son más evidentes en la regulación de la homeostasis de la glucosa, tiene un papel fundamental en el metabolismo de aminoácidos, ácidos, grasos, cetoácidos y lipoproteínas.



Sus efectos fisiológicos in vivo deben considerarse en el contexto de su relación con las hormonas llamadas catabólicas (glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y hormona de crecimiento).

6.1.7. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Existen diversas circunstancias en las cuales está disminuida la capacidad de la insulina para inducir sus efectos biológicos sobre el metabolismo de la

glucosa. Tal es el caso de la obesidad, el envejecimiento, los trastornos endocrinos caracterizados por exceso de hormonas de contrarregulación (glucagón), algunas alteraciones genéticas y en especial, la Diabetes Tipo 2.

Fig. 7 Esquema de resistencia a la Insulina.



Hasta la fecha, han sido postulados diversos mecanismos por los cuales aparece resistencia a la insulina, que comprenden defectos prerreceptor (bien sea porque se produce una molécula de insulina anormal o por la presencia de anticuerpos contra la insulina), defectos del receptor (como resultado de mutaciones específicas) o defectos post-receptor, que implican tanto las mutaciones en las moléculas transportadoras de glucosa, como la síntesis deficiente de transportadores y las alteraciones de translocación de GLUT-4. Las mutaciones de los genes que codifican para los distintos transportadores de glucosa son poco comunes y entre ellas han sido identificadas diversas alteraciones de las proteínas GLUT-1, GLUT-2 y GLUT-4.

En los pacientes con cuadros genéticos de resistencia a la insulina (debido a defectos moleculares del receptor insulínico), es posible observar alteraciones importantes del crecimiento, atrofia del tejido adiposo, acantosis nigricans y en las mujeres, hiperandrogenismo con disfunción ovárica. Sin embargo, los individuos afectados no desarrollan diabetes mellitus, a menos que también posean una susceptibilidad genética a la disfunción secretora de las células beta del páncreas.

En otros casos, bastante inusuales, la resistencia a la insulina aparece como resultado de un trastorno de origen autoinmune, relacionado con la presencia de anticuerpos bloqueadores de la acción de la hormona. En lo referente a la Diabetes Mellitus Tipo 2, parece ser que la resistencia a la insulina no depende de anomalías en el receptor insulínico ni de mecanismos que impidan la interacción hormona-receptor, sino que en la mayoría de ocasiones está determinada por la presencia de alteraciones postreceptor. (figura 8).

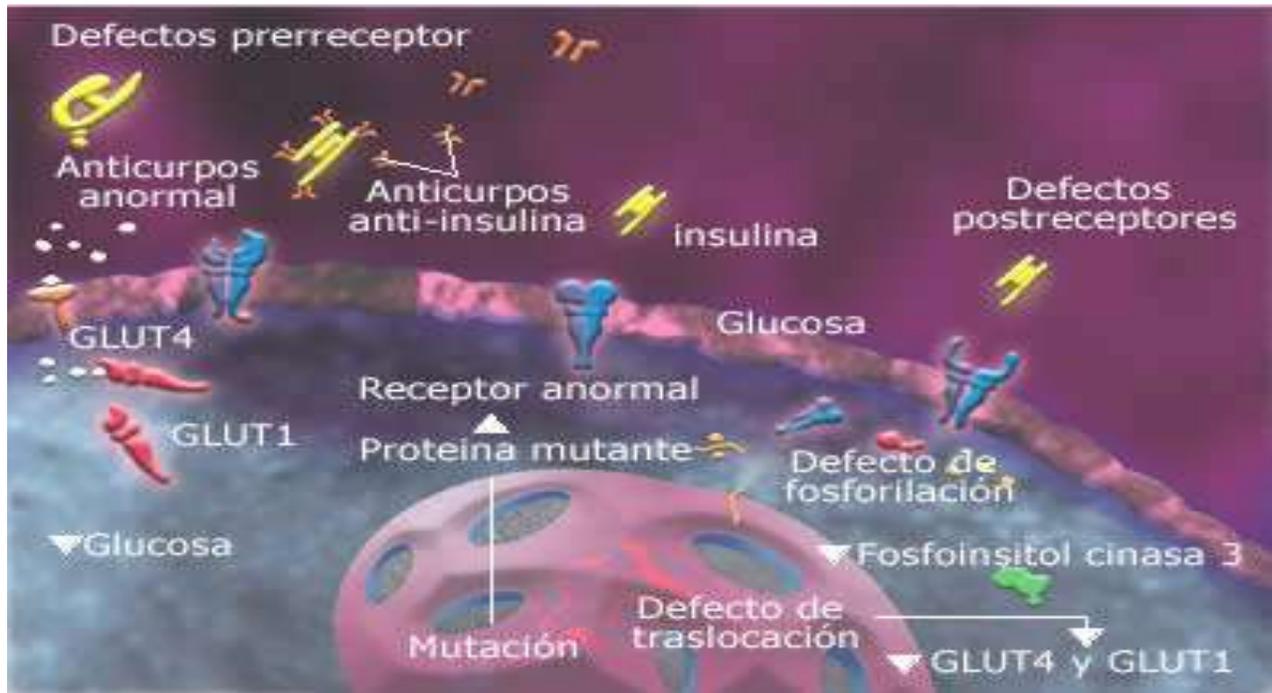


Figura 8: Ilustración de los distintos mecanismos de resistencia a la insulina. La evidencia indica que en la mayoría de los casos, este trastorno obedece a defectos postreceptor.

Aunque las mutaciones en las proteínas transportadoras de glucosa (en especial GLUT-4) podrían ocasionar resistencia a la insulina, tales alteraciones son muy raras y los estudios realizados en humanos indican que la prevalencia de las mismas es igual en sujetos sanos y en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

Gracias a las investigaciones realizadas en los últimos años se ha podido establecer que el defecto principal que determina la aparición de resistencia a la insulina, está relacionado con trastornos de translocación de las moléculas transportadoras de glucosa y la cascada de fosforilaciones inducida por la interacción entre la insulina y su receptor. Es más, puesto que la fosforilación de la enzima fosfoinositolcinasas 3 y las cinasas B y C es fundamental para la migración de las vesículas intracelulares que contienen

GLUT-4 hacia la membrana, es evidente que las anomalías antes mencionadas están estrechamente relacionadas.

Los estudios realizados en sujetos obesos y en pacientes con Diabetes Mellitus han encontrado una menor activación de la enzima fosfoinositolcinasasa 3, así como el incremento de una molécula sustrato de la proteincinasasa C; al respecto, vale la pena mencionar que el aumento de la expresión de esta última en cultivos celulares, está asociado a una menor translocación de GLUT-4 inducida por insulina y, por lo tanto, disminuye el transporte de glucosa.

La resistencia a la insulina se manifiesta sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa. Como ya se mencionó, la hiperinsulinemia compensadora es precisamente el mecanismo por el cual un sujeto resistente a la insulina logra mantener una tolerancia normal a los hidratos de carbono. Cuando dicho mecanismo es insuficiente, a causa de la aparición de defectos de la secreción hormonal por parte de las células beta del páncreas, sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono y, en consecuencia, la diabetes tipo 2.

6.1.8. TRASTORNOS DE LA SECRECIÓN DE LA CÉLULA BETA

Numerosos investigadores han demostrado que los sujetos con resistencia a la insulina y que desarrollan Diabetes Mellitus Tipo 2, invariablemente presentan un defecto de secreción de la hormona, que afecta, de preferencia, a la primera fase de este proceso. Tal anomalía, en algunos casos, puede ser detectada antes de la aparición de hiperglucemia franca.

La respuesta temprana de insulina, que es como se ha denominado la capacidad de la célula beta para responder de forma inmediata a una carga de glucosa, se correlaciona de manera significativa con la concentración

plasmática de la hormona, 30 minutos después de la inyección endovenosa de una carga estándar de glucosa.

Un aspecto importante por considerar es el hecho que no todos los sujetos con resistencia a la insulina desarrollan Diabetes Mellitus Tipo 2, lo cual indica que el defecto de la célula beta es esencial para que aparezca la enfermedad clínicamente manifiesta. Ahora bien, estudios recientes indican que este defecto está presente incluso en individuos con pobre tolerancia a la glucosa, en quienes se ha detectado una reducción en la primera fase de secreción de la insulina después de administrar glucosa por vía oral, así como una menor capacidad de la célula beta para compensar la resistencia periférica a la insulina y una menor sensibilidad de dichas células a las concentraciones sanguíneas de glucosa.

La disfunción de la célula beta justifica la utilización de medicamentos que estimulan a dicha célula a secretar más insulina, en sujetos con Diabetes Mellitus de Tipo 2, mientras que la resistencia de los tejidos periféricos a la acción insulínica, indica el uso de fármacos, que como metformina, son capaces de aumentar la sensibilidad a la hormona.

6.1.9. ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina se encuentra asociada en mayor o menor grado con una amplia gama de alteraciones metabólicas, que implican, a largo plazo, graves riesgos para la salud. Es claro que existe una fuerte relación entre la presencia de obesidad y el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina, y ello es lo que determina la susceptibilidad de los sujetos obesos a desarrollar diabetes franca; es más, la obesidad parece ser la causa más común de resistencia a la insulina. Ha sido documentada una definida relación entre obesidad de tipo androide (o central, es decir, aquella en que

la acumulación de tejido adiposo es más prominente en el abdomen) y una baja sensibilidad a la insulina (Fig.9)

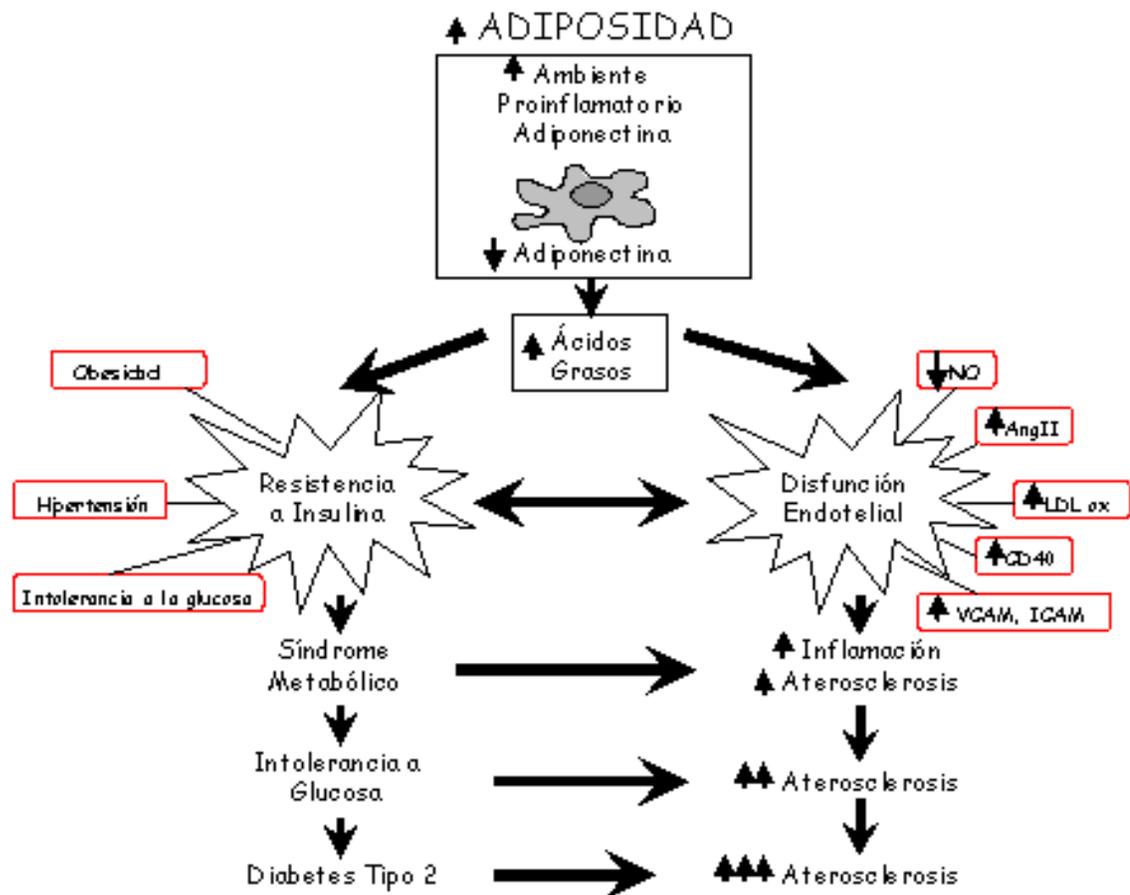


Fig.9 Esquema del efecto de la obesidad en la resistencia insulínica

Los sujetos con resistencia a la acción de la insulina presentan una actividad disminuida de la enzima lipoproteinlipasa asociada al endotelio vascular; esta alteración se correlaciona con la presencia de altas concentraciones séricas de lipoproteínas ricas en triglicéridos, en especial las de muy baja densidad, y baja concentración de LAD. Otro trastorno característico de los lípidos plasmáticos, es la formación de partículas de más pequeñas y densas de lo normal, que tienen una mayor capacidad aterogénica, porque son más

susceptibles a la oxidación, debido a su bajo contenido de compuestos antioxidantes.

Las múltiples anomalías asociadas a una pobre sensibilidad a la insulina, han recibido, en conjunto, el apelativo de síndrome X. Los individuos afectados además de ser obesos y tener hiperinsulinemia en ayunas, exhiben las alteraciones lipídicas antes mencionadas y muestran grados variables de hipertensión arterial, alta concentración de PIAP-1 y, en algunas ocasiones, hiperuricemia.(fig.10)



Fig.10 Componentes principales del Síndrome X en el cual la resistencia insulínica es el hecho central.

6.1.10. DEFECTOS DE LA INSULINA

La posibilidad de que pudiera haber defectos en la resistencia a la insulina en diferentes tejidos en los pacientes diabéticos fue planteada hace muchos años por Himsworth (3).

Recién en los años sesenta cuando se contó con el radioinmunoanálisis para la determinación de insulina y gracias a los trabajos de Berson y Yalow (3)

pudo probarse que en los diabéticos adultos y sobre todo en los obesos había un exceso de insulina en el plasma lo que demostraba que había un defecto periférico, es decir, de los tejidos en la diabetes mellitus y se creó el término de resistencia a la insulina para clasificar a este estadio en la diabetes.

Posteriormente, debido a los estudios de Reaven (3), se creó el concepto de síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, que es una constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio que incluyen: intolerancia a la glucosa, obesidad central, dislipidemia (aumento de los triglicéridos, disminución de las HDL, aumento de las LDL pequeñas y densas) hipertensión arterial, aumento de los factores protrombóticos y antifibrinolíticos y propensión a la enfermedad aterosclerótica en los vasos sanguíneos.

Hay otras condiciones en las cuales también se presenta resistencia a la insulina como son los ovarios poliquísticos, el embarazo, y la terapia con glucocorticoides. La respuesta a la insulina ha sido medida por diferentes métodos, tratando de cuantificar la resistencia a la misma. Lamentablemente no hay una expresión numérica que pueda ser útil a los clínicos para definir el término de resistencia a la insulina.

6.1.11. MECANISMO DE RESISTENCIA DE LA MEMBRANA CELULAR EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Varias funciones celulares que pueden estar comprometidas en la acción de la insulina, son moduladas por las propiedades físicas de la membrana celular, por lo tanto la resistencia a la insulina podría estar determinada por cambios en las propiedades de la membrana celular (3). Hay que recordar que las membranas celulares están compuestas por una doble capa de lípidos y estudios experimentales han demostrado que alterando la cantidad de ácidos grasos y fosfolípidos altera las propiedades de unión de los receptores a la insulina y además la actividad de las kinasas.

La observación durante un periodo de diez años de que el riesgo de desarrollar diabetes no dependiente de la insulina se relaciona con el contenido inicial de ácidos grasos en los ésteres del colesterol indica que las alteraciones de los ácidos grasos preceden a la diabetes. (4)

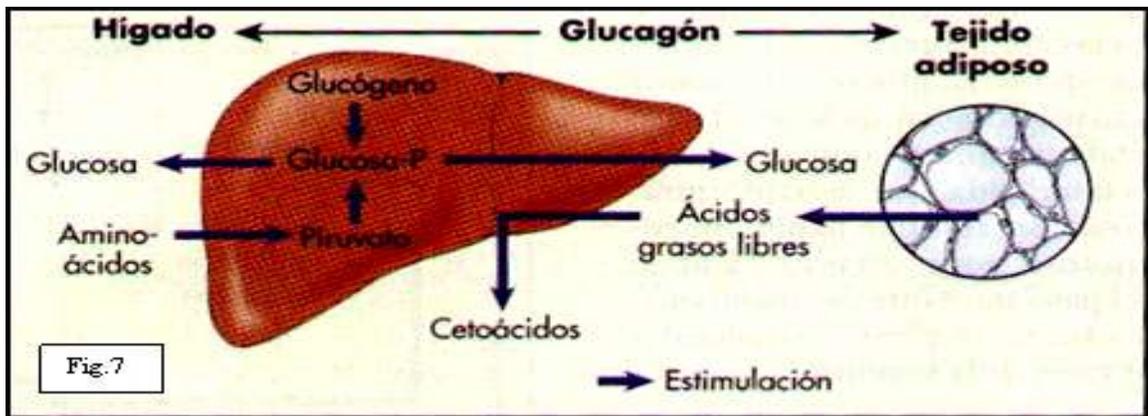
Otra posibilidad es que el aumento de los triglicéridos en plasma que es una de las características de la dislipidemia de la diabetes mellitus provoque aumento en la incorporación de triglicéridos a la membrana con la correspondiente alteración de sus propiedades.

6.2. GLUCAGON

Otra hormona polipeptídica que tiene efectos contrarios en gran parte al de la insulina, actúa para mantener el nivel adecuado de la glucosa, se secreta en respuesta a niveles bajos de la glucosa en sangre, estimulando al hígado a que libere la glucosa, mediante la gluconeogénesis y la glucogenólisis y estimula al tejido adiposo para que libere ácidos grasos mediante la lipólisis.

Los estímulos fisiológicos más potentes para la liberación de insulina y glucagón son respectivamente concentraciones altas y bajas de glucosa en sangre, de forma que las células de los islotes actúan como los sensores primarios de glucosa del cuerpo.(Fig.11)

Fig. 11 Acción del Glucagón.



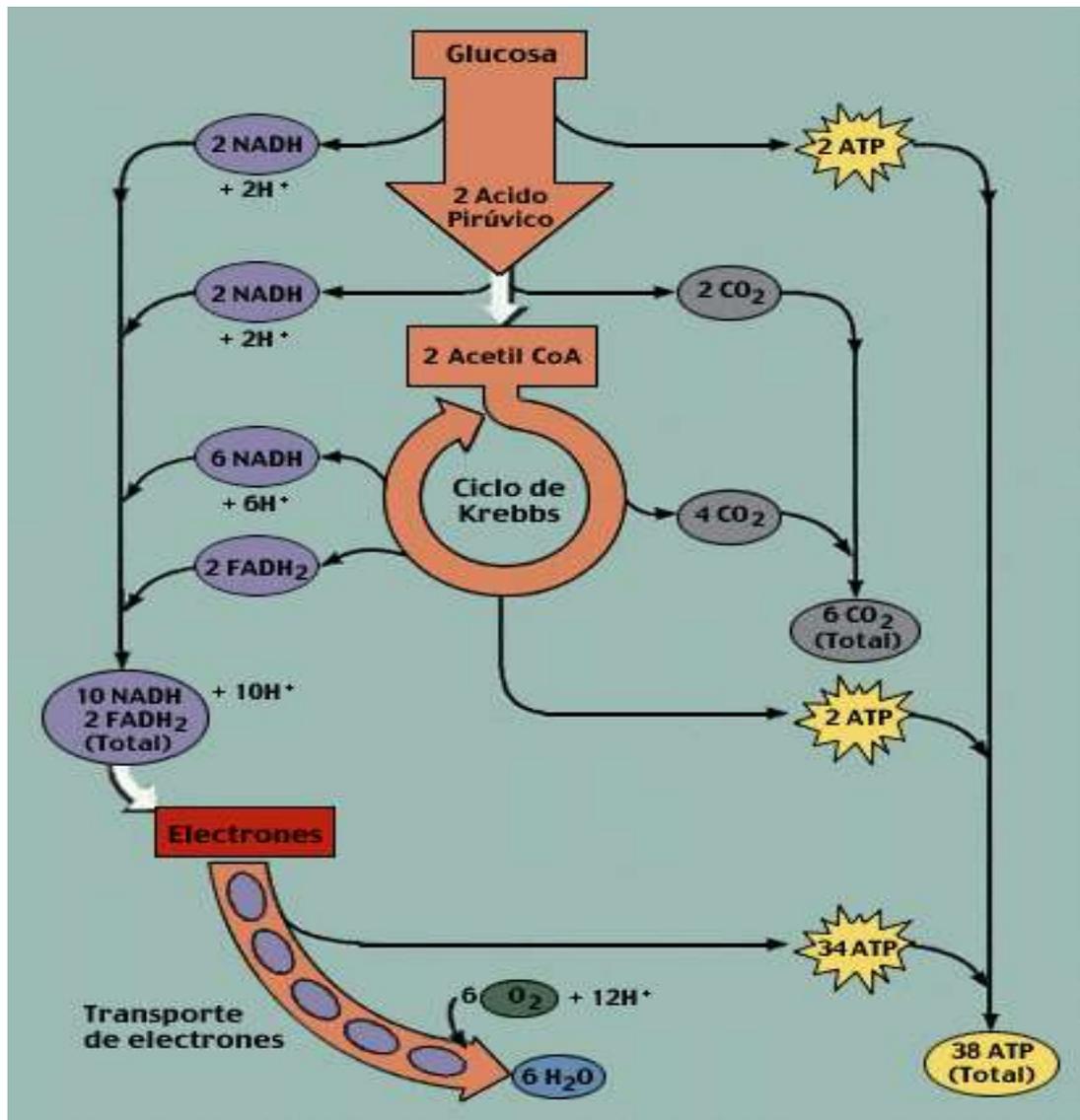
6.3. LA INSULINA Y GLUCAGÓN EN EL METABOLISMO INTERMEDIARIO NORMAL

6.3.1. METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.

Los carbohidratos desempeñan varios papeles cruciales dentro del organismo vivo, los cuales producen por oxidación la energía necesaria para conducir a procesos metabólicos, en esta forma los carbohidratos pueden actuar como moléculas para el almacenamiento de energía, en la digestión de estos compuestos se obtiene la glucosa como producto principal.

“La glucosa es transformada a través de la vía metabólica probablemente mejor conocida la glucólisis, que desempeña un papel clave en el metabolismo energético, al proporcionar una parte importante de la energía utilizada por la mayoría de los organismos y preparar a la glucosa y a los carbohidratos, para su degradación oxidativa.

La glucólisis convierte a la glucosa en dos unidades C_3 (piruvato), de menor energía libre, en un proceso que utiliza la energía libre liberada para sintetizar ATP a partir de ADP y P_1 , genera 8 ATP y 38 ATP dependiendo si la glucólisis es aerobia o anaerobia.(fig. 12)



Al ser la glucosa una de las principales fuentes del combustible metabólico, los organismos superiores se protegen de un posible déficit de combustible, polimerizando el exceso de glucosa y almacenándolo en forma de glucógeno de elevado peso molecular (polisacáridos de glucosa), que pueden ser rápidamente movilizados en los momentos de necesidad metabólica. Este glucano es el glucógeno que se encuentra en forma gránulos citoplasmáticos a este proceso metabólico se denomina glucogénesis.

El hígado y el tejido muscular son los dos principales tejidos de almacenamiento del glucógeno. En el músculo la demanda de ATP provoca la conversión del glucógeno en glucosa-6-fosfato (G6P) que entrará en la glucólisis. En el hígado una concentración baja de glucosa en la sangre pone en funcionamiento la degradación del glucógeno a G6P que, a su vez, en este caso se hidroliza a glucosa y liberada al torrente sanguíneo para contrarrestar esta situación.

El que haya síntesis o degradación neta del glucógeno y a qué velocidad tiene lugar depende de los niveles relativos de las formas activas de la glucógeno sintetasa y de la glucógeno fosforilasa. Ello a su vez, depende en gran parte de las velocidades de fosforilación y defosforilación de las dos cascadas bicíclicas. Estas cascadas, una que controla la velocidad de degradación del glucógeno y la otra que controla la velocidad de síntesis del glucógeno, están íntimamente relacionadas. Están ligadas por la proteína quinasa dependiente de la adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) y por la fosforilasa quinasa al mismo tiempo que inactivan la glucógeno sintetasa". (5).

Una función importante del hígado es mantener la concentración sanguínea de glucosa la principal fuente de energía del cerebro, aproximadamente 3.6 a 6.1 mmol/L. Cuando la concentración de la glucosa en sangre disminuye por debajo de este nivel, normalmente durante el ejercicio o mucho después de la digestión de la comida, el hígado libera glucosa al torrente sanguíneo. Este proceso está mediado por la hormona glucagón de la siguiente manera.

- Las bajas concentraciones de glucosa en sangre provocan la secreción de glucagón al torrente sanguíneo por parte de las células pancreáticas.

- Los receptores del glucagón en la superficie de las células hepáticas responden a la presencia del glucagón, activando la adenilo ciclasa y aumentando así, la concentración de la AMPc en el interior de estas células.
- El aumento de la AMPc, desencadena un incremento en la velocidad de degradación de glucógeno que conduce a una glucosa -6-fosfato (G6P) intracelular aumentada.
- La G6P, a diferencia de la glucosa, no puede pasar a través de la membrana celular. Sin embargo en el hígado, que no emplea la glucosa como principal fuente de energía, la enzima Glucosa – 6 – fosfatasa hidroliza la G6P para dar como producto glucosa más fosfato. (6)

La glucosa resultante entra al torrente sanguíneo incrementando de este modo, la concentración de la glucosa en sangre.

Cuando la concentración de azúcar en sangre es elevada, normalmente después de las comidas, los niveles de glucagón disminuyen y la hormona polipeptídica insulina es liberada por las células beta pancreáticas. La velocidad de transporte de la glucosa a través de muchas membranas celulares aumenta con la respuesta a la insulina.

La insulina aumenta la síntesis del glucógeno y también estimula a las glicólisis. El gran efecto de la insulina promoviendo el transporte de azúcares a través de la membrana plasmática de las células adiposas y musculares demuestra que la superficie de estas células es el principal lugar de acción de esta hormona.

La glucosa es el combustible primario para todos los tejidos de cuerpo. El cerebro usa en torno al 25% de la glucosa total de cuerpo. Sin embargo,

debido a que el cerebro almacena muy poca glucosa, siempre tiene que haber un abastecimiento constante y controlado de glucosa disponible en la corriente sanguínea. Por lo que es vital que el nivel de glucosa en sangre se mantenga en un rango de 60 a 120 mg/dl, con el fin de prevenir una falta de suministro al sistema nervioso. (7)

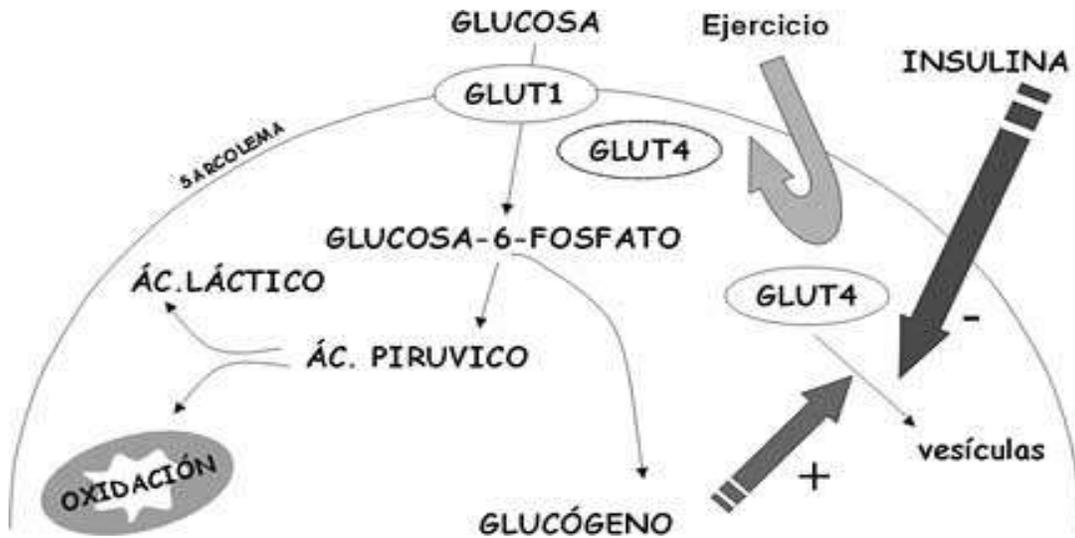
La insulina es la principal hormona que regula los niveles de glucosa en sangre. Su función es controlar la velocidad a la que la glucosa se consume en las células del músculo, tejido graso e hígado

Cada uno de estos tipos de células del cuerpo usa la glucosa de una manera diferente. Este uso está determinado por el sistema enzimático específico de cada una.

La subunidad activada promueve la fosforilación de varias moléculas adyacentes a su extremo terminal. Estos, por su parte, intervienen en una cadena de fosforilaciones sucesivas de proteínas intermediaras, entre ellas diversos tipos de cinasas de proteína (enzimas encargadas de la partición de macromoléculas) como la proteincinasa B y la proteincinasa C, que además de promover la translocación de GLUT-4 a la membrana de las células, participan en la activación de moléculas modificadoras de la expresión genética.

El resultado final de esta secuencia es la expresión preferencial de ciertos genes, tales como aquellos que codifican para la síntesis de transportadores de glucosa (como GLUT-4) y de enzimas que intervienen en la formación de glucógeno.

Fig. 13 transportadores de Glucosa en la membrana.



6.3.2. EFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Favorece la utilización de la glucosa (oxidación y depósito) y frena su producción endógena. En el tejido muscular y adiposo estimula el transporte de glucosa a través de la membrana y su ulterior utilización. También aumenta la oxidación de la glucosa al activar la *pirúvico dehidrogenasa*. En el hígado, en donde el transporte de glucosa es independiente de insulina, activa la *glucokinasa* y la *glucógeno sintetasa*, favoreciendo su oxidación y el depósito de glicógeno.

Deprime la glicogenolisis y la neoglucogenia y en consecuencia, la producción hepática de glucosa. Inhibe la *glucosa fosfatasa* que regula la glicogenolisis. La neoglucogenia se reduce porque frena el catabolismo

muscular y el flujo de alanina hacia el hígado e inhibe las enzimas responsables del paso de fosfoenolpirúvico a glucosa.

6.3.3. METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos se encuentran en todos los organismos vivos y desempeñan un papel indispensable en el mantenimiento de la vida, son compuestos orgánicos insolubles en que se encuentran en los sistemas biológicos.

Los principales lípidos del organismo son los triacilgliceroles (TG), el colesterol libre (CL), el colesterol esterificado (CE) y los fosfolípidos (FL). Los triacilgliceroles almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante. El colesterol forma parte de las membranas celulares, es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares. En el cuerpo sirve como fuente de energía potencial cuando se almacena en el tejido adiposo, sirve como aislante térmico en los tejidos subcutáneos y alrededor de ciertos órganos, los lípidos no polares actúan como aislantes eléctricos para permitir la propagación rápida de las ondas de despolarización a lo largo de los nervios mielinizados, las combinaciones de grasa y proteína(fosfolípidos) son importantes constituyentes celulares que se encuentran en la membrana celular y en las mitocondrias citoplasmáticas; también sirven como medio para el transporte de lípidos en sangre(8)

Los triacilgliceroles, reciben también el nombre de grasas, triglicéridos y depósitos lipídicos son la forma de reserva principal de la energía metabólica en los animales, constituyendo aproximadamente el 90 % de los lípidos de la dieta y la forma principal de conservación de la energía metabólica del hombre. Los triacilgliceroles están constituidos por triésteres de la glicerina o glicerol y los ácidos grasos como los ácidos palmítico y oleico.

Los triacilgliceroles deben hidrolizarse mediante una lipasa adecuada a los ácidos grasos y el glicerol que los constituyen, antes de continuar su

catabolismo. La mayor parte de la lipólisis tiene lugar en el tejido adiposo con liberación de los ácidos grasos en el plasma, en el cual, se presentan combinados con la albúmina sérica. Posteriormente se lleva a cabo la captura del ácido graso libre por los tejidos y la oxidación y reesterificación subsecuentes.

La oxidación de los ácidos grasos está regulada, en gran parte por la concentración de ácidos grasos en la sangre, lo que a su vez, se encuentra controlada por la velocidad de hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo por la lipasa del triacilglicerol sensible a hormonas, esta enzima es sensible a la fosforilación y defosforilación en respuesta a niveles de AMPc controlados hormonalmente. La epinefrina y la norepinefrina al igual que el glucagón, actúan para aumentar la concentración del AMPc en el tejido adiposo. El AMP c activa alostéricamente a la proteína quinasa dependiente del AMPc, que a su vez, aumenta los niveles de fosforilación de las enzimas susceptibles. La fosforilación activa a la lipasa sensible a la hormona, estimulando por ello la lipólisis en el tejido adiposo, elevando los niveles de ácido graso en la sangre y finalmente activando la ruta de la beta-oxidación en otros tejidos tales como el hígado y el músculo. El hígado este proceso conduce a la producción de cuerpos cetónicos que se agregan a la corriente sanguínea para su empleo como combustible alternativo a la glucosa en los tejidos periféricos. La proteína quinasa dependiente e AMPc inactiva también a la acetil -CoA carboxilasa, una de las enzimas determinantes de la velocidad de síntesis de los ácidos grasos, de modo que la fosforilación dependiente de AMPc estimula la oxidación de los ácidos grasos e inhibe su síntesis.

La insulina ejerce el efecto contrario al del glucagón y la epinefrina, estimula la formación de glucógeno y de triacilgliceroles, disminuyendo los niveles de AMPc. Esta situación conduce a la defosforilación y por tanto, a la

inactivación de la lipasa sensible a la hormona reduciendo, en consecuencia, la cantidad de ácido graso disponible para la oxidación.

Los precursores de las macromoléculas de origen alimentario, o provenientes de la propia célula y las otras pequeñas moléculas forman el pool de biomoléculas- aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos, fundamentalmente que irán a transformándose cada vez mas en compuesto comunes: el acetil – CoA y ciertos intermediarios del ciclo de Krebs. Estos procesos ocurren fundamentalmente en el citosol y en parte de la mitocondria. Los hidratos de carbono y los triacilgliceroles se transforman en Acetil-CoA, y también algunos de los aminoácidos de las proteínas, los otros aminoácidos de convierten en ácido pirúvico o intermediarios del ciclo de Krebs.

6.3.4. EFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Favorece la síntesis de triglicéridos, y frena su hidrólisis. Disminuye la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y su entrega al hígado. Inhibe la cetogénesis hepática y facilita la utilización periférica de los cetoácidos.

La síntesis de triglicéridos está estimulada por una mayor concentración de glicerofosfato y de acetil Co A derivados de la glucólisis y también por mayor formación de NADPH, derivado del metabolismo de la glucosa por la vía de las pentosas.

La insulina inhibe la lipasa hormono sensible intracelular y por ello reduce la hidrólisis de los triglicéridos y el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado.

Incrementa la concentración de malonil Co A, inhibidor de la *acyl carnitin transferasa*, con lo que se reduce la penetración de ácidos grasos a la

mitocondria, su oxidación y ulterior transformación en cetoácidos. Además, estimula la utilización de estos últimos en la periferia.

La insulina se define como una hormona anticetogénica, ya que reduce la movilización de ácidos grasos hacia el hígado, reduce su penetración a la mitocondria y favorece su incorporación hacia el ciclo de Krebs y síntesis de triglicéridos.

6.4. EFECTOS DE LA INSULINA EN LA LIPASA DE LIPOPROTEÍNAS.-

6.4.1. METABOLISMO DEL COLESTEROL.-

El colesterol es un constituyente vital de las membranas celulares y es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares. Es claramente esencial para la vida, aunque su deposición en las arterias ha sido asociada con enfermedades del corazón y aterosclerosis dos causas de muerte en el hombre.

Todos los átomos del colesterol derivan del acetato que se convierte primero en unidades de isopreno, Unidades C₅ que poseen el esqueleto carbonado del isopreno.

El Acetil – CoA, se convierte en unidades de isopreno por una serie de reacciones que comienza con la formación del hidroximetilglutaril – CoA (HMG-CoA) es un precursor clave del colesterol, compuesto que se ha encontrado como intermediario de la biosíntesis de cuerpos cetónicos, para la síntesis de este precursor se precisa de la participación de dos enzimas la tiolasa y la HMG-CoA sintasa, las enzimas que forman el HMG-CoA conducente a los cuerpos cetónicos se encuentran en la mitocondria, mientras que los responsables de la síntesis del HMG-CoA que se destina a la biosíntesis del colesterol se encuentran localizados en el citosol. Sin embargo, sus mecanismos catalíticos son idénticos. (9)

Existen tres vías en la que se mantiene el suministro del colesterol: una de ellas es por regulación de la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa, que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol por lo que constituye el sitio regulador principal de la ruta. Esta enzima está regulada por fosforilación, es así, que la forma sin modificar de la HMG-CoA reductasa es la más activa, la forma fosforilada es menos activa.

La concentración de AMPc desempeña un papel en este sistema debido a la presencia de una reductasa quinasa kinasa (RKK) dependiente de AMPc. Además, la proteína quinasa dependiente de AMPc fosforilasa, y por tanto, activa al inhibidor-1 de la fosfoproteína fosfatasa, dando como resultado el aumento de fosforilación (el nivel de la actividad disminuye) de la HMG-CoA reductasa.

La relación entre el estado de fosforilación de la HMG. CoA reductasa y el AMPc sitúa en la actividad de la HMG-CoA reductasa, y por tanto, la biosíntesis del colesterol bajo control hormonal. La Insulina, que disminuye la AMPc, estimula la biosíntesis del colesterol. El glucagón, que aumenta la AMPc la inhibe. Estos efectos son consistentes con las acciones de la insulina y el glucagón sobre otras rutas metabólicas en el hígado tales como la glicólisis, la síntesis de glucógeno y su degradación, la gluconeogénesis y la biosíntesis y degradación de los ácidos grasos.

6.4.2. EFECTOS EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

La insulina estimula el sistema lipasa lipoproteico, favoreciendo el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (de muy baja densidad o VLDL y quilomicrones). Además, reduce el catabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

No está claro si la insulina influye en la síntesis enzimática y/o actúa como activador del sistema lipasa lipoproteico.

6.4.3. METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

Los aminoácidos son las unidades estructurales básicas de las proteínas. Un aminoácido consiste en un grupo amínico, un grupo carboxílico, un átomo de hidrógeno y un grupo distintivo R.

Las proteínas de las membranas, como todas las proteínas se sintetizan en los ribosomas bajo la dirección de moldes de RNA mensajero, proceso denominado traducción. El polipéptido crece desde su extremo N hacia el extremo C por adición paso a paso de restos de aminoácidos.

Las proteínas juegan papeles cruciales virtualmente en todos los procesos biológicos y el aspecto característico de sus funciones se pueden citar por algunos ejemplos: intervienen en todas las reacciones químicas de todos los sistemas biológicos como enzimas con acción catalítica, intervienen en el transporte y almacenamiento de muchos iones y moléculas, juegan un papel importante en la protección inmune, actúan como soporte mecánico, etc.

El exceso de aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas y otras biomoléculas, no pueden ser almacenadas en la célula, como sucede con los ácidos grasos y la glucosa, ni tampoco pueden ser excretados. Dicho excedente de aminoácidos es utilizado como combustible metabólico. La mayoría de los grupos amino son convertidos a urea, mientras que sus esqueletos carbonados son transformados en acetil CoA, aceto acetil CoA, piruvato o uno de los intermediarios del ciclo de Krebs. Así pues, los ácidos grasos, cuerpos cetónicos y la glucosa pueden formarse a partir de dichos aminoácidos (10).

La conservación de una concentración equilibrada de los aminoácidos plasmáticos circulantes entre una comida y otra depende del balance neto entre la liberación de las proteínas endógenas almacenadas y su utilización por varios tejidos. El músculo genera más de la mitad del contenido total corporal de aminoácidos libres, en tanto que el hígado es el sitio en que residen las enzimas necesarias para el ciclo de la urea, para la eliminación del exceso de nitrógeno.

En el hígado los aminoácidos son degradados a un conjunto de intermediarios metabólicos que tienen una función especial en el metabolismo del nitrógeno en el estado de ayuno, proporcionando al cerebro una fuente de energía cuando el almacén de glucógeno es insuficiente para satisfacer esta demanda de esta manera la glucosa es suministrada, a través de la gluconeogénesis, a partir de aminoácidos originados principalmente por la degradación de proteínas musculares a alanina y glutamina.

Los animales no pueden convertir grasa en glucosa porque carecen de una vía de conversión neta de Acetil-CoA a oxalacetato. Así pues, las proteínas, además de su papel estructural y funcional constituyen una reserva importante de combustible. Durante el ayuno la glucosa debe ser sintetizada a partir del glicerol producido por la degradación del triacilglicerol y más importante a partir de los aminoácidos derivados de la degradación de proteínas, cuya principal procedencia es el músculo.

El efecto biológico de la insulina está mediado por la unión de la hormona a receptores específicos (compuestos por dos subunidades alfa y dos subunidades beta, localizados en la membrana de las células blanco. Una vez que la hormona se une al receptor, induce la auto fosforilación de la porción intracitoplasmática de la subunidad beta activándola.

Los precursores de glucosa en la gluconeogénesis pueden ser sintetizados a partir del Acetil -CoA, (el oxalacetato del ciclo del ácido cítrico proviene del

Acetil-Co- A, pero la naturaleza cíclica de este proceso requiere que el oxalacetato sea consumido tan rápidamente como el sintetizado).

6.4.4. EFECTOS EN EL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS

Aumenta la captación de aminoácidos a nivel muscular, favorece la síntesis proteica e inhibe la proteolisis. Reduce la concentración de aminoácidos ramificados en la sangre, la degradación de proteínas a aminoácidos y su oxidación.

6.5. DIABETES MELLITUS TIPO 2

La Diabetes Mellitus tipo 2, aunque puede aparecer a cualquier edad, es habitual que comience en la edad adulta, después de los 40 años, se caracteriza por la resistencia a la insulina y usualmente se asocia a un déficit relativo de producción de esta sustancia por el páncreas. La obesidad está presente en el 80 por ciento de los pacientes y el riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física. Es más frecuente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en individuos con hipertensión o trastornos en el metabolismo de las grasas. Representa el 90-95 por ciento del total de casos de diabetes mellitus. (1)

6.5.1. FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS 2

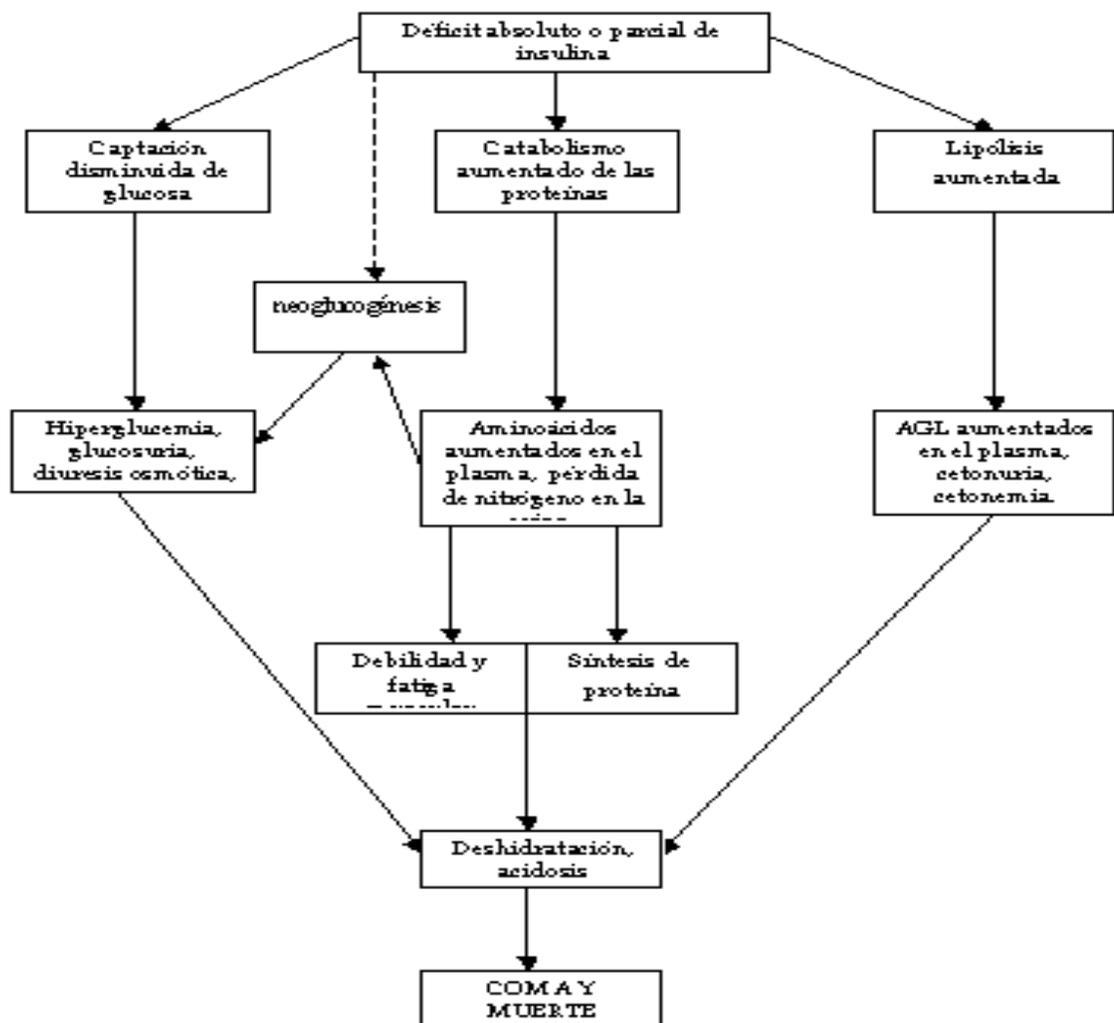
La patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2, comprende dos alteraciones principales: de la secreción de insulina y de la acción periférica de la insulina.

Las alteraciones de la secreción de insulina son alteraciones no de niveles de insulina, sino que de curvas de secreción. La primera fase de secreción, que es un pick agudo que se produce frente al estímulo de glucosa, no se produce, y la segunda fase, que es de hiposecreción, es más baja de lo normal, a pesar de que a la larga la “suma insulínica” puede ser normal.

Los Diabéticos tipo 2 no obesos tienen niveles de insulina disminuidos, normales o aumentados, y los Diabéticos tipo 2 obesos tienen niveles aumentados. Así, como proyección a la clínica, se puede decir que los Diabéticos tipo 2 no obesos son los que pueden tender a comportarse como insulino-requ coastantes. Es importante decir que no es lo mismo insulino-requ coastante que insulino-dependiente.

En general, el tratamiento de un Diabético tipo 2 obeso se enfoca en el ataque de la resistencia a la insulina.

Fig. 14 Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2



Resumiendo, en la patogenia de la diabetes mellitus están involucrados factores genéticos, que se combinan a factores ambientales. Por un lado, factores ambientales como la edad y la obesidad disminuyen la acción insulínica en los tejidos periféricos por resistencia, y por otra parte la glucotoxicidad y la lipotoxicidad disminuyen la secreción insulínica al estímulo de glucosa. La resistencia a la insulina y la alteración de la secreción generan tres consecuencias claves: disminución de la síntesis de glicógeno, disminución del transporte de glucosa y mayor producción hepática de glucosa. Todo ello lleva a hiperglicemia.

La glucotoxicidad se refiere en especial al efecto nocivo que ejerce la hiperglicemia sobre la célula β . Así, la glucotoxicidad crónica daña la célula β en forma progresiva.

La lipotoxicidad ocurre por el aumento de los niveles de ácidos grasos libres. En el tejido adiposo abdominal aumenta la lipólisis, lo que aumenta los ácidos grasos libres. Esto disminuye la secreción de insulina, aumenta la neoglucogénesis y aumenta la oxidación de ácidos grasos libres por parte del músculo y del hígado, disminuyendo la vía oxidativa de la glucosa. Todo ello lleva a hiperglicemia.

La evolución patogénica de la Diabetes Mellitus tipo 2 parte por una predisposición genética, que se une a factores ambientales que terminan por desencadenar un estado de intolerancia a la glucosa (glicemia entre 110 a 126 mg/dL.) caracterizado por insulinoresistencia, hiperinsulinemia y aumento de la proinsulina. Posteriormente se desencadena la disminución de la secreción de insulina, que lleva a la diabetes (glucemia sobre 126 mg/dl)

6.5.2. TIPOS DE DIABETES MELLITUS 2

En la actualidad se distinguen dos subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 por la ausencia o presencia de obesidad.

Pacientes tipo 2 no obesos; suelen mostrar ausencia o una fase temprana amortiguada de liberación de insulina en respuesta a la glucosa; sin embargo, con frecuencia puede despertarse en respuesta a otros estímulos insulinógenos, como la administración intravenosa aguda de sulfanilureas, glucagón o secretina.

Pacientes obesos tipo 2; esta modalidad de diabetes es secundaria a factores extrapancreáticos que producen insensibilidad a la insulina endógena; se caracteriza por diabetes leve no cetósica, principalmente en adultos. El problema primario es un trastorno de "Órgano Blanco" que origina una ineficacia de la insulina que puede alterar de manera secundaria la función de las células B pancreáticas.

6.5.3. LA OBESIDAD EN LA DIABETES TIPO 2

En este tipo es común la obesidad y suele acompañarse de distribución abdominal de grasa que origina una relación anormalmente alta entre la cintura y la cadera. La lipólisis de la grasa visceral directamente a la circulación portal altera el metabolismo del hígado y aumenta el gasto hepático de glucosa mucho más que cuando se moviliza grasa periférica al interior de las venas sistémicas. El ejercicio puede afectar el depósito de grasa visceral. Una causa principal de la resistencia a la insulina tejido blanco que se observa en pacientes obesos al parecer, es un defecto post-receptor en la acción de la insulina que se acompaña de un aumento en los depósitos de almacenamiento, los cuales se encuentran sobredistendidos y hay una disminución de la capacidad para eliminar nutrientes a la circulación después de las comidas.

En la diabetes, los valores circulantes de lipoproteínas dependen tanto de las cifras normales y de la acción de la insulina como la glucosa del plasma. En la Diabetes Tipo 1, el control moderadamente de la hiperglucemia se acompaña con sólo un aumento ligero del colesterol de LDL y de triglicéridos

en el suero y poco o ningún cambio del colesterol de HDL. Una vez que se corrige la hiperglucemia, los valores de lipoproteína son generalmente normales; sin embargo, en pacientes obesos con Diabetes Tipo 2, una "hiperlipidemia diabética" distintiva es característica del síndrome de resistencia a la insulina. Sus manifestaciones son un valor aumentado de triglicéridos en suero, un colesterol de HDL disminuido (menos 30 mg/dL) y un cambio cualitativo en las partículas de LDL, con producción de una LDL densa más pequeña cuyas membranas llevan cantidades supranormales de colesterol libre. Como HDL disminuido es una característica predisponente importante de enfermedades macrovasculares.

La insulina favorece el almacenaje de energía al estimular la glucogénesis, la lipogénesis y la síntesis de proteínas, el glucagón causa la movilización rápida de las fuentes energéticas potenciales en la glucosa, al estimular la glucogenólisis y en los ácidos grasos, al promover la lipólisis. Además, el glucagón es la hormona gluconeogénica más potente y es cetogénico.

El glucagón es un potente lipolítico; incrementa la concentración del cAMP en los adipocitos y esto activa a la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos en exceso, pueden metabolizarse para obtener energía o convertidas a cuerpos cetónicos, acetoacetato y beta hidroxibutirato. Este es un aspecto importante del metabolismo en el diabético, ya que los valores del glucagón siempre son elevados en la deficiencia de insulina (12).

Los triglicéridos son lípidos de almacenaje principales en el tejido adiposo. Después de la hidrólisis por acción de una lipasa sensible a hormonas, es eliminado a la circulación en forma de ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina sérica para su transporte a los tejidos, donde se utilizan como una importante fuente energética. La lipasa sensible a hormona es estimulada por la adrenalina y la noradrenalina e inhibida por la insulina (13).

Los triglicéridos, forma de almacenar la energía metabólica en los animales, proporciona hasta seis veces la energía metabólica de un peso igual de glucógeno hidratado. Los lípidos de la dieta son digeridos en la interfase lípido-agua por las enzimas pancreáticas digestivas tales como lipasas y fosfolipasa A2 que son activos en la interfase lípido-agua de las emulsiones estabilizadas por los ácidos biliares. Los ácidos biliares son también esenciales para la absorción intestinal de los lípidos de la dieta. Los triacilgliceroles de la dieta y los que se sintetizan por el hígado son transportados en la sangre en forma de quilomicrones y VLDL, respectivamente. Los triacilgliceroles presentes en estas lipoproteínas son hidrolizados por la lipoproteína lipasa en el exterior de las células en las que penetran en forma de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos resultantes de la hidrólisis de los triacilgliceroles del tejido adiposo, por la lipasa sensible a hormona, son transportados a la corriente sanguínea como complejos de ácido graso-albúmina.

Antes de que se oxiden, los ácidos grasos se convierten en sus derivados de la acil-CoA sintasa en un proceso que consume ATP, son transportados al interior de la mitocondria, en forma de ésteres de la carnitina, y reconvertidos en el interior de la matriz mitocondrial en acil-CoA.

La Beta-oxidación del acilCoA tiene lugar con incremento de dos carbonos de modo que se convierta cada cadena de acil graso-CoA de número par de átomos de carbono completamente en acetil-CoA. La ruta implica la deshidrogenación, dependiente de FAD de un grupo alquilo, la hidratación del enlace doble resultante, la oxidación dependiente de NAD⁺ de este alcohol a cetona y la ruptura del enlace C-C para formar Acetil-CoA y un nuevo acil graso-CoA. (14)

El metabolismo de los ácidos grasos esta regulado mediante control alostérico de la triacilglicerol lipasa, sensible a hormona, y la acetil- CoA

carboxilasa, fosforilación/desfosforilación y variables en las velocidades de la síntesis o degradación de proteínas. Esta regulación está mediada por las hormonas glucagón, epinefrina y norepinefrina que activa la biosíntesis. Estas hormonas interactúan para controlar la concentración de AMPc que, a su vez, controla las relaciones de fosforilación/desfosforilación.

Las anomalías del metabolismo de los lípidos se presentan en los sitios de producción o en los de utilización de las lipoproteínas, causando varios tipos de hipo e hiperlipoproteinemias.

La más común es la Diabetes Mellitus, donde la deficiencia de insulina causa la movilización excesiva de AGL y la subutilización de quilomicrones y VLDL lo cual provoca hipertriacilglicerolemia. La mayor parte de los demás trastornos patológicos que afectan al transporte lipídico, se deben de manera primaria a defectos hereditarios en la síntesis de la porción apoproteínica de la lipoproteína, de las enzimas clave o de los receptores de lipoproteínas.

La hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo) es una entidad bioquímico-clínica de muy difícil tratamiento, que generalmente no se diagnostica ni se trata.

Establecer un pronóstico en los pacientes con dislipidemias es muy difícil ya que sólo se dispone de valores estadísticos de riesgo, y el médico se enfrenta a pacientes que siempre son distintos. Se deben considerar todas las variables y establecer un puntaje de riesgo.

6.6. LÍPIDOS SANGUÍNEOS

Establecer el nivel de lípidos sanguíneos interesa por la relación de las dislipidemias con la enfermedad cardiovascular (triglicéridos, colesterol y sus fracciones). Además de estar estas alteraciones relacionadas con los pacientes diabéticos tipo 2 como consecuencia de la enfermedad. El riesgo de pancreatitis que acompaña a la hipertrigliceridemia severa de los síndromes de hiperquilomicronemia es otro aspecto importante.

Inicialmente el diagnóstico de hiperlipidemia tomaban como punto de corte los valores situados en el percentil 90 o 95 de la población (Colesterol total: 240 mg/dl y Triglicéridos: 200 mg/dl). Sin embargo el interés clínico está en el nivel sanguíneo de lípidos como factor de riesgo para la salud, para que la intervención médica, reduzca el riesgo cardiovascular.

6.6.1. COLESTEROL TOTAL SÉRICO.

“La determinación de colesterol fue descrita por Libermann en 1885 y luego por Burchard en 1889. El método de referencia sigue siendo el de Abell y Kendall. A partir de 1974 se usan los métodos enzimáticos incorporados en los analizadores automáticos, lo que da simplificación, rapidez (minutos, lo que antes tomaba horas o días) y seguridad al examen de laboratorio”.

Sirve para medir el riesgo cardiovascular, detectar hipercolesterolemias primarias y secundarias y para controlar el tratamiento de las dislipidemias. Al interpretar un valor dado hay que tomar en cuenta las variaciones individuales que pueden ser de 4 a 10% (30 mg/dL.) y el coeficiente de variación debe ser inferior al 3%. En invierno los valores son 8% más altos que en verano, 10 a 15 % más bajos en decúbito y 5% más bajos sentado con relación a la bipedestación. Los valores plasmáticos se multiplican por 1,03 para que sean comparables con los valores séricos. La muestra para colesterol total y HDL puede ser posprandial. Estados de estrés y mórbidos agudos como infecciones, trauma, infarto cardíaco disminuye los niveles y el ayuno total que induce cetosis lo aumenta.

6.6.2. COLESTEROL-HDL.

Se utiliza para medir riesgo cardiovascular (sobre 60 es factor de riesgo negativo) y en el diagnóstico de dislipidemias. La variación intraindividual va de aproximadamente de 3,6 a 12,4%. Para su determinación, existen diversos métodos: ultracentrifugación, electroforesis, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y métodos de precipitación. El método de

referencia es la ultracentrifugación y en clínica la determinación directa por métodos automáticos enzimáticos colorimétricos es lo más difundido.

6.6.3. COLESTEROL- LDL

Cumple un rol predictivo preponderante para evaluar el riesgo cardiovascular. Útil en el diagnóstico de las dislipidemias y en el control terapéutico. El método de referencia es la ultracentrifugación; se lo determina también por electroforesis y precipitación. La formación de complejos con polianiones es empleada para la determinación turbidimétrica mediante técnicas manuales o automáticas.

6.6.4. TRIGLICÉRIDOS.

Deben ser obtenidos con ayuno de 12 a 14 horas. Así permite hacer el cálculo de colesterol - LDL. La variación diurna provoca triglicéridos más bajos en la mañana y más elevados al medio día. La variación intraindividual es del 12 a 40%, la variación analítica es del 5 a 10%. El método de referencia es uno químico para recuperar el glicerol, que se mide en último término como aldehído fórmico mediante una reacción colorimétrica. Métodos menos laboriosos y rápidos se basan en reacciones enzimáticas. En presencia de hipertrigliceridemia ocurren cambios por artefacto de técnica que es preciso conocer: los valores de amilase y amiluria disminuyen en forma espúrea por que los lípidos interfieren la lectura. La natremia y las concentraciones de hemoglobina disminuyen y las de bilirrubina aumentan por artefactos de técnica.

La determinación de un perfil lipídico mínimo (Colesterol total, Triglicéridos y Colesterol - HDL) debería hacerse en todo individuo por el alto riesgo de morbimortalidad que implican estos trastornos. Un buen método de pesquisa es hacerlo en aquellas personas con alto riesgo. Si el examen resulta alterado se debe repetir (Colesterol total sobre 200 mg / dL o Triglicéridos sobre la

misma cifra, o HDL bajo 40 mg / dL) con triglicéridos elevados es necesario incluir la observación del plasma: grado de turbidez y sobrenadante cremoso (Prueba del quilomacrón) después de guardar el plasma refrigerado a 4° C durante 14 horas.

En diabetes de tipo 2 o en portadores de un infarto cardíaco la meta deseable de 150 mg/dL. se basa en que antes de 200 mg/ dL. comienza a aumentar el patrón B de LDL pequeñas y densas de mayor riesgo aterogénico.

6.7. LIPOPROTEÍNAS

Cuando el perfil lipídico mínimo y la clínica no aclaran el diagnóstico se recurre muy excepcionalmente a técnicas más sofisticadas.

- *Ultracentrifugación.* Es el método de referencia. La composición lipoproteica le confiere a éstas partículas densidades variables que permiten aislarlas e identificarlas (peso/volumen - g/mL). El agua tiene densidad 1, las proteínas plasmáticas 1,350 y la grasa 0,950. Al aplicar al plasma un campo centrífugo de 100000 veces la aceleración de gravedad normal al nivel del mar, en pocas horas se observan diferentes capas según la densidad de los elementos: las proteínas constituyen el sedimento y las lipoproteínas flotan en el sobrenadante. Las diversas familias de lipoproteínas se agrupan en relación a ciertos márgenes de densidad: bajo los 0,95 g/mL los quilomicrones, entre 0,95 a 1,006 g/mL las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL o Very Low Density Lipoprotein), de 1,006 a 1,019 g/mL las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL o Intermediate Density Lipoprotein), de 1,019 a 1,063 las lipoproteínas de baja densidad (LDL o Low Density Lipoprotein) y entre 1,063 a 1,210 g/mL las lipoproteínas de alta densidad (HDL o High Density Lipoprotein). La separación se hace por ultracentrifugación diferencial o por un procedimiento más corto y directo

mediante la ultracentrifugación en gradiente de soluciones de bromuro de potasio.

7. DISEÑO METODOLOGICO.

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Para el presente estudio se optó por realizar un estudio de **tipo Experimental prospectivo**, ya que este tipo de estudio nos permite evaluar a una variable frente a un grupo o población y el efecto de la misma, los hallazgos obtenidos pueden permitir acciones que ayuden a la mejora de la enfermedad o del bienestar del paciente.

7.2. METODO DE RECOLECCION DE LA MUESTRA

7.2.1. POBLACION DE ESTUDIO

Para el presente trabajo se procedió a la toma de muestra (Obtención de la muestra de sangre por punción venosa) de pacientes ya diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2 comprendidos entre edades de 39 a 82 años, sin distinción de género, y que asistieron al laboratorio del S.S.U. en el período de Abril a Noviembre del 2005.

(No se realizó el tamaño muestral debido a que el tipo de muestra es determinística, es decir la constituyeron todos los pacientes, en total 40).

7.3. MATERIALES Y METODOS DEL BIOANALISIS GENERALES.

Se obtuvieron la recolección de datos generales de los pacientes, al ingresar al laboratorio del S.S.U. mediante un cuestionario que comprendía el llenado de datos personales, como también preguntas que nos dieron información sobre el tiempo de enfermedad

diagnosticada, edad, género, dieta, actividad física, tratamiento, etc. que permitieron obtener datos estadísticos que respondan a las necesidades del presente trabajo, además de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión del trabajo, dichos criterios son los siguientes:

7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2.
- Edad comprendida entre 35 a 75 años.
- Sin distinción de género
- Pacientes que cumplan con las condiciones para la toma de muestra.

7.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Personas con intolerancia a la glucosa sin diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.
- Personas menores a 35 y mayores a 75 años de edad.
- Sueros bemozados o ictericos.

Posteriormente se realizó la toma de muestra sanguínea por medio de punción venosa en el plexo del brazo, para la cual los pacientes debían estar en las condiciones de toma de muestra solicitadas por el laboratorio que son las siguientes:

- Ayuno de 12 Horas.
- Reposo de 12 horas
- No ingesta de Alcohol ni comidas ricas en grasa durante 24 horas.

- No estar expuesto a ejercicios ni esfuerzo exagerado en los días anteriores.

Una vez tomada la muestra sanguínea se procedió a la obtención del suero que sirvió para completar los datos de laboratorio. Posteriormente se realizó un control de peso y talla en el mismo día en que se tomó la muestra para la determinación de glucemia y perfil lipídico.

7.3.3. MATERIALES.

7.3.3.1. EQUIPOS

- Espectrofotómetro. (Termo Electrón Spectronic 336008)
- Centrifugadora. (DINAC – Chay Adams para 24 tubos)
- Baño Maria. (Megalab modelo 102/ N6)
- Refrigerador a 4°C. (Matek)

7.3.3.2. MATERIAL DE VIDRIO Y OTROS.

- Pipetas de 1, 2, 5, 10 mL.
- Pipetas Pasteur.
- Micropipetas de 200, 500 uL. Elitech diagnostic.
- Tips.
- Chupones.
- Tubos de ensayo.
- Tubos de hemólisis.

- Gradillas.
- Algodón.
- Lápiz graso.
- Jeringas.

7.3.3.3. REACTIVOS.

- Kit de glucemia HUMAN.
- Kit de Colesterol HUMAN.
- Kit de triglicéridos HUMAN.
- Suero control HUMAN patológicos y normales.
- Agua destilada.
- Alcohol.

7.4. METODOS, TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DEL BIOANALISIS.

Para el presente trabajo se procedió a recolectar muestras de sueros de pacientes diabéticos tipo 2, que asistieron al Seguro Social Universitario entre los meses de Abril a Noviembre del año 2005.

La muestra fue recolectada a partir de sangre venosa, por punción venosa; siendo sometida la sangre total a centrifugación para la obtención del suero con el cual se procedió a realizar los análisis que permitieron obtener valores de las lipoproteínas del perfil lipídico como de la glucemia y realizar controles de calidad de todos lo analitos estudiados.

7.4.1. DETERMINACIÓN DE GLUCEMIA.

Una vez obtenido el suero de los pacientes diabéticos tipo 2, se procedió a la determinación de glucemia, utilizando el kit de glicemia de la línea comercial HUMAN, por el método enzimático-calorimétrico. En el cual la glucosa presente en el suero es determinada después de su oxidación en presencia de glucosa oxidasa. De esta reacción se produce la formación del ácido glucurónico y el peróxido de hidrógeno, este último reacciona con el fenol y la 4-aminofenazona, que por acción de la peroxidasa forma un complejo de color que es la quinoneimina que va a dar una coloración de rosado a rojizo, esta coloración es directamente proporcional a la concentración de glucosa en sangre.

7.4.1.1. FUNDAMENTO QUÍMICO DEL METODO



7.4.1.2. PROCEDIMIENTO

	BLANCO	ESTÁNDAR	CONTROL	MUESTRA
REACTIVO TRABAJO	2 mL.	2 mL.	2 mL.	2 mL.
ESTÁNDAR.	-----	20 uL.	-----	-----
SUERO CONTROL	-----	-----	20 uL.	-----
MUESTRA	-----	-----	-----	20 uL.

Mezclar en vortex y llevar a baño María por espacio de 5 minutos, luego leer al espectrofotómetro a 500 nm de Absorvancia frente a blanco reactivo.

Cálculos: $[C] = \text{Abs. Muestra} * \text{Factor} = [\text{mg/dL.}]$

$$\text{Factor} = \frac{[C \text{ St.}]}{\bar{X} \text{ (sumatoria de Abs. St)}} = 300$$

Valores de Referencia: Varones y mujeres: 60 a 115 mg/dL.

Métodos de Control de Exactitud:

Metabolito: Glucemia.

Método: Enzimático – Calorimétrico de Trinder.

Longitud de Onda: 500 nm

Línea

Comercial:

HUMAN

Control: Suero Normal de HUMAN.

$$\bar{X} = 114$$

$$DS = 6.1$$

$$FACTOR: 300$$

$$- DS1 = 108$$

$$DS1 = 120$$

$$- DS2 = 102$$

$$DS2 = 126$$

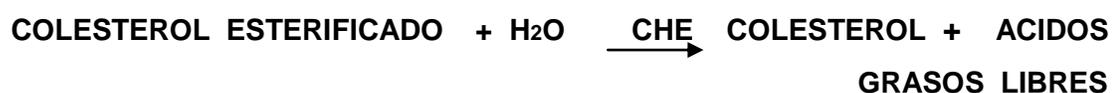
7.4.2. DETERMINACION DEL COLESTEROL TOTAL

Una vez obtenido el suero de los pacientes diabéticos tipo 2, se procedió a la determinación de el colesterol total, utilizando el Kit de la casa comercial de HUMAN, el cual utiliza el método enzimático- calorimétrico, para el cual el colesterol es determinado como producto de la hidrólisis enzimática y oxidación. El indicador que es la quinoneimina es formado a

partir de la reacción del peróxido de hidrógeno formado y la 4-aminofenazona en presencia de fenol y peroxidasa.

Donde la formación de la quinoneimina da una coloración de rosado bajo a rojizo, y la intensidad de la coloración es directamente proporcional a la concentración de colesterol en sangre.

7.4.2.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL METODO



7.4.2.2. PROCEDIMIENTO

	BLANCO	STANDAR	SUERO CONTROL	MUESTRA
REACTIVO TRABAJO	2 mL.	2 mL.	2 mL.	2 mL.
ESTÁNDAR	-----	20 uL.	-----	-----
SUERO CONTROL	-----	-----	20 uL.	-----
MUESTRA	-----	-----	-----	20 uL.

Mezclar los tubos con ayuda de un vortex, y dejar en baño María por espacio de 5 minutos, luego leer en el espectrofotómetro a 500 nm de absorvancia frente a blanco reactivo.

Cálculos: $[C] = \text{Abs. Muestra} * \text{Factor} = [\text{mg/dL.}]$

$$\text{Factor} = \frac{[C \text{ St.}]}{\bar{X} \text{ (sumatoria de Abs. St)}} = 699$$

Valores de Referencia: Varones y Mujeres: de 150 a 250 mg/dL.

Control de Exactitud:

Metabolito: Colesterol

Método: Enzimático – Calorimétrico.

Línea Comercial: Human

Longitud de Onda: 500nm.

[c] : 200 mg/dL.

Línea Comercial del control: HUMAN “P”

X= 253.22

DS= 6.8

FACTOR: 690.

- **DS1=** 246.4

DS1= 260

- **DS2=** 239.6

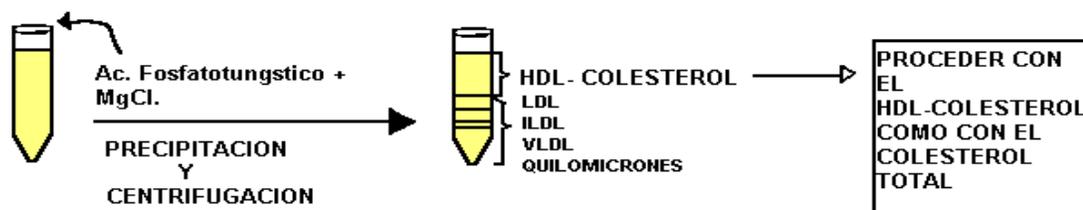
DS2= 266

7.4.3. DETERMINACION DEL HDL-COLESTEROL

Una vez obtenido el suero, se procedió a la determinación de la fracción de las HDL- colesterol, donde los quilomicrones, las VLDL y LDL son precipitadas por la adición del ácido fosfotungstico y el clorhidrato de magnesio y la acción del frío, ya que estas muestras son sometidas a 4°C. Luego pasan a un proceso de centrifugación, del cual el sobrenadante es el que contiene las HDL- Colesterol, y con este se

procede de igual manera que para el Colesterol Total, utilizando los mismos reactivos y la misma técnica.

6.4.3.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL METODO



7.4.3.2. PROCEDIMIENTO

	SUERO CONTROL	MUESTRA
REACTIVO TRABAJO	1 mL.	1 mL.
SUERO CONTROL	0.5 mL.	-----
MUESTRA	-----	0.5 mL.

Proceder a mezclar los tubos en el vortex, luego dejar reposar por 10 minutos a 4°C. Someter a fuerza centrifuga de 3500 r.p.m. por espacio de 15 minutos, trabajar con el sobrenadante de la misma manera que para determinación de Colesterol Total.

	BLANCO	ESTÁNDAR	SUERO CONTROL	MUESTRA
REACTIVO TRABAJO	2 mL.	2 mL.	2 mL.	2 mL.
ESTANDAR	-----	200 uL.	-----	-----
SUERO CONTROL	-----	-----	200 uL.	-----
MUESTRA	-----	-----	-----	200 uL.

Mezclar en vortex, e incubar en baño Maria por espacio de 5 minutos, leer al espectrofotómetro a 500 nm de longitud de onda, frente a blanco reactivo.

Cálculos:

$$[C] = \text{Factor} * \text{Abs. Muestra} = [\text{mg/dL.}]$$

$$\text{Factor} = \frac{\text{---}}{X \text{ Abs. St.} / [c] \text{ St.}}$$

Valores de Referencia:

Varones: > a 45 mg/dL.

Mujeres: > a 55 mg/dL.

Control de Exactitud:

Metabolito: HDL- Colesterol.

Método: Enzimático- colorimétrico

Longitud de onda: 500 nm.

Línea comercial: HUMAN.

Línea Comercial Control: HUMAN "P".[c] : 50 mg/dL.

$\bar{X} = 72.5$	DS = 4.3
- DS1 = 68.2	DS1= 76.8
- DS2 = 63.9	DS2= 81.1

7.4.4. DETERMINACION DEL LDL-COLESTEROL

Para la determinación del LDL – Colesterol se procede a realizar un cálculo matemático que nos permite obtener su valor.

Cálculos:

$$\text{LDL-C} = \text{Col. Total} - [\text{HDL-C} + (\text{TG}/ 5)] = [\text{mg/dL.}]$$

7.4.5. DETERMINACION DE TRIGLICÉRIDOS

Una Vez obtenida la muestra de suero se procedió a procesar la misma para la determinación de Triglicéridos, la cual consiste en utilizar un método colorimétrico – enzimático, que por un proceso de hidrólisis enzimática por acción de la lipasa se procede a obtener el glicerol, y este reacciona con la glicerol kinasa con el uso de ATP que se transforma en ADP, obteniendo glicerol-3-fosfato esta reacciona con la glicerol-3-fosfato oxidasa y produce dihidroxicetonafosfato y las moléculas de peroxido de hidrogeno que al reaccionar con la 4- aminoantipirina y el 4 clorofenol, por acción de la peroxido dismutasa forman el complejo quinoneimina que es el indicador colorimétrico de la reacción cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de Triglicéridos.

7.4.5.1. FUNDAMENTO QUIMICO DEL METODO



7.4.5.2. PROCEDIMIENTO

	BLANCO	ESTANDAR	SUERO CONTROL	MUESTRA
REACTIVO TRABAJO	2 mL.	2 mL.	2 mL.	2 mL.
ESTANDAR	-----	20uL.	-----	-----
SUERO CONTROL	-----	-----	20uL	-----
MUESTRA	-----	-----	-----	20uL

Mezclar, los tubos con el vortex, e incubar en baño Maria por espacio de 5 minutos, leer al espectrofotómetro a 500 nm de longitud de onda frente a blanco reactivo.

Cálculos:

$$[\text{C}] = \text{Abs. Muestra} * \text{Factor} = [\text{mg/dL.}]$$

$$\text{Factor} = \text{Media de Abs. St.} / [\text{C St}]$$

Valores de Referencia:**Varones:** 60 a 165 mg/dL.**Mujeres:** 40 a 140 mg/dL.**Controles de Exactitud:****Metabolito:** Triglicéridos.**Método:** Colorimétrico – enzimático.**Longitud de onda:** 500 nm**[C] :** 200 mg/dL.**Línea comercial:** HUMAN.**Línea Comercial Control:** HUMAN**X =** 221.8**DS =** 5.7**- DS1 =** 216**DS1=** 227.5**- DS2 =** 210.4**DS2 =** 233.2**7.5. ELABORACION DE LA INFORMACION.**

Para el presente trabajo se procedió a la recopilación de datos y cálculos ayudados por el programa Excel 2004, del programa Windows XP.

7.5.1. ANALISIS ESTADISTICO

Para poder dar el valor estadístico a este trabajo de investigación nos espaldamos en la prueba de McNemar. Esta prueba se emplea para

comparar proporciones de poblaciones con dos muestras relacionadas. Con esta prueba se analiza la clasificación de los elementos de cada pareja en una variable dicotómica. Las parejas en las cuales los dos elementos quedan clasificados en la misma categoría no se toman en cuenta para el análisis. Las pruebas se basan en las parejas discordantes, es decir, en aquellas en las que los dos elementos quedan en categorías distintas.

	Presente +	Ausente -
Presente +	a	b
Ausente -	c	d

Donde se aplica la siguiente fórmula para poder aceptar o rechazar la hipótesis nula.

$$T_1 = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

$$b + c$$

$$b = t_2$$

8. RESULTADOS

8.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

**TABLA 1. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES DIABETICOS TIPO 2
SEGÚN EDAD Y GÉNERO QUE ASISTIERON AL LABORATORIO
DEL S.S.U. EN ABRIL-NOVIEMBRE 2005**

GENERO						
	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
39 - 45	3	7,50%	1	2,50%	4	10%
46 - 52	5	12,50%	1	2,50%	6	15%
53 - 59	1	2,50%	5	12,50%	6	15%
60 - 66	3	7,50%	2	5%	5	12,50%
67 - 73	4	10%	7	17,50%	11	27,50%
74 - 82	4	10%	4	10%	8	20%
TOTAL	20	50%	20	50%	40	100%

En el tiempo de duración del estudio, se presentaron 40 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, de los cuales se observa que el grupo etario con mayor prevalencia es de 67 a 73 años, resultando ser el 27.5% de la población total. (Tabla 1.)

La relación según el género, se observó que era uniforme (1:1).

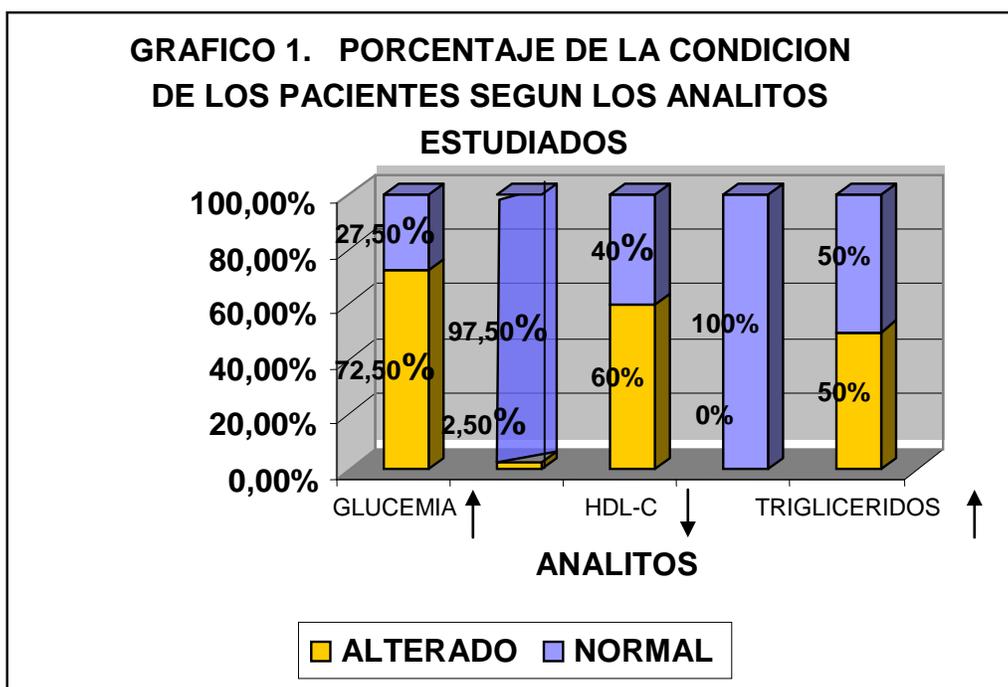
También se observó que en mujeres la frecuencia es mayor en contraste al grupo etario

En varones se observa una distribución uniforme en los diferentes grupos etarios y se observa un solo paciente para el grupo etario de 53 – 59 años.

8.2 CARACTERISTICAS DEL ANALISIS DE GLUCEMIA Y PERFIL LIPIDICO

TABLA 2. DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS Y PORCENTAJES DEL ANALISIS DE LAS BIOMOLECULAS ESTUDIADAS.

	ALTERADO		NORMAL	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GLUCEMIA (AUMENTADO)	29	72.5%	11	27.5%
COLESTEROL (AUMENTADO)	1	2.5%	39	97.5%
HDL-C (DISMINUIDO)	24	60%	16	40%
LDL-C (AUMENTADO)	0	0%	40	100%
TRIGLICERIDOS (AUMENTADO)	20	50%	20	50%



De los 40 pacientes analizados, se observó que el 27.5% (11 pacientes) de Diabéticos tipo 2 presentaron los valores de Glicemia dentro de lo normal (60 a 115 mg/Dl.), el restante 72.5% (29 pacientes) presentaron los valores de Glicemia alterados. (Por elevación).

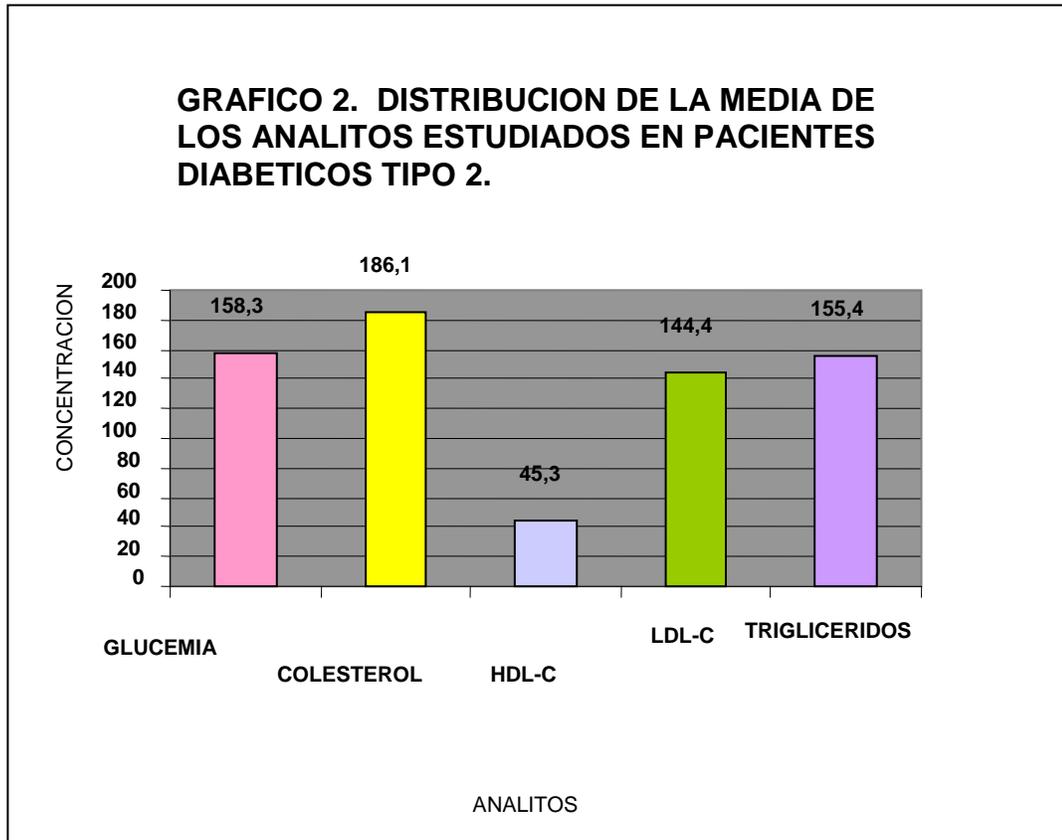
Respecto al perfil lipídico se observó que para Colesterol y LDL-Colesterol casi todos los pacientes presentan valores normales. Ya que para el colesterol se observó que 1/40 presenta elevado esta lipoproteína.

En cambio para el HDL-Colesterol 40% (16/40) presentan los valores normales, y 60% (24/40) presentan una alteración (hipoalfalipoproteinemia) de los valores encontrados.

Respecto a los Triglicéridos se encontró que el 50% de los pacientes presentan alteración (hipertrigliceridemia) y el restante 50% tiene valores normales (Grafico 1).

TABLA 3. DISTRIBUCION DE MEDIAS, Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS ANALITOS ESTUDIADOS

PERFIL LIPIDICO					
	Glicemia mg/dL	Colesterol	HDL-C	LDL-C	Triglicéridos
Valor Normal	60-115	150 - 250	45/55	200	40 – 140/ 60 - 165
Media D.S.	158.3 0.452	186.1 4.39	45.3 0.304	144.4 0.335	155.4 0.498



Los valores obtenidos de los pacientes en estudio presentaron en relación a la media una alteración de los siguientes analitos; Glicemia 158.3 mg/dL. (60 – 115 mg/dL), HDL-Colesterol 45.3 mg/dL (55 mg/dL) y Triglicéridos 155.4 mg/dL (60-140 mg/dL).

Sin embargo las medias encontradas para los analitos de Colesterol y LDL-Colesterol están dentro de los valores de referencia. Colesterol 186.1 mg/dL (150-250 mg/dL) y LDL-Colesterol 144.4 mg/dL (200 mg/dL).

En la grafica 2 observamos una distribución de las medias en barras que por el análisis realizado nos muestra de forma general la presencia de alteración de los analitos estudiados.

8.3 RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA CON LOS ANALITOS HDL-COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS

TABLA 4. DISTRIBUCION DE LA RELACION DE GLUCEMIA CON HDL-COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS

	<u>HDL - COLESTEROL</u>			
		N	A	TOTAL
<u>GLUCEMIA</u>	N	4	7	11
	A	9	20	29
	TOTAL	13	27	40

$$\text{Si } b+c = < 20 \quad b = t_2 = 7 \quad n = 16 \quad y = 4 \\ X_1 = X_2$$

	<u>TRIGLICERIDOS</u>			
		N	A	TOTAL
<u>GLUCEMIA</u>	N	5	6	11
	A	10	19	29
	TOTAL	15	25	40

$$b = t_2 = 6 \quad n = 16 \quad y = 4 \\ X_1 = X_2$$

A = ALTERADO (Glucemia aumentada, HDL-Colesterol Disminuido, Triglicéridos aumentados)

N = Normal (Valores de glicemia y perfil lipídico dentro de valores de referencia)

De los 40 pacientes estudiados, se observó que 20 de 29 pacientes presentan glucemia (mayor a 150 mg/dL.) y HDL-Colesterol (menor a 45 mg/dL) alterados.

Aquellos pacientes que presentan un valor normal de Glucemia no muestran una diferencia significativa respecto a los valores de HDL-Colesterol, siendo 7 del total de 27 pacientes. (TABLA 4.)

En cambio en la relación de Glucemia y Triglicéridos, se observó que existe mayor alteración de Triglicéridos (hipertrigliceridemia) con respecto a los pacientes con glucemia alterada (por encima de 115 mg/dL) 19/29 y no así con los pacientes con glicemia normal, donde se observó una distribución uniforme.

En ambos casos el valor obtenido de t_2 (t de student) para Glucemia – HDL-Colesterol y Glucemia – Triglicéridos, es mayor que Y , y Y es menor que $n - y$, entonces la hipótesis de nulidad no se rechaza, con un $p > 0.05$, respectivamente indican de que no hay o que es poca la discrepancia, es decir, que existe relación entre las variables analizadas.

8.4 RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA CON LOS ANALITOS COLESTEROL Y LDL-COLESTEROL

TABLA 5. FRECUENCIA DE LA RELACION DE LA GLUCEMIA CON COLETEROL Y LDL-COLESTEROL

	COLESTEROL			TOTAL
	NORMAL	ALTERADO	TOTAL	
GLUCEMIA NORMAL	7	0	7	
GLUCEMIA ALTERADO	32	1	33	
TOTAL	39	1	40	

Si $b + c \geq 20$ $T_1 = 34$ $X_1 \neq X_2$
 $n = 32$ $y = 10$

	<u>LDL-COLESTEROL</u>			
		NORMAL	ALTERADO	TOTAL
<u>GLUCEMIA</u>	NORMAL	7	0	7
	ALTERADO	33	0	33
	TOTAL	40	0	40

$$\text{Si } b + c \geq 20 \quad T_1 = 35 \quad X_1 \neq X_2$$

$$n = 33 \quad y = 11$$

Con relación a los pacientes que presentaron valores alterados (por encima de 115 mg/dL) de Glucemia, se observó que estos no muestran una proporción significativa de pacientes con Colesterol alterado (hipercolesterolemia) 1:40 (2.5%).

En la relación de la glucemia con el LDL-Colesterol, se observó que no existe ninguna alteración del LDL-Colesterol aunque haya presencia de alteración de glucemia (por encima de 115mg/dL).

En ambos casos el valor de T_1 (t de student) para Glucemia – Colesterol y Glucemia LDL-Colesterol es mayor a 3.84 que es el valor de chi cuadrado de tablas con 1 grado de libertad y nivel 0.05, respectivamente, esto indica de que hay discrepancia estadísticamente representativa, entonces la hipótesis nula es rechazada, es decir que no existe relación entre las variables analizadas ($p < 0.05$).

8.5 RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA Y PERFIL LIPIDICO CON EL GÉNERO.

TABLA 6. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DEL ANALISIS DE LA RELACION DE GLUCEMIA CON HDL-COLETEROL Y TRIGLICERIDOS SEGÚN EL GÉNERO.

GENERO MASCULINO	HDL-COLESTEROL						
	GLUCEMIA	NORMAL		ALTERADO		TOTAL	
		FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
NORMAL		2	10%	5	25%	7	35%
ALTERADO		5	25%	8	40%	13	65%
TOTAL		7	35%	13	65%	20	100%

GENERO FEMENINO	HDL-COLESTEROL						
	GLUCEMIA	NORMAL		ALTERADO		TOTAL	
		FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
NORMAL		0	0%	4	20%	4	20%
ALTERADO		2	10%	14	70%	16	80%
TOTAL		2	10%	18	90%	20	100%

Respecto al análisis de la relación de los analitos Glucemia - HDL-Colesterol según genero estudiados, se observó que para el sexo masculino, la alteración de ambos analitos se dio en un 40% de casos (8/20), y pese a que en 25% de casos (5/20), la Glucemia esta entre los valores de referencia se presenta también una alteración de HDL-Colesterol (hipoalfalipoproteinemia), teniendo en total (13/20) de 65% casos que presentan alteración del HDL-Colesterol (hipoalfalipoproteinemia).

Para el sexo femenino se observó que de una población de 20 pacientes, para el análisis de Glucemia – HDL-Colesterol se presentó 70% de casos (14/20), que tienen ambos analitos elevados, y ningún caso que presenten estos analitos dentro de los valores de referencia, pero sí se presentó 20% (4:20)de casos que tienen la Glucemia normal pero el HDL-Colesterol alterado (hipoalfalipoproteinemia), mostrando una relación total de 18/20

casos (90%) en el que el HDL-Colesterol se encuentra alterado (hipoalfalipoproteinemia)

GENERO MASCULINO	TRIGLICERIDOS						
	GLUCEMIA	NORMAL		ALTERADO		TOTAL	
		FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
NORMAL	6	30%	1	5%	7	35%	
ALTERADO	6	30%	7	35%	13	65%	
TOTAL	12	60%	8	40%	20	100%	

GENERO FEMENINO	TRIGLICERIDOS						
	GLUCEMIA	NORMAL		ALTERADO		TOTAL	
		FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
NORMAL	2	10%	2	10%	4	20%	
ALTERADO	6	30%	10	50%	16	80%	
TOTAL	8	40%	12	60%	20	100%	

En el análisis de la Glucemia – Triglicéridos, para el género masculino, se observó que para ambos analitos, la alteración de estos se dio en un 35% de casos (7/20), (aumento de ambos) y aunque no es muy significativo existió un caso que presento la glicemia normal pero los Triglicéridos alterados (Hipertrigliceridemia). Obteniendo un total de 40% de casos (8/20) que presentan Hipertrigliceridemia para este género.

En el análisis de Glucemia – Triglicéridos en relación al grupo genérico femenino, se observó que el 50% (10/20) de pacientes presentan alteración de ambos analitos (aumento de ambos), además de que 10% (2/20) de casos muestran una alteración de Triglicéridos pero una Glicemia normal, obteniéndose un total de 60% (12/20) de casos que presentan alteración de los Triglicéridos en este grupo.

En relación, a el análisis de la Glucemia – Colesterol y Glucemia – LDL-Colesterol, con los grupo genéricos no se realizo una representación gráfica, puesto que los resultados obtenidos no presentan significancia ya que, el estudio comprende el análisis de la alteración de estos analitos, en relación a

la población diabética tipo2 y los resultados encontrados anteriormente, refieren casos de normalidad.

8.6 ANALISIS DEL PERFIL LIPIDICO DE PACIENTES CON GLUCEMIA ALTERADA EN RELACION AL SOBREPESO U OBESIDAD.

TABLA 7.1 ANALISIS DE PERFIL LIPIDICO EN PACIENTES CON GLUCEMIA ALTERADA.

GLUCEMIA ALTERADA EN 33 PACIENTES

COLESTEROL		HDL-C		LDL-C		TRIGLICERIDOS	
FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
1	3.03%	24	72.7%	0	0%	19	57.57%

En la tabla 7.1 se observa que ningún paciente de los 33 que presentan alteración de la glucemia muestra alteración del perfil lipídico completo, prevalece la alteración de HDL-Colesterol y Triglicéridos, en proporciones de 24/33 y 19/33 respectivamente. De estos pacientes 5/33 presentan Glicemia alterada y Perfil Lipídico normal (dentro de los valores de referencia).

TABLA 7.2 ANALISIS DE PACIENTES CON GLUCEMIA, HDL-COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS ALTERADOS CON RELACION AL GRADO DE OBESIDAD.

	SOBRE PESO		OBESIDAD 1		OBESIDAD 2		OBESIDAD 3		NORMAL	
	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
HDL- COLESTEROL TRIGLICERIDOS ALTERADOS	2	12.5	5	31.25	4	25	1	6.25	4	25
TOTAL							12	75	4	25

Del total de pacientes que presentan alteración de la glucemia (por encima de 115mg/dL) y HDL-Colesterol (disminuido) – Triglicéridos (aumentados) alterados, **(12:16)** el 75% presentan problemas de sobrepeso y grados de obesidad. Tomándose en cuenta que estos pacientes están descontrolados, y tienen mayor riesgo de desencadenar enfermedades cardiacas como consecuencia del mal control de su diabetes y **(4)** el 25% de ellos mantienen aparentemente un peso normal.

TABLA 7.3. ANALISIS DE PACIENTES CON GLUCEMIA NORMAL Y HDL-COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS ALTERADOS CON RELACION AL GRADO DE OBESIDAD.

	HDL.COLESTEROL ALTERADO	TRIGLICERIDOS ALTERADO
GLUCEMIA NORMAL	7	6
TOTAL PACIENTES ESTUDIADOS		11

	SOBRE PESO		OBESIDAD 1		OBESIDAD 2		OBESIDAD 3		NORMAL	
	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)	FREC.	(%)
HDL-COLESTEROL TRIGLICERIDOS ALTERADOS	3	27.3	1	9.1	4	36.4	1	9.1	2	18.2
TOTAL							9	81.8	2	18.2

Se realizó un análisis de los pacientes que presentaban glucemia normal pero HDL-Colesterol y Triglicéridos alterados, considerando dentro del grupo a los pacientes que tengan alguno de los dos analitos alterados o los dos, de estos pacientes se analizó quienes tenían sobrepeso u obesidad, del total de 11 pacientes estudiados, (9) 81.8% presentan grado de obesidad o sobrepeso, siendo este condicionante para desencadenar enfermedades coronarias y solo (2) 18.2% se encuentran con peso adecuado.

9. DISCUSIONES

9.1 POBLACION EN ESTUDIO

Dentro del análisis de estudio se observó una mayor prevalencia de la alteración de los analitos estudiados en el grupo etario de 67 a 73 años de edad debido a que en este grupo también se encuentran aquellos pacientes que tienen mayor tiempo de antigüedad de haber sido diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2, y pese a que la población es equitativa en relación al género, el género femenino presenta mayor proporción de los analitos estudiados con hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia; esto se puede deber a que el metabolismo en personas de la tercera edad con Diabetes tipo 2 sufre un proceso de estrés que provoca una mayor transformación de lípidos por la incapacidad de la Insulina para transformar los hidratos de carbono en energía, utilizando la vía de la formación de lípidos como ruta alterna para disminuir los hidratos de carbono presentes en torrente.

9.2 POBLACION Y ANALISIS DE GLUCEMIA Y PERFIL LIPIDICO

Se presento en la población estudiada pacientes que pese a ser diabéticos tipo 2, estos mostraron un valor de glicemia normal, esto se puede deber a muchos parámetros como ser que el paciente este controlado, que no haya venido en condiciones deseadas, que se haya sometido un/os día antes a un ayuno prolongado, etc. Que hace que los resultados de glicemia obtenidos se observen dentro del rango de referencia, pero que su perfil lipídico muestre alteración de algunos o de todos sus componentes.

Por otra parte también es bueno recalcar que por el análisis realizado se pudo observar que no todo el perfil lipídico se altera, esto concordando con la bibliografía consultada coincide, ya que otros estudios demostraron que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan una hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, en especial en la clase de diabéticos obesos de tipo 2, caso que no ocurre en los diabéticos tipo 1.

Esto debido a que en la Diabetes Mellitus tipo 2 el trastorno metabólico es multifactorial y complejo en el que existe tanto una alteración en la liberación de insulina como una insensibilidad del órgano final. La resistencia a la insulina, asociada con la obesidad, aplica un estrés excesivo sobre las células beta, las cuales pueden fracasar ante la necesidad de mantener constantemente un estado de hiperinsulinismo, este afecta también al metabolismo de los lípidos llegando a almacenarse en tejido adiposo y cardiovascular, produciendo como consecuencia riesgos cardíacos.

9.3 RELACION DEL ANALISIS DE GLUCEMIA CON HDL-COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS

Para una mejor terapia de pacientes diabéticos tipo 2 debemos hablar de una prevalencia de hipoalfalipoproteinemia y una hipertrigliceridemia

El hecho de poder utilizar esta terminología para conceptuar las dislipidemias características de los pacientes diabéticos tipo 2, nos pueden ayudar a llevar un mejor control de dichos pacientes, ya que ahora se debe considerar el realizar a nivel laboratorial un control del HDL-Colesterol y triglicéridos además de la determinación de la glicemia, es recomendable realizar estas pruebas por lo menos una vez al mes, ya que estos parámetros, pueden orientar al plantel medico a evaluar a estos pacientes y de esta manera seguir un control riguroso sobre la dieta y actividad física que es muy influyente para poder controlar a los pacientes diabéticos tipo 2 y evitar las complicaciones de la Diabetes Mellitus 2

Con relación al ejercicio aquellas personas que realizan ejercicio diario, y además cumplen una dieta balanceada no sufren de sobrepeso, y los valores de glicemia, HDL- Colesterol y Triglicéridos, se encuentran dentro de los valores de referencia, es decir, que es directamente proporcional el sedentarismo y el sobrepeso, llegando a la obesidad. También se analizó los

pacientes que pese a tener la glicemia normal (menor a 115 mg/dL) presentaban alteración de alguno de los analitos del perfil lipídico específicamente HDL-Colesterol y Triglicéridos (solo un caso) estos coinciden en tener grado de obesidad 1 en su mayoría y considerarse al igual que el anterior grupo pacientes clínicamente descontrolados y muy propensos a desencadenar enfermedades coronarias.

10. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se observó que existe una relación significativa ($p < 0.05$) entre la alteración de glicemia (aumento) con HDL-colesterol y Triglicéridos en pacientes diabéticos tipo 2.

Se observó que la población en estudio según el género es uniforme (1:1) y el grupo etario más afectado es de 67 a 73 años.

Se observó que de los 40 pacientes diabéticos tipo 2, 11(27.5%) tienen la glucemia dentro los valores normales y respecto a su perfil lipídico presentan alteración en HDL-Colesterol (hipoalfalipoproteinemia) y TG (Hipertrigliceridemia).

Según el análisis de glicemia se observó que los pacientes con glucemia alterada (aumento) presentan en mayor proporción alteraciones en HDL-Colesterol (hipoalfalipoproteinemia) seguido de Triglicéridos (hipertrigliceridemia).

En el análisis de HDL-Colesterol y triglicéridos con la Glucemia y estos relacionados con el género se vio que el género femenino presenta una proporción de hipoalfalipoproteinemia mayor a la del género masculino; el análisis de los triglicéridos nos mostró que el género femenino también es el más afectado aunque la frecuencia es menos significativa en relación al HDL-Colesterol.

En el análisis de Colesterol y LDL-Colesterol no se muestra significancia alguna por presentar valores de normalidad, y este trabajo busca analizar valores de alteración de los componentes del perfil lipídico.

Por otra parte, se observó que tanto los pacientes con glicemia alterada (mayor a 115mg/dL) y HDL-Colesterol y Triglicéridos alterados, y el grupo de pacientes aparentemente mas controlados (pacientes con glicemia normal), presentaron en su mayoría grado de obesidad 1 y 2 lo que nos lleva clínicamente a diagnosticarlos como pacientes no controlados y con mayor probabilidad de desencadenar una alteración y/o enfermedades cardíacas, como consecuencia del mal control de la diabetes.

11. RECOMENDACIONES

Una vez analizados todos los parámetros de este trabajo, se sugiere que en lo posterior se sigan realizando estudios sobre la relación del perfil lipídico de pacientes diabéticos frente a otro analito más confiable que nos muestre el control de los diabéticos, dicho analito puede ser la Hemoglobina glucosilada que nos permite evaluar a estos pacientes por un promedio de 3 meses anteriores al de la consulta, vale recalcar que este trabajo no utilizo este analito debido a que los propósitos del mismo eran realizar un trabajo más descriptivo del análisis del perfil lipídico, en especial al HDL-Colesterol y a los Triglicéridos y ver si estos son importantes para el control de diabéticos y si estos pueden ayudar al control realizado por los médicos para evitar o retrasar las consecuencias cardiovasculares que produce esta enfermedad y no así a la glucemia, que sólo la usamos como un parámetro de indicador de Diabetes Mellitus.

12. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.

1. **ROBBINS.** "Patología Estructural y Funcional ". 5° ed. Mc. Graw – Hill Interamericana. Madrid. 2000. Pgs.1005 – 1021.
2. **BEVILACQUA.** " Fisiopatología Clínica ". 2° ed. El Ateneo. Buenos Aires. 2000. Pgs120 – 132.
3. **R. MURAY.** " Bioquímica de HARPER ".14° ed. Manual Moderno. México –DF. 2002. Pgs.299-317;698-700.
4. **SANFORD-HENRY."** El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico". Marban editorial. 20 ed. Madrid- españa. 2005.Pgs. 215 -225, 425-450,etc.
5. **MEDIDATA. Año 2004.**
6. **Revisiones de Internet**
7. Haffner SM. **Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care** 1998; 21:160-178.
8. O'Brien T, NguyenTT, Zimmerman BR. **Hyperlipidemia and Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc.** 1998; 73:969-976.
9. **"Impacto de una evaluación e intervención nutricional estricta en diabéticos Tipo 2 sobre la glucemia y el perfil lipídico".** Revista Costarricense de Cardiología. Dr. José G. Jiménez Montero y colaboradores.
10. **Curso Nacional "Diabetes Mellitus".** Revista del Instituto Medico Sucre. Enero - Junio N° 110; 1997.
11. A.T. HATTERSLEY **"Genes frente a ambiente en la diabetes insulino dependiente: La falsa querrá"** The Lancet Vol 30 N° 6; pagina 314; junio de 1997.
12. **LAURENCE M TIERNEY, JH. (Antes Krupp), "Diagnóstico Clínico y Tratamiento 33° edición 1998.**
13. H. KEEN **" Impacto de los nuevos criterios de diabetes sobre el patrón de la enfermedad"** The Lancet Vol. 34 N° 2; 1999.
14. Howard BJ. **Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res** 1987;28:613-28.

15. **Lipid and lipoprotein analysis:** Lipid Research Clinics Program Manual of laboratory operations, vol 1. Washington DC, U.S. Government printing office. (DHEW publication no. NIH), 1974; 75-628.
16. Servicio de Nutrición y Diabetes , Hospital del Salvador Facultad de Medicina de la Universidad de Chile Dislipidemias: **Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias.**
17. **BARRAGAN, V.**Mario."Estudio del Perfil Lipídico de Salud de la Población de Viacha". Ed. División de Relaciones Publicas y Prensa. LP-Bolivia. 1993.
18. **BELLIDO, Diva.** Inserm."Lípidos séricos de sujetos Bolivianos, análisis de pre-beta-lipoproteínas".Vol. 63.1976.
19. **CASTRO, Graciela.**"Colesterol en las fracciones lipoprotéicas en mujeres obesas Normolipémicas con o sin disminución de la tolerancia glucida". Medicina.Vol.41.Numero 4. 1981.
20. **GOMEZ.M.** Pacha. J. "Estudio del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en la Diabetes Mellitus". Revista Clínica Española. Tomo 170. N° 3-4. 1983.
21. **LIBERMAN, C. Y COLS.**" Como interpretar el examen de lípidos en el plasma". Ed. Laboratorios Androma. S.A. Santiago-Chile. 1991
22. **GROPE DE RECHERCHESERVIER.**" Atlas de las complicaciones vasculares del diabético". Vol22. Pg 1-ss. 1993.
23. **RAYA-VACAFLOR G, DUPLEICH-LLOZA E.** Diabetes mellitus, estudio prospectivo. Rev Inst Med Sucre 1999.64: 22-34
24. **JOHNSON B.** Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. Diabetología 2002;45(Suppl 1):S5-S12.
25. **LOS TIEMPOS** / Cochabamba Bolivia - 08 de noviembre de 2006

ANEXOS

CUESTIONARIO DIABETES MELLITUS TIPO 2

1. DATOS PERSONALES.

FECHA: _____ N. DE SEGURO: _____
 NOMBRES Y APELLIDOS: _____
 EDAD : _____ SEXO: F M
 TELEFONO: _____ DIRECCION: _____

2. PREGUNTAS DE INFORMACION.

- PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____
- a) ES USTED UN PACIENTE QUE CURSA CON LA ENFERMEDAD DE DIABETES MELLITUS TIPO 2?
 - b) HA SIDO DIAGNOSTICADO POR PERSONAL MEDICO?
 - c) HACE CUANTO TIEMPO LE HAN DIAGNOSTICADO QUE PADECE DE ESTA ENFERMEDAD?
 - d) TOMA ALGUN MEDICAMENTO PARA CONTROLAR SU DIABETES MELLITUS TIPO 2?
 - e) QUE MEDICAMENTOS UTILIZA
 - f) ES INSULINO DEPENDIENTE
 - g) RECIBIO ORIENTACION NUTRICIONAL ACERCA DE LA DIETA QUE DEBE SEGUIR
 - h) EN LA SEMANA CUANTOS DIAS CONSUME :
 CARNE ROJA
 CARNE BLANCA
 LECHE
 DERIVADOS DE LA LECHE
 - i) EN LA SEMANA CUANTOS DIAS COME:
 PAPA Y DERIVADOS
 PAN
 FIDEOS
 - j) EN LA SEMANA CUANTOS DIAS COME
 VERDURAS
 FRUTAS
 - k) USTED REALIZA EJERCICIOS COMO:
 CAMINAR TROTAR BICICLETA PESAS
 OTROS
 - l) CADA QUE TIEMPO REALIZA ESTOS EJERCICIOS
 C/DIA C/SEMANA 3DIAS/SEMANA 1VEZ/MES C/3MESES
 EVENTUALMENTE NUNCA

BASE DE DATOS A.

VALORES DE REFERENCIA

	Glicemia	Colesterol	HDL - C	LDL - C	Trigliceridos
Varones	60	150	55		40
	115	250		200	140
Mujeres	60	150	45		60
	115	250		200	165

Nro	Glicemia	Colesterol	HDL - C	LDL - C	TG	Peso	Talla	Sup.Corp.	Sexo	Edad	Ejercicio
1	154	165	40	105	377	63,5	1,49	28,6	F	70	2
2	246	206	42	144	155	68	1,6	26,56	M	71	10
3	138	250	34	196	212	51	1,5	22,67	M	72	10
4	155	207	38	149	152	64	1,47	29,62	F	75	10
5	176	225	30	165	152	66,5	1,45	31,6	F	70	2
6	149	203	50	133	173	65	1,59	25,71	F	57	10
7	115	189	41	129	194	80,5	1,71	27,53	M	52	4
8	215	168	46	102	116	70,14	1,52	30,47	F	69	2
9	214	156	54	82	75	69	1,67	24,74	M	62	6
10	112	165	42	103	137	69	1,66	25,04	M	82	10
11	160	178	47	152	107	60,5	1,56	24,86	F	73	10
12	106	199	47	132	102	80	1,45	38,05	F	40	8
13	177	177	39	118	174	60	1,56	24,65	M	68	8
14	91	175	36	117	152	71	1,72	24	M	76	10
15	201	255	64	171	85	57	1,51	25	F	68	6
16	138	199	48	131	119	65	1,51	28,51	F	72	6
17	162	169	87	55	136	59,5	1,63	22,39	M	47	8
18	125	199	32	116	255	53	1,53	22,64	M	79	8
19	246	142	43	60	195	80,5	1,8	24,85	M	53	6
20	137	131	35	73	173	78	1,45	37,1	F	63	8
21	235	210	48	124	192	68,3	1,55	38,43	M	76	2
22	83	145	43	63	152	75	1,43	36,68	F	39	10
23	123	137	39	54	172	64,3	1,39	33,28	F	59	6
24	100	150	40	93	166	68	1,49	30,63	F	46	2

25	219	140	35	67	190	100,5	1,51	44,08	F	78	0
26	120	166	51	85	151	81	1,73	27,06	M	63	10
27	113	117	43	49	126	81	1,69	28,36	M	42	4
28	219	196	50	113	166	66	1,49	29,73	F	54	10
29	108	190	55	117	90	69	1,71	23,88	M	76	10
30	176	225	30	165	162	78,5	1,45	37,34	F	58	10
31	155	201	44	114	214	73	1,43	35,7	F	55	10
32	97	168	42	106	154	88	1,71	30,09	M	78	10
33	211	211	42	131	190	80,5	1,65	29,57	M	63	4
34	130	222	71	128	113	50,8	1,49	22,88	F	64	10
35	113	168	45	87	178	75,5	1,48	34,47	F	45	10
36	158	215	36	139	198	75	1,69	26,26	M	48	4
37	115	220	62	138	223	70	1,68	24,8	M	71	2
38	196	198	45	120	165	85	1,7	29,41	M	47	8
39	246	210	41	133	180	65,5	1,68	23,21	M	48	10
40	199	195	46	117	158	59	1,46	27,68	F	70	6

B. BASE DE DATOS PARA TABLA 1.

	Glicemia	Colesterol	HDL- C	LDL- C	Trigliceridos
Cantidad A	29	1	27	0	25
Cantidad N	11	39	13	40	15
Total	40	40	40	40	40

A = ALTERADO

N = NORMAL

	Glicemia	Colesterol	HDL - C	LDL - C	Trigliceridos	Sexo	Edad	Ejercicio	SupCorporal
1	A	N	A	N	A	F	4	2	sobrepeso
2	A	N	A	N	N	M	4	10	sobrepeso
3	A	N	A	N	A	M	4	10	normal
4	A	N	A	N	A	F	4	10	sobrepeso
5	A	N	A	N	A	F	4	2	obesidad 1
6	A	N	N	N	A	F	3	10	sobrepeso
7	N	N	A	N	A	M	2	4	sobrepeso
8	A	N	N	N	N	F	4	2	obesidad 1
9	A	N	A	N	N	M	3	6	normal
10	N	N	A	N	N	M	5	10	normal
11	A	N	N	N	N	F	4	10	normal
12	N	N	N	N	N	F	1	8	obesidad 2
13	A	N	A	N	A	M	4	8	normal
14	N	N	A	N	A	M	5	10	normal
15	A	A	N	N	N	F	4	6	normal
16	A	N	N	N	N	F	4	6	sobrepeso
17	A	N	N	N	N	M	2	8	normal
18	A	N	A	N	A	M	5	8	normal
19	A	N	A	N	A	M	2	6	normal
20	A	N	A	N	A	F	3	8	obesidad 2
21	A	N	A	N	A	M	5	2	obesidad 2
22	N	N	A	N	N	F	1	10	obesidad 2
23	A	N	A	N	A	F	3	6	obesidad 1
24	N	N	A	N	A	F	2	2	obesidad 1
25	A	N	A	N	A	F	5	0	obesidad 3
26	A	N	A	N	N	M	3	10	sobrepeso
27	N	N	A	N	N	M	1	4	sobrepeso
28	A	N	N	N	A	F	2	10	sobrepeso
29	N	N	N	N	N	M	5	10	normal
30	A	N	A	N	A	F	3	10	obesidad 2
31	A	N	A	N	A	F	2	10	obesidad 2

32	N	N	A	N	A	M	5	10	sobrepeso
33	A	N	A	N	A	M	3	4	sobrepeso
34	A	N	N	N	N	F	3	10	normal
35	N	N	N	N	A	F	1	10	obesidad 1
36	A	N	A	N	A	M	2	4	sobrepeso
37	N	N	N	N	A	M	4	2	normal
38	A	N	A	N	A	M	2	8	sobrepeso
39	A	N	A	N	A	M	2	10	normal
40	A	N	N	N	N	F	4	6	sobrepeso

