

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

117



INSULINA E INSUFICIENCIA RENAL

TESIS RECEPCIONAL

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:

DR. GENARO LEAL MARTINEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MEDICO LA RAZA
I. M. S. S.

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AL DOCTOR:

ALBERTO FRATE MUNARI

Con agradecimiento por su ayuda
en la dirección de este trabajo.

A MIS PADRES:

GENARO LEAL GARZA

MARIA DE JESUS MARTINEZ C.

Con el cariño, respeto y Amor
de siempre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INSULINA E INSUFICIENCIA RENAL

INSULINA.

HISTORIA.

Banting y best extrajeron el principio activo del -- páncreas y demostraron en 1921 y 1922 sus efectos terapéuticos en perros y seres humanos diabéticos. Paulesco (1921), también demostró la presencia de un material pancreático capaz de producir hipoglicemia en los animales. El primer paciente que recibió el extracto activo preparado por Banting y Best fué Leonard Thompson de 14 años de edad (1922). Se presentó en el hospital general de Toronto con una glucemia de 500 mg% y eliminaba de 3 a 5 lts. de orina al día. Se le administraron extractos primeramente el 11 de enero de 1922 que provocaron disminución de la concentración y la eliminación de glucosa. Entonces empezaron inyecciones diarias, y hubo una mejoría inmediata (1).

La química de la insulina ha ido progresando desde la preparación de extractos activos, a la preparación de insulina cristalizada (Abel, 1926), hasta el establecimiento de la secuencia de aminoácidos de la hormona polipeptídica (Sanger, 1960), y, finalmente, a la síntesis completa de la molécula (Katsoyannis, 1966). Para el tratamiento ha tenido gran importancia práctica la preparación de insulina en di-

versas formas que permiten un ritmo muy diverso de absorción (1).

QUIMICA Y BIOSINTESIS.

La insulina con peso molecular de 6000, está formada por dos cadenas de aminoácidos unidas por enlaces transversales de disulfuro. La secuencia de los aminoácidos en las dos cadenas (llamadas A por ácida y B por básica) y la disposición de los puentes disulfuros fueron resueltas en una brillante serie de investigaciones por Sanger y cols., en el período de 1945 a 1955 (1,2,3).

Aunque se admitió que las cadenas A y B se sintetizan por separado y luego se unían en las células beta de los islotes pancreáticos. Steiner (1967,1972), demostró que las células beta forman insulina a partir de un precursor de cadena única denominado proinsulina, con un peso molecular de 9000 (1,2). Para convertir la proinsulina humana en insulina, se suprimen cuatro aminoácidos básicos (arginina 31, arginina 32, lisina 64 y arginina 65) y el elemento conector o péptido C, constituido por residuos del 31 al 65 inclusive. La molécula de insulina resultante tiene dos cadenas, cadena A con glicina como residuo amino terminal, y cadena B con fenilalanina como término amínico (FIG. 1), (1,2,3,4).

Se conocen diversas variaciones según las especies; algunas tienen importancia clínica. Por ejemplo, los luga-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

versas formas que permiten un ritmo muy diverso de absorción (1).

QUIMICA Y BIOSINTESIS.

La insulina con peso molecular de 6000, está formada por dos cadenas de aminoácidos unidas por enlaces transversales de disulfuro. La secuencia de los aminoácidos en las dos cadenas (llamadas A por ácida y B por básica) y la disposición de los puentes disulfuros fueron resueltas en una brillante serie de investigaciones por Sanger y cols., en el período de 1945 a 1955 (1,2,3).

Aunque se admitió que las cadenas A y B se sintetizaban por separado y luego se unían en las células beta de los islotes pancreáticos. Steiner (1967,1972), demostró que las células beta forman insulina a partir de un precursor de cadena única denominado proinsulina, con un peso molecular de 9000 (1,2). Para convertir la proinsulina humana en insulina, se suprimen cuatro aminoácidos básicos (arginina 31, arginina 32, lisina 64 y arginina 65) y el elemento conector o péptido C, constituido por residuos del 31 al 65 inclusive. La molécula de insulina resultante tiene dos cadenas, cadena A con glicina como residuo amino terminal, y cadena B con fenilalanina como término amínico (FIG. 1), (1,2,3,4).

Se conocen diversas variaciones según las especies; algunas tienen importancia clínica. Por ejemplo, los luga-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

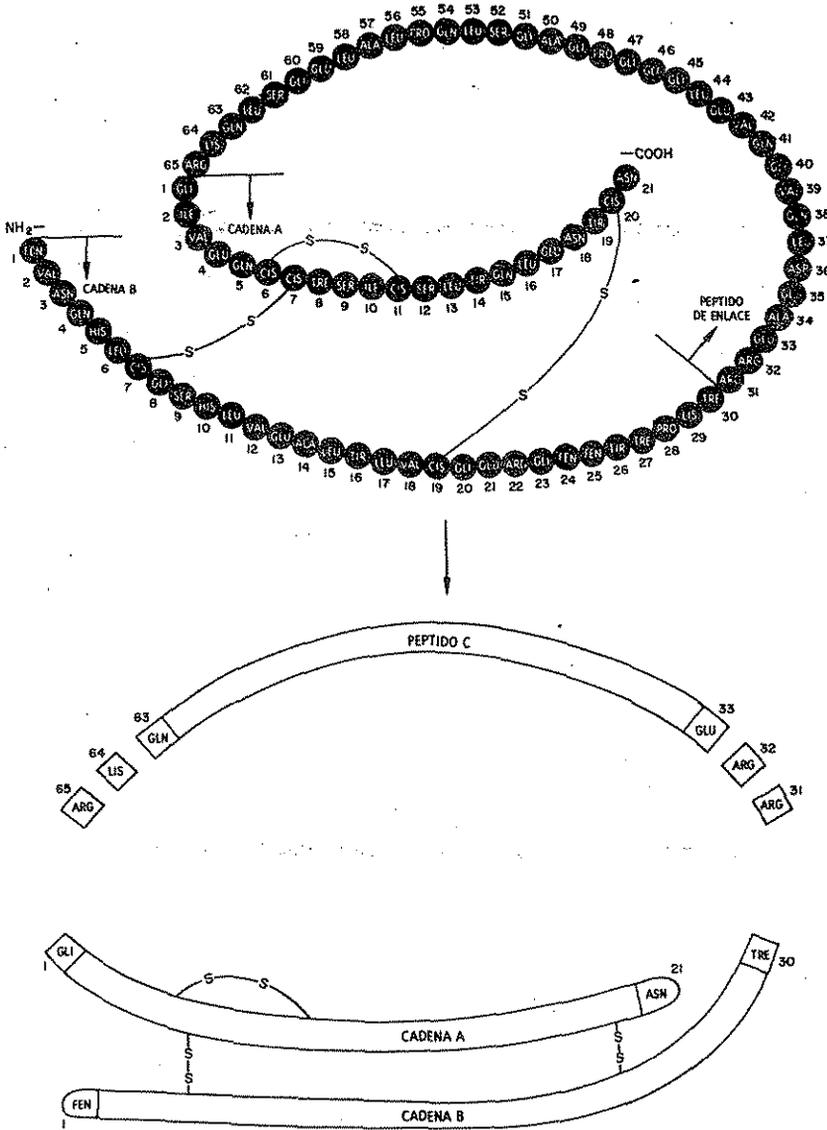


Fig. 1. Proinsulina humana y su conversión en insulina.

Puede verse la secuencia de aminoácidos de la proinsulina humana. Por supresión proteolítica de cuatro aminoácidos básicos y del péptido C, la proinsulina se convierte en insulina. (Para detalles, ver el texto.)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

res principales de diferencia química entre las insulinas - porcina, ovina, equina y de cetáceo están en posiciones 8, 9 y 10 de la cadena A. La hormona porcina es la más parecida a la del hombre (1,2), sólo difiere por la substitución de un residuo de alanina en la terminal carboxílica de la - cadena B (Steiner y cols. 1972), (1,2). Utilizando la insulina porcina como punto de partida, puede sintetizarse la - insulina humana con relativa facilidad (Ruttenberg, 1972). La proinsulina tiene ligera actividad biológica, mientras - que las cadenas A y B separadas son esencialmente inacti-- vas (1,2).

La insulina es una hormona proteica, que ha sido ais-
lada del páncreas y preparada en forma cristalina. La cris-
talización de la insulina requiere huellas de zinc, que pue-
de ser un constituyente de la insulina almacenada, puesto -
que el tejido pancreático normal es relativamente rico en -
este elemento. (2).

La digestión de la insulina con enzimas proteolíti--
cas inactivan la hormona y es por esta razón que no se puede
dar por vía oral (2).

En la célula beta del páncreas la insulina es sinte-
tizada como cualquier otra proteína por los ribosomas del -
retículo endoplásmico. El producto primario de la síntesis
ribosómica es, en realidad un precursor de insulina, esto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

es proinsulina (1,2).

La conversión de la proinsulina a insulina y péptido C, ocurre en el paquete de granulos del aparato de Golgi, a través de enzimas proteolíticas de los lisosomas.

SECRECION.

Se requieren aproximadamente 50 U de insulina por día; esta es la quinta parte de la almacenada en el páncreas humano (2,11).

El proceso secretor para la insulina almacenada después de la estimulación por glucosa o tolbutamida ha sido captado por la microscopía electrónica. Es semejante a la secreción de otras proteínas almacenadas como gránulos, incluyendo aquéllas que se encuentran en la pituitaria y células acinares pancreáticas. Durante la secreción, los gránulos se mueven hacia la membrana plasmática de la célula, donde la membrana superficial del gránulo se fusiona con la membrana celular. Las membranas fusionadas se rompen y el contenido granular es liberado en el espacio pericapilar. Este proceso se llama emiocitosis (2, 11).

Puesto que la secreción de insulina es el resultado de varios fenómenos, los agentes pueden influir sobre la secreción a diferentes niveles. La liberación de insulina parece estar controlada por el juego coordinado mutuo de la disponibilidad de productos alimenticios, hormonas gastrointes-

es proinsulina (1,2).

La conversión de la proinsulina a insulina y péptido C, ocurre en el paquete de granulos del aparato de Golgi, a través de enzimas proteolíticas de los lisosomas.

SECRECION.

Se requieren aproximadamente 50 U de insulina por día; esta es la quinta parte de la almacenada en el páncreas humano (2,11).

El proceso secretor para la insulina almacenada después de la estimulación por glucosa o tolbutamida ha sido captado por la microscopía electrónica. Es semejante a la secreción de otras proteínas almacenadas como gránulos, incluyendo aquéllas que se encuentran en la pituitaria y células acinares pancreáticas. Durante la secreción, los gránulos se mueven hacia la membrana plasmática de la célula, donde la membrana superficial del gránulo se fusiona con la membrana celular. Las membranas fusionadas se rompen y el contenido granular es liberado en el espacio pericapilar. Este proceso se llama emiocitosis (2, 11).

Puesto que la secreción de insulina es el resultado de varios fenómenos, los agentes pueden influir sobre la secreción a diferentes niveles. La liberación de insulina parece estar controlada por el juego coordinado mutuo de la disponibilidad de productos alimenticios, hormonas gastrointes-

tinales, incluyendo secretina, pancreozimina, gastrina y -- glucagon gastrointestinal y otros estímulos hormonales y -- neurales. En la última categoría tiene importancia princi-- pal el sistema nervioso central y autónomo. Además de la glu-- cosa, que es el principal estimulante para su secreción in-- terviene los aminoácidos, siendo la arginina el más poten-- te (3); los ácidos grasos de todas las longitudes de cadena y cuerpos cetónicos (1,2). El metabolismo de los nucleóti-- dos también desempeña un papel importante, puesto que la se-- creción de insulina puede ser favorecida por el AMP cíclico y hormonas (glucagon y en menor grado la ACTH y la tirotropi-- na), o agentes como la teofilina que incrementa el AMP cí-- clico intracelular, siendo su acción primordial la potencia-- lización del efecto de la glucosa o de los aminoácidos. La secreción de insulina es favorecida por agentes que aumen-- tan la acción beta adrenérgica y es inhibida por los que es-- timulan a los sistemas alfa adrenérgicos. La epinefrina es un estimulante tanto beta como alfa adrenérgico. El ejerci-- cio y estados patológicos asociados con la activación del - sistema nervioso autónomo incluyendo hipoxia, hipotermia, - cirugía y quemaduras graves todos suprimen la secreción de insulina por vía del mecanismo del receptor alfa (Porte y - Robertson, 1973). Las drogas colinomiméticas, la estimula-- ción vagal y lesiones del núcleo ventromedial promueven la liberación de insulina. Un decremento en la bomba de sodio o un incremento en el ion potasio causan una secreción inme-- diata de insulina del páncreas in vitro. En ciertos diabé--

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ticos hipertensós con hipopotasemia y secreción deteriorada de insulina, la restitución de potasio ha mejorado la sensibilidad pancreática a la estimulación normal (1,2).

Hay varios medicamentos que estimulan la secreción de insulina como son las sulfonilureas, sulfonamidas (tolbutamida, cloropropanida y la tolazamida (8). Un incremento en los niveles de lactato sérico puede resultar a menudo por el tratamiento con biguanidas, presumiblemente como resultado de su acción desacoplante en el músculo (1,2,3).

METABOLISMO.

La insulina es degradada primordialmente en el hígado y el riñón por la enzima glutatión-insulina transhidrogenasa (Tomizawa). Esta enzima realiza la separación reductiva de las uniones S-S que conectan las cadenas A y B de la molécula de insulina. El glutatión reducido, actuando como una coenzima para la transhidrogenasa, dona los átomos de H para la reducción y es convertido en glutatión oxidado. Después de que la insulina ha sido desdoblada reductivamente, los péptidos de la cadena A y B son degradados por proteólisis (1,2).

No solo el hígado, sino también el riñón y el músculo poseen sistemas que degradan a la insulina. En el plasma, sin embargo, la destrucción de la insulina procede sólo a una velocidad muy lenta. Cuando la insulina está unida al anticuerpo es mucho menos sensible al proceso destructivo (2).

ticos hipertensós con hipopotasemia y secreción deteriorada de insulina, la restitución de potasio ha mejorado la sensibilidad pancreática a la estimulación normal (1,2).

Hay varios medicamentos que estimulan la secreción de insulina como son las sulfonilureas, sulfonamidas (tolbutamida, cloropropanida y la tolazamida (8). Un incremento en los niveles de lactato sérico puede resultar a menudo por el tratamiento con biguanidas, presumiblemente como resultado de su acción desacoplante en el músculo (1,2,3).

METABOLISMO.

La insulina es degradada primordialmente en el hígado y el riñón por la enzima glutatión-insulina transhidrogenasa (Tomizawa). Esta enzima realiza la separación reductiva de las uniones S-S que conectan las cadenas A y B de la molécula de insulina. El glutatión reducido, actuando como una coenzima para la transhidrogenasa, dona los átomos de H para la reducción y es convertido en glutatión oxidado. Después de que la insulina ha sido desdoblada reductivamente, los péptidos de la cadena A y B son degradados por proteólisis (1,2).

No solo el hígado, sino también el riñón y el músculo poseen sistemas que degradan a la insulina. En el plasma, sin embargo, la destrucción de la insulina procede sólo a avelocidad muy lenta. Cuando la insulina está unida al anticuerpo es mucho menos sensible al proceso destructivo (2).

Aunque la insulina puede eliminarse por la orina, el riñón filtra y reabsorbe la hormona y la eliminación renal no es una vía mayor. Un trastorno grave de la función renal parece afectar el ritmo de desaparición de la insulina circulante en grado mayor que las enfermedades del hígado, pues éste opera más cerca de su capacidad para destruir la hormona y no puede compensar dicha pérdida de función catabólica renal. El hígado y el riñón tienen importancia primaria para la desintegración de la hormona, y cada uno es capaz de destruir casi el 40% de la insulina producida diariamente (30 a 50 U). Aunque los tejidos periféricos y grasa, fijan e inactivan la insulina, esto tiene cuantitativamente menor importancia (1,2,5,6,7,8).

La excreción urinaria de insulina es proporcional al peso corporal. La excreción media en niños normales es 92 ± 27 microunidades por libra/24 hs.; esto ha sido demostrado por técnicas de radioinmunoensayo (8).

MECANISMO DE ACCION.

La acción de la insulina es principalmente a nivel de receptor insulínico de la membrana celular, el cual se ha caracterizado como una proteína fijadora de insulina. Lo anterior y el hecho de que la insulina sea inhibida en forma competitiva por un gran péptido diabético (Miller y Larner 1972), indican que la acción inicial de la hormona se produce a nivel de la superficie celular (1,9).

Aunque la insulina puede eliminarse por la orina, el riñón filtra y reabsorbe la hormona y la eliminación renal no es una vía mayor. Un trastorno grave de la función renal parece afectar el ritmo de desaparición de la insulina circulante en grado mayor que las enfermedades del hígado, pues éste opera más cerca de su capacidad para destruir la hormona y no puede compensar dicha pérdida de función catabólica renal. El hígado y el riñón tienen importancia primaria para la desintegración de la hormona, y cada uno es capaz de destruir casi el 40% de la insulina producida diariamente (30 a 50 U). Aunque los tejidos periféricos y grasa, fijan e inactivan la insulina, esto tiene cuantitativamente menor importancia (1,2,5,6,7,8).

La excreción urinaria de insulina es proporcional al peso corporal. La excreción media en niños normales es 92 ± 27 microunidades por libra/24 hs.; esto ha sido demostrado por técnicas de radioinmunoensayo (8).

MECANISMO DE ACCION.

La acción de la insulina es principalmente a nivel de receptor insulínico de la membrana celular, el cual se ha caracterizado como una proteína fijadora de insulina. Lo anterior y el hecho de que la insulina sea inhibida en forma competitiva por un gran péptido diabético (Miller y Larner 1972), indican que la acción inicial de la hormona se produce a nivel de la superficie celular (1,9).

La estructura del receptor de la membrana no ha sido aclarada pero probablemente es una glucoproteína (Cuatrecasas, 1972).

Una disminución de las concentraciones intracelulares de AMP cíclico pudiera explicar mucho de los efectos metabólicos de la insulina, aunque la insulina puede causar una disminución de la concentración del AMP cíclico en algunos tejidos, esto solo se ha observado de manera clara cuando primero se estimula la síntesis de AMP cíclico con hormonas contrarreguladoras (1,2).

En presencia de insulina, se depositan grandes cantidades de glucógeno en el hígado; este depósito resulta de dos cambios en las enzimas celulares: 1, aumento de la sintetasa de glucógeno, que provoca síntesis de glucógeno, 2. disminución de la fosforilasa que desintegra el glucógeno - (1,2,24).

Bajo la influencia de la insulina, y cuando simultáneamente se dispone de un exceso de glucosa en la sangre, gran parte de la glucosa que penetra en el cuerpo es convertida en el hígado a grasa. Esto resulta de varias acciones: 1. un exceso de acetil CoA, que se forma en las células hepáticas como producto terminal de la glucolisis 2. un exceso de iones citrato formado por el ciclo del ácido cítrico cuando penetran en él un exceso de Acetil CoA; y 3. se forman grandes cantidades de alfa glicero fosfato, que proporciona el nucleo de glicerol necesario para combinarse con ácidos grasos durante la formación de triglicéridos (1, 2,24).

En ausencia de insulina, la grasa no solo se almacena en las células lípidas, sino que inmediatamente empieza a ser liberada en forma de ácidos grasos libres. Esto resulta del siguiente mecanismo: los triglicéridos de las células grasas, son rotos continuamente por la enzima lipasa en la célula grasa, produciendo moléculas de ácido graso y glicerol. (1,2,24).

Una vez producida la ruptura, la energética del sistema enzimático celular es tal que el glicerol no puede volver a combinar con los ácidos grasos para formar triglicéridos nuevos; por el contrario, se necesita la substancia - alfa glicerofosfato. En presencia de insulina y glucosa, esta substancia siempre está disponible, porque la glucosa es transportada continuamente al interior de la célula y se está formando alfa glicerofosfato nuevo. Por lo tanto normalmente los ácidos grasos libres que se están formando continuamente en las células grasas son convertidos inmediatamente de nuevo en triglicéridos, y almacenados. Como en ausencia de insulina no se dispone de glucosa, en plazo de unos minutos la concentración de alfa glicerofosfato cae a valores demasiado bajos para poder volver a fijar los ácidos grasos libres. En consecuencia, esto se difunde saliendo a través de las membranas celulares hacia el plasma circulante, donde se combina con albúmina y son transportados por todo el organismo en forma de lipoproteínas, principalmente colesterol. Esta elevada concentración de lípidos, es causa

del rápido desarrollo de aterosclerosis en personas que sufren diabetes grave (1,2,24).

El mecanismo por el cual la glucosa estimula el almacenamiento de grasas es el siguiente: gran parte de la glucosa es desintegrada inmediatamente por el proceso de glucólisis, y se forma dentro de las células de alfa glicerofosfato, uno de los productos de desintegración (1,2,5,24).

Muchos de los ácidos grasos que penetran en el hígado también son oxidados para formar acetil-CoA; ésta a su vez se condensa para formar ácido acético, que pasa a la sangre circulante. La mayor parte va a pasar a las células periféricas donde es convertida nuevamente a Acetil CoA y utilizado para obtener energía en la forma acostumbrada. Sin embargo, cuando falta insulina la concentración de ácido acetil acético aumenta, especialmente cuando se movilizan ácidos grasos del tejido adiposo. El ácido acetil acético también se convierte en ácido beta hidroxibutírico y acetona. Estas dos sustancias junto con el ácido acetil acético se llaman cuerpos cetónicos; su presencia en grandes cantidades en los líquidos circulantes, pueden producir acidosis grave y, en diabéticos que no reciben tratamiento energético (24).

La deficiencia de insulina, da por resultado la conversión de grandes cantidades de proteínas en glucosa, con el consiguiente aumento de la producción y excreción de urea y amoníaco. La excreción aumentada de amoníaco es un me

canismo de homeostasia estimulado por la cetoacidosis. Cuando falta la insulina se reduce la entrada de aminoácidos en músculo y posiblemente en otras células y se reduce la reincorporación de los aminoácidos en proteínas (1,24).

La insulina es activa en el músculo esquelético y cardiaco, tejido adiposo, cristalino y posiblemente leucocitos. Es inactiva en tejido renal, eritrocitos y aparato digestivo. Las acciones metabólicas principales de la insulina se encuentran en el músculo, tejido adiposo e hígado (1, 2, 9, 10, 24).

Los efectos anabólicos a nivel hepático, son: aumento de la síntesis de glucógeno y de ácidos grasos; a nivel de tejido adiposo aumenta la síntesis de glicerol y de ácidos grasos, y en músculo aumenta la síntesis de proteínas así como y de glucógeno (2, 11, 24).

INSUFICIENCIA RENAL.

Una intolerancia a los carbohidratos en pacientes con insuficiencia renal ha sido estudiada desde hace 50 años pero el mecanismo responsable de este efecto no ha sido determinado. Cuatro teorías se han propuesto: 1.- Una disminución en la liberación de insulina; 2.- Un antagonista circulante de insulina., 3.- Un defecto en la utilización por los tejidos para la glucosa., 4.- Un defecto en el almacenamiento del glucógeno (5, 11, 16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

canismo de homeostasia estimulado por la cetoacidosis. Cuando falta la insulina se reduce la entrada de aminoácidos en músculo y posiblemente en otras células y se reduce la reincorporación de los aminoácidos en proteínas (1,24).

La insulina es activa en el músculo esquelético y cardiaco, tejido adiposo, cristalino y posiblemente leucocitos. Es inactiva en tejido renal, eritrocitos y aparato digestivo. Las acciones metabólicas principales de la insulina se encuentran en el músculo, tejido adiposo e hígado (1, 2, 9, 10, 24).

Los efectos anabólicos a nivel hepático, son: aumento de la síntesis de glucógeno y de ácidos grasos; a nivel de tejido adiposo aumenta la síntesis de glicerol y de ácidos grasos, y en músculo aumenta la síntesis de proteínas así como y de glucógeno (2, 11, 24).

INSUFICIENCIA RENAL.

Una intolerancia a los carbohidratos en pacientes con insuficiencia renal ha sido estudiada desde hace 50 años pero el mecanismo responsable de este efecto no ha sido determinado. Cuatro teorías se han propuesto: 1.- Una disminución en la liberación de insulina; 2.- Un antagonista circulante de insulina., 3.- Un defecto en la utilización por los tejidos para la glucosa., 4.- Un defecto en el almacenamiento del glucógeno (5, 11, 16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otros autores han reportado que la hipoglucemia en el paciente con insuficiencia renal es debida a : 1.- aumento de la permeabilidad celular a la glucosa., 2.- a una disminución de la lipoproteína beta, la cual antagoniza la utilización de la glucosa por los tejidos., 3.- disminución en la degradación de la insulina., 4.- Proteinuria que da como resultado una disminución de los precursores para la gluconeogénesis (20).

La intolerancia a los carbohidratos se presenta en pacientes con insuficiencia renal siempre y cuando existan elevaciones importantes de los azoados (13).

En estudios anteriores se ha demostrado que la insulina filtrada se reabsorbe en túbulo proximal, y también que hay un consumo metabólico considerable en el riñón. Es to parece indicar que en pacientes con una filtración glomerular alterada la tasa de insulina filtrada disminuye, a sí como el consumo metabólico de la misma. También es posible que el riñón lesionado pueda disminuir su capacidad para degradar insulina. Estos efectos pueden ser importantes para una correlación negativa entre la respuesta a la insulina y la depuración de creatinina (21).

Se ha observado crisis de hipoglucemia en pacientes diabéticos con insuficiencia renal, cuando estan bajo tratamiento con insulina e hipoglicemiantes orales, estando - en relación con un aumento en la vida media de estos. Sin

embargo otros autores han reportado hipoglucemia en estos - pacientes manejados exclusivamente con dieta, siendo el mecanismo una falla hepática en la glucogenólisis y gluconeogénesis (5,14,15).

La insulina y el peptido C, son el resultado del metabolismo de la proinsulina. La insulina es eliminada en un 50% por el hígado mientras que el peptido C es eliminado -- principalmente por el riñón, esto está en base a un aumento del peptido C, en pacientes con insuficiencia renal y especialmente en pacientes nefrectomizados (17).

Trabajos realizados en ratas con uremia, se ha encontrado hiperglucemia, siempre y cuando exista daño renal moderado, esto está en relación a un aumento de la gluconeogénesis por el riñón en respuesta a la azotemia y de la acidosis (18).

El antagonismo a la acción de la insulina en pacientes con insuficiencia renal esta manifestada por una elevación de los niveles basales de insulina, con glucemia normal, así como un retardo en la disminución de la glucosa en sangre, posterior a la administración de insulina. Este fenómeno probablemente es debido a antagonistas circulantes-- de insulina, celulares y una deficiente actividad de la insulina endógena. La respuesta disminuida de la insulina a la glucosa, quizá es debida parcialmente a una ingesta deficiente proteico calorica (5,26).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes que reciben manejo con hemodiálisis por tiempo prolongado tienen hiperinsulinemia de acuerdo al grado de intolerancia de la glucosa. La respuesta a la hemodiálisis sugiere la presencia en la uremia, de sustancias dializables que inhiben la acción y secreción de insulina, pero estas sustancias no han sido identificadas. (5,12,13)

Respecto a la resistencia a la insulina anteriormente se había propuesto al cortisol como causante, en los pacientes con insuficiencia renal, pero los niveles constantes de cortisol en este tipo de pacientes, hacen poco probable esta hipótesis (13,23).

Se ha reportado la posibilidad de que los niveles elevados de parathormona, en la uremia, juega un papel importante en el aumento a la respuesta de la insulina (21), sin embargo en pacientes con alteraciones en las paratiroides no se ha encontrado tal efecto (19,21).

Otras alteraciones hormonales en el paciente con uremia han sido reportadas como son, la elevación de hormona del crecimiento, glucagon, prolactina y luteinizante, las cuales pueden jugar un papel importante en las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y la acción de la insulina que acontecen en estos pacientes (6).

En estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal, próximos a ser sometidos a trasplante renal, con insulina radioactiva I¹³¹, se observó un retardo significativo en la eliminación de la misma. Posterior al trasplante renal

la curva de eliminación de la insulina fue aproximadamente - igual que la de los pacientes normales, (donadores). Esto sugiere que con el principio de la enfermedad renal hay un retardo en la degradación de insulina, de tal forma que su vida media aumenta (22).

CONCLUSIONES

- 1.- En el paciente con daño renal existe alteración en el metabolismo de los carbohidratos.
- 2.- En pacientes con insuficiencia renal existen alteraciones hormonales que pueden influir sobre el metabolismo de los carbohidratos.
- 3.- Existe una resistencia a la acción de la insulina la cual disminuye posterior a la diálisis.
- 4.- La vida media de la insulina esta aumentada en pacientes con daño renal severo.
- 5.- En presencia de hipoglucemia con insulina disminuida - existen alteración en la glucogenólisis y en la gluconeogénesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goodman L.S.; Gilman A.; Bases farmacológicas de la terapéutica. Quinta edición (Interamericana) 1978.
- 2.- Harper H.A. Manual de Química Fisiológica. Quinta edición Editorial (Manual Moderno) 1976.
- 3.- Levin S.R.; Karam J.H. y cols. Enhancement of arginine - induced Insulin Secretion in Man by prior administration of Glucose. Diabetes, Vol 20; 171,176, 1971.
- 4.- Wolfgang K.; Peterson J.D. y Cols. On the Biosynthesis - Intracellular Transport and Mechanism of Conversion of - of Proinsulin to Insulin and C-Peptide. Diabetes 21;572-581, 1972.
- 5.- Starr J.I.; Rubenstein A.H. Metabolism of Endogenous Proinsulin and Insulin in Man. J.Clin Endocrinol Metab 38:-305,1974.
- 6.- Klein K.L.; Kurokawa K. Metabolic and endocrine alterations in end-stage renal failure. Postgraduate Medicine Vol. 64,99-108;1978.
- 7.- Turner R.C.; Grayburn J.A. y cols. Measurement of the - Insulin Delivery rate in Man. J. Clin Endocr 33; 279, - 1971.
- 8.- MacArthur R.G.; Stimmler L. Urinary Insulin Excretion in Healthy Children and in Siblings of Childhood-onset Diabetics. The Lancet Vol. 6; 1236,1966.
- 9.- Czech M.P.; Insulin Action. Am J. Med. Vol.70;142-150 -- Enero 1981.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10.- Allen C.A.; Karl E.S. y cols. Changes in glucose and Insulin Metabolism induced by Dialysis in Patients with -- Chronic Uremia. Metabolism 16; 733-740,1967.
- 11.- Sherwin R.; Felig P. Pathophysiology of Diabetes Mellitus Medical Clinics of North America Vol. 62, 1978.
- 12.- Briggs J.D.; Buchanan K.D. y cols. Role of insulin in -- glucose intolerance in uremia. The Lancet Vol 3;462-464; 1967.
- 13.- Parra A.; López A. y cols. Efecto de la Hemodiálisis sobre la tolerancia a la glucosa en niños con insuficiencia renal crónica. Arch. Invest. Med (Mex) 10:39,1979.
- 14.- Marshall B.B.; Rubenstein A.H. Spontaneous Hypoglycemia in Diabetic Patients with Renal Insufficiency. Jama Vol. 213; 1863,1970.
- 15.- Field. J.B. Angiography, Acute Renal Failure, and Decreased Insulin Requirements in Diabetes Mellitus. Arch Intern Med.Vol, 138, 1978.
- 16.- Horton E.S. Johnson C. y cols. Carbohydrate Metabolism in Uremia. Ann Intern Med. Vol, 68, 63-74, 1968.
- 17.- Regeur O.K.; Faber y C. Binder. Plasma C- Peptide in uremic Patients. Scand. J. Clin,Lab.Invest. 38,771,1978.
- 18.- Reaven G.M.; Reaven P.D. Development of Fasting Hyperglycemia in Uremic Rats. Metabolism,Vol.26,No. 11;1977.
- 19.- Lindall A.; Carmena R. y cols. Insulin Hypersecretion in Patients on Chronic Hemodialysis. Role of Parathyroids. J. Clin. Endocr. 32: 653,1971.



- 20.- Ricketts H.T.; Wildberger H.L. y cols. The role of the -
Kidney in the disposal of Insulin in Rats. Diabetes Vol.
12,155,1963.
- 21.- Yasuda K.; Sato T. y cols. Relationship Between Insulin
Response to oral Glucose Load and Creatinine Clearance.
Diabetes, Vol, 24,1066, 1975.
- 22.- O'Brien J.P.; Sharpe A.R. jr. The Influence of Renal -
Disease on the Insulin 131, Disappearance Curve in Man
Metabolism 16; No.1, 76,1967.
- 23.- Bacon G.E.; Kenny E.M. y cols. Prolonged Serum Halflife
of Cortisol in Renal Failure. Hopkins Med. J. 132: 127,
1973.
- 24.- Gyton A.C. Tratado de Fisiología Médica. Quinta Edición
(Interamericana) 1977.
- 25.- Lowrie E.G.; Soeldner J.S. y cols. Glucose Metabolism --
and Insulin Secretion in Uremic, Prediabetic, and normal
Subjects. J. Lab. Clin. Med. Vol. 76; 603, 1970/
- 26.- Rizza R.A. Mandarino L.J. y cols. Mechanisms of Insulin
Resistance in Man. AM. J. Med. Vol, 70,169,1981.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA