

11227

Universidad Nacional Autónoma de México 194



Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades del
Centro Médico la Raza

RECEPTORES DE INSULINA EN DIABETICOS
POST PANCREATITIS

Tesis de Posgrado

Que para obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta el Dr.

JORGE EDUARDO } RODRIGUEZ RODRIGUEZ



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DR. EMILIO GARCIA PROCEL
JEFE DE ENSEÑANZA DE INVESTIGACION
HOSPITAL ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA



DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION MEDICINA INTERNA
HOSPITAL ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

ASESOR:



ALBERTO FRATI M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. La Raza

RECEPTORES DE INSULINA

Ahora que se ha demostrado que la Insulina no es el único mecanismo encargado del metabolismo de la glucosa, se ha puesto mayor interés en sitios específicos de la membrana celular llamados receptores, los cuales al unirse a la Insulina que se encuentra en forma libre en el plasma, se cree, forma un "Sistema Efector" que inicia una serie de acontecimientos como lo son: síntesis de proteínas, activación o inactivación de enzimas y otros que son efectos característicos de la acción de la Insulina. La naturaleza exacta del paso inmediato a la unión Insulina-Receptor no es conocida, así como del Receptor, pero por analogía a otras hormonas de origen péptido, se cree que forman un Sistema Efector y un "Segundo Mensajero" (probablemente AMP Cíclico) que es el directamente implicado en desarrollar la acción hormonal. Se ha sugerido que el Receptor de Insulina es una glicoproteína formada por un dímero compuesto de dos subunidades Alfa y otras dos Beta unidas por grupos sulfhidrilo formando un complejo con peso molecular probable de 350 000 en conjunto, correspondiendo a las subunidades Alfa aproximadamente 125 000 y a las Beta 90 000.

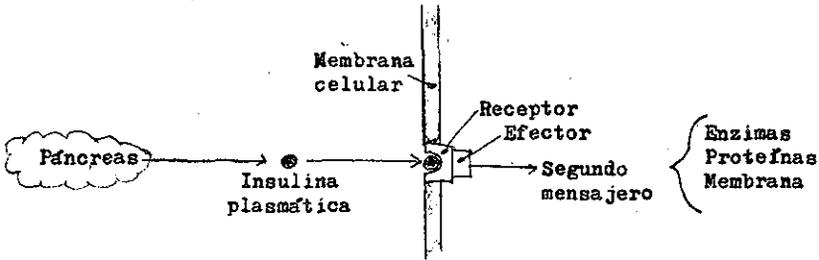


Fig 1.- Representación esquemática de la síntesis de Insulina, transporte y acción de los Receptores.

Como se observará en la figura anterior, se encuentran puntos que potencialmente pueden incurrir en el control y regulación de los efectos de la Insulina dentro y fuera de la célula blanco, aparte de las características que pueda tener la membrana celular, ya que en los diferentes estudios efectuados se ha demostrado acción insulínica en diferentes tejidos y células, estando más estudiadas: El Eritrocito, Monocito y Adipocito por su mayor facilidad de obtención. Observándose que aparte de las características antes mencionadas en el Receptor de Insulina, también se agrega la concentración y afinidad en relación a la Insulina, así como su mayor acción en el Hepatocito, Adipocito y Musculoquelético. Otros sistemas en que se ha estudiado son: Parénquima Cerebral, Miocardio, Riñón, Alveolos Pulmonares, Páncreas, Endotelio Vascular, Granulocitos, Fibroblastos, Placenta y se han detectado Receptores de Insulina en el Hepatocito Fetal en las 15 a 18 semanas de gestación.

Posterior a que se forma el complejo Hormono-Receptor, se introduce a la célula por un mecanismo endocitótico, reciclándose algunos Receptores y devueltos a la Membrana Celular. La Molécula de Insulina, una vez dentro, puede procesarse por el Aparato de Golgi y las Lisosomas, degradándose por un proceso proteolítico. Esto puede ser inhibido con la Cloroquina y Cloruro

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de Amonio, que son conocidos antagonistas de la degradación enzimática lisosomal. También se ha observado que no todas las células introducen a los Receptores. Una propiedad característica de la asociación Insulina-Receptor es el fenómeno de Regulación Central, definido como una disminución en la capacidad de unión en la Insulina, teniendo estrecha relación con la cantidad de Insulina unida a células blanco, ya que al aumentar, disminuye el potencial de unión de la Membrana Celular. También se ha visto que disminuye con la acción de los antagonistas de la degradación enzimática lisosomal y el AMP cíclico. En vivo, es frecuente una relación inversa entre Insulina Plasmática y Receptores de Insulina.

Como ya se ha mencionado anteriormente, ya se han detectado Receptores de Insulina en las primeras 15 a 18 semanas de gestación, y que de no haber acción insulínica anormal, al momento de nacer los Receptores disminuyen permaneciendo con pocos cambios en la pubertad y aumentando significativamente en la edad adulta. En las mujeres, se ha observado que durante su ciclo menstrual hay aumento de Receptores, no siendo posible observar lo mismo... cuando se encuentran bajo tratamiento de estrógenos conjugados. También se ha visto que durante las 24 hrs del día, los receptores bajan en cantidad durante la mañana, acentuándose por la tarde y elevándose por la noche, siendo más evidente en la madrugada. Con el ejercicio también se ha observado elevación de los Receptores con mayor afinidad de la Insulina.

Para el estudio de Receptores de Insulina, se ha basado principalmente en el método que se utiliza para la técnica de unión competitiva protéica y que consiste en usar Insulina adherida a Yodo ¹²⁵ incubándose con células blanco en varias concentraciones de Insulina no yodada por concentración, tiempo, temperatura y Ph definidos así como específicos. Después de que se obtiene un estado de equilibrio, la Hormona con I¹²⁵ es separada de la Hormona libre por centrifugación y filtración, efectuando conteo radioisotópico. al botón hemático final previa eliminación del material restante. El resultado obtenido de las diferentes concentraciones puede ser graficado actualmente de dos diferentes maneras deduciéndose de ambas tanto la concentración como la afinidad de los Receptores de Insulina. Una típica gráfica tipo Scatchar se observa curvilínea de concavidad superior y extrapolación de la curva hacia la abscisa hasta su intersección, equivaliendo esto a la máxima capacidad de unión (valor R₀). De este último valor, se calcula la concentración de receptores con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{SITIOS DE UNIÓN POR CELULA}}{\text{Insulina Unida (molar) (} 6 \times 10^{23} \text{) (X - Intercepto)}} = \frac{\text{Concentración Celular / litro}}{\text{Concentración Celular / litro}}$$

Determinándose la Gráfica en relación a la Radioactividad Unida/libre (valor B/F) de la Insulina como una función de la Hormona unida (valor B)

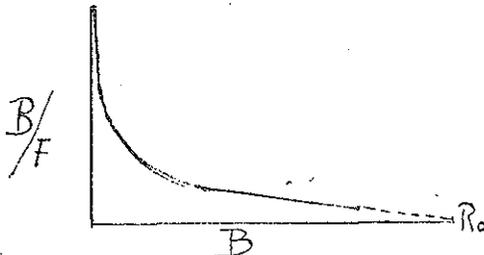


Fig 2 .- Gráfica de Scatchar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una explicación para la forma curvilínea (c) de la gráfica de Scatchar (fig. 3), es que se encuentra constituida por dos líneas rectas (a y b) de donde (a) representa la línea de Receptores de alta afinidad con una saturación baja de Insulina, y (b) la de Receptores de baja afinidad con una mayor saturación de Insulina lográndose la gráfica con la suma de ambas líneas. La afinidad del Receptor es expresada como la pendiente negativa de cada línea. La capacidad de unión de cada clase de Receptor es proporcional al punto de intersección de la línea (a) y (b) con el (Ro). Otra explicación es de que los Receptores se encuentran sujetos a inhibición recíproca afectando la afinidad de otros Receptores disminuyendo progresivamente como se observa en las líneas 1, 2, 3, 4.

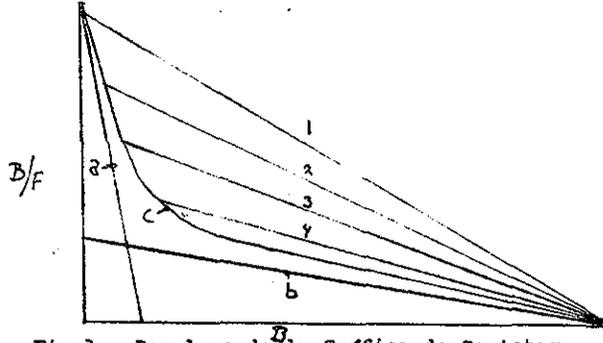


Fig 3.- Desgloce de la Gráfica de Scatchar.

La segunda forma de graficarse los Receptores de Insulina, se basa en los datos presentados de De Meyts y Roth, que sugieren que el Receptor es un solo tipo de Sitios que representan una interacción del tipo de la cooperatividad negativa, donde la afinidad disminuye progresivamente conforme mas Receptores son ocupados por Insulina causando la pendiente de la Grafica (fig 4). Estos autores han desarrollado el Perfil de Afinidad Promedio que es un análisis gráfico que cuantifica los cambios de afinidad con aumento de la saturación de Insulina en el Receptor, por lo que, en bajas concentraciones fisiológicas de Insulina mas es la cantidad de Receptores vacíos con aumento de su afinidad y viceversa, disminuyendo la afinidad con el aumento de la saturación de los Receptores. Sus valores se obtienen con la siguiente fórmula

$$\bar{K} = \frac{B/F}{Ro-B}$$

De donde \bar{K} es igual al Perfil Promedio de Afinidad, B/F es la relación de Hormona Unida/libre, Ro la intersección en la Abscisa y B la hormona unida, trasladándose contra B/Ro.

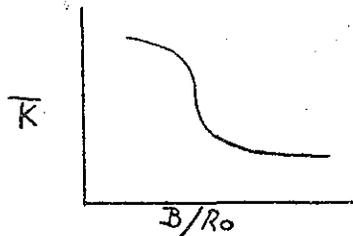


Fig 4.- Gráfica de De Meyts y Roth.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECEPTORES CELULARES DE INSULINA EN DIABETICOS POSTPANCREATITIS

En los últimos años ha aumentado el interés en los Receptores Celulares de Insulina. Estos se han estudiado en las membranas de los Eritrocitos, Monocitos, Granulocitos, Hepatocitos, Adipocitos, Fibroblastos, Endotelio... Vascular, Acini Pancreático, Placenta y en el Feto. Los Receptores de Insulina se han detectado desde las 15 y 18 semanas de gestación (1, 2). Los más estudiados por ser más fáciles de obtener, son los Eritrocitos y Monocitos (3, 4, 5), demostrándose que el número de Receptores se encuentra disminuido en la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, Obesidad, etc, y aumentados en la Anorexia Nervosa, Fibrosis Quística del Páncreas y otras (tabla 1). La afinidad de los Receptores también se ha investigado (tabla 2).

No hemos encontrado reportes del estado de los Receptores de Insulina en la Diabetes Postpancreatitis, por lo que el objeto de este trabajo es el de investigar el número y afinidad de los Receptores de Insulina en eritrocitos de pacientes con Diabetes Mellitus secundaria a Pancreatitis Crónica comparandose con un grupo testigo.

MATERIAL Y METODO.-

Se estudiaron siete pacientes (1 mujer y 6 hombres) con Diabetes... PostPancreatitis (DPP), con edad entre 31 a 52 años (media de 41.2) y... tiempo de evolución de 2 a 7 años (media de 4.7). El diagnóstico de DPP se fundamentó en cuadro clínico y de laboratorio típico de Pancreatitis Crónica comprobación histológica de la Pancreatitis o evidencia radiológica de calcificación pancreática, aparición de Diabetes Mellitus despues de la Pancreatitis, ausencia de antecedentes hereditarios y personales de Diabetes. Su con-

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE RECEPTORES DE INSULINA

Concentración disminuida

- 1.- Obesidad.
- 2.- Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.
- 3.- Acromegalia.
- 4.- Urémia.
- 5.- Insulinoma (reportes variables).
- 6.- Acantosis Nigricans (tipo A).

Concentración Aumentada

- 1.- Diabetes Mellitus tipo I (insulino-dependiente)
- 2.- Hipofisectomia (Deficiencia de Horm. Crecimiento)
- 3.- Anorexia Nervosa.
- 4.- Fibrosis Quística Pancreática.

TABLA 1.

trol estaba a base de Insulina intermedia (NPH) a una dosis promedio de... 40.7 Us (de 30 a 60) diarias en una sola aplicación matutina en ayunas, no recibían hipoglucemiantes orales y ninguno presentaba enfermedad intercurrente (Infección, Cetosis, Viceropatía u otra). La Hemoglobina se encontró entre 11.3 y 13.8 mg/dl (media de 12.5), la concentración corpuscular, media de la hemoglobina fue de 32.14 %, el volumen globular medio de 100 Mc y los reticulocitos menores de 1 %. El grupo testigo constó de 10 individuos norma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECEPTORES CELULARES DE INSULINA EN DIABETICOS POSTPANCREATITIS

En los últimos años ha aumentado el interés en los Receptores Celulares de Insulina. Estos se han estudiado en las membranas de los Eritrocitos, Monocitos, Granulocitos, Hepatocitos, Adipocitos, Fibroblastos, Endotelio... Vascular, Acini Pancreático, Placenta y en el Feto. Los Receptores de Insulina se han detectado desde las 15 y 18 semanas de gestación (1, 2). Los más estudiados por ser más fáciles de obtener, son los Eritrocitos y Monocitos (3, 4, 5), demostrándose que el número de Receptores se encuentra disminuido en la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, Obesidad, etc, y aumentados en la Anorexia Nervosa, Fibrosis Quística del Páncreas y otras (tabla 1). La afinidad de los Receptores también se ha investigado (tabla 2).

No hemos encontrado reportes del estado de los Receptores de Insulina en la Diabetes Postpancreatitis, por lo que el objeto de este trabajo es el de investigar el número y afinidad de los Receptores de Insulina en eritrocitos de pacientes con Diabetes Mellitus secundaria a Pancreatitis Crónica comparandose con un grupo testigo.

MATERIAL Y METODO.-

Se estudiaron siete pacientes (1 mujer y 6 hombres) con Diabetes... PostPancreatitis (DPP), con edad entre 31 a 52 años (media de 41.2) y... tiempo de evolución de 2 a 7 años (media de 4.7). El diagnóstico de DPP se fundamentó en cuadro clínico y de laboratorio típico de Pancreatitis Crónica comprobación histológica de la Pancreatitis o evidencia radiológica de calcificación pancreática, aparición de Diabetes Mellitus despues de la Pancreatitis, ausencia de antecedentes hereditarios y personales de Diabetes. Su con-

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE RECEPTORES DE INSULINA

Concentración disminuida

- 1.- Obesidad.
- 2.- Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.
- 3.- Acromegalia.
- 4.- Urémia.
- 5.- Insulinoma (reportes variables).
- 6.- Acantosis Nigricans (tipo A).

Concentración Aumentada

- 1.- Diabetes Mellitus tipo I (insulino-dependiente)
- 2.- Hipofisectomia (Deficiencia de Horm. Crecimiento)
- 3.- Anorexia Nervosa.
- 4.- Fibrosis Quística Pancreática.

TABLA 1.

trol estaba a base de Insulina intermedia (NPH) a una dosis promedio de... 40.7 Us (de 30 a 60) diarias en una sola aplicación matutina en ayunas, no recibían hipoglucemiantes orales y ninguno presentaba enfermedad intercurrente (Infección, Cetosis, Viceropatía u otra). La Hemoglobina se encontró entre 11.3 y 13.8 mg/dl (media de 12.5), la concentración corpuscular, media de la hemoglobina fue de 32.14 %, el volumen globular medio de 100 Mc y los reticulocitos menores de 1 %. El grupo testigo constó de 10 individuos norma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

les (3 mujeres y 7 hombres), con una edad entre los 17 a 45 años (media 28.8) sin antecedentes familiares diabéticos, con peso ideal, sin enfermedades crónicas y no recibían medicamentos.

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON CAMBIOS EN LA AFINIDAD DE RECEPTORES DE INSULINA.

Afinidad Disminuida.

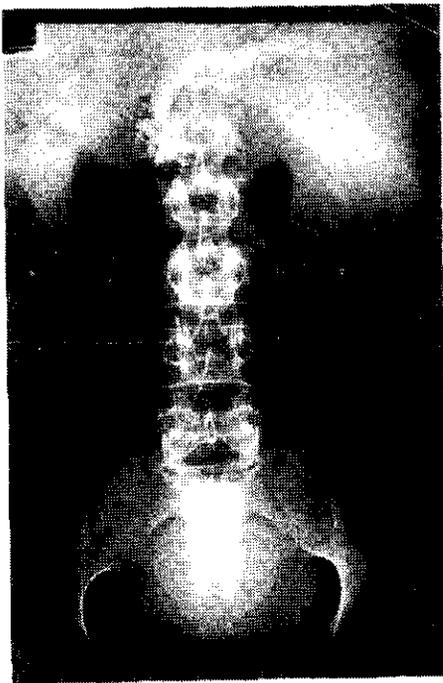
- 1.- Acidosis
- 2.- Exceso de glucocorticoides
- 3.- Resistencia a la Insulina con anticuerpos antireceptor.
- 4.- Acantosis Nigricans (tipo B)
- 5.- Ataxia Telangiectasia.

Afinidad Aumentada.-

- 1.- Deficiencia de glucocorticoides.
- 2.- Deficiencia aislada de Hormona del Crecimiento.

TABLA 2.

La toma de la muestra sanguínea se efectuó a las 7 horas (AM), con ayuno del paciente de 12 horas y sin aplicación de Insulina en las 24 horas previas. Se extrajeron 30 ml de sangre con una jeringa heparinizada (750 Us I), se depositó en un tubo de plástico de 40 ml en frío y se procesó según la Técnica de Gambhir (3). El conteo se efectuó en un Contador Gamma tipo Pozo Searle 1285. La cuantificación de Eritrocitos de la muestra se hizo con el Coulter Counter CRC. De la misma muestra de sangre, se midió la glucosa.. Plasmática con el método automatizado de Neocupreina y la Insulina por radio inmunoanálisis.

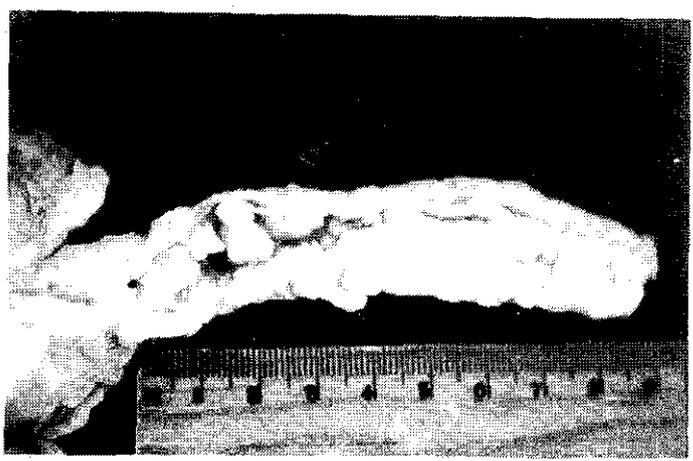


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

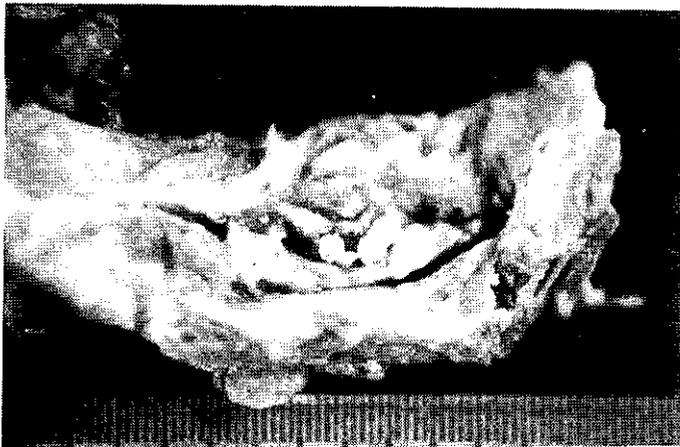


Fig 1.- Placa simple de abdomen de paciente masculino de 32 años de edad que fue protocolizado dentro del estudio, en donde se evidencia francamente la calcificación pancreática generalizada, así como acerca. miento del mismo estudio radiológico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fig 2.- Páncreas del mismo paciente que se obtuvo por autopsia a los 8 meses después de su protocolización, diagnosticándose sepsis con origen pulmonar. También se muestra detalle de la cabeza del Pán. creas en donde se evidencian francamente las calcificaciones.

El porcentaje del número de Receptores o sitios de unión de la Insulina en los Eritrocitos se calculó según el Método de Scatchard (5) con la siguiente fórmula:

$$\text{Receptores} = \frac{\text{Moles de Insulina unida/litro}}{\text{Concentración de Eritrocitos/ litro}} \quad (6.03 \times 10^{23})$$

La constante de afinidad se calculó con la recíproca de la pendiente en la gráfica de Scatchard.

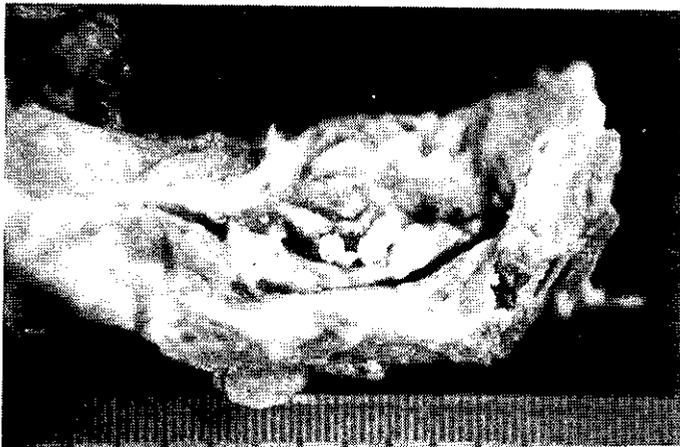
El Perfil de Afinidad se obtuvo por el Método de Pierre de Meyts y J. Roth (6) basandonos en la siguiente fórmula:

$\bar{K} = (B / F) / (R_0 - B)$, donde \bar{K} es el porcentaje de afinidad para cada porcentaje de ocupación de los Receptores, B es igual a la cantidad de Insulina unida, F, a la concentración de Insulina total menos B, y R_0 al sitio.. de intersección de la abscisa y la prolongación de la pendiente.

El cálculo estadístico se basó en la "T" de Student y la Prueba "U" de Mann Whitney, considerándose significativo una $P < 0.05$ con dos colas.

RESULTADOS.-

La Glucosa Plasmática en los pacientes diabéticos fue de 233.21 mg/dl \pm 86.25 (130 a 416) y la Insulina Plasmática fue de 50.58 mU/ml \pm 36.28 .. (12.7 a 177), en un paciente no fue posible medir por reportar concentraciones muy elevadas detectándose en este paciente anticuerpos antiinsulina.. en títulos altos. En el grupo testigo, la Glucosa Plasmática fue de 88.1 mg/dl \pm 7.9 y la Insulina de 17.4 \pm 10.9 mU/ml.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fig 2.- Páncreas del mismo paciente que se obtuvo por autopsia a los 8 meses después de su protocolización, diagnosticándose sepsis con origen pulmonar. También se muestra detalle de la cabeza del Páncreas en donde se evidencian francamente las calcificaciones.

El porcentaje del número de Receptores o sitios de unión de la Insulina en los Eritrocitos se calculó según el Método de Scatchard (5) con la siguiente fórmula:

$$\text{Receptores} = \frac{\text{Moles de Insulina unida/litro}}{\text{Concentración de Eritrocitos/ litro}} \quad (6.03 \times 10^{23})$$

La constante de afinidad se calculó con la recíproca de la pendiente en la gráfica de Scatchard.

El Perfil de Afinidad se obtuvo por el Método de Pierre de Meyts y J. Roth (6) basandonos en la siguiente fórmula:

$\bar{K} = (B / F) / (R_0 - B)$, donde \bar{K} es el porcentaje de afinidad para cada porcentaje de ocupación de los Receptores, B es igual a la cantidad de Insulina unida, F, a la concentración de Insulina total menos B, y R_0 al sitio de intersección de la abscisa y la prolongación de la pendiente.

El cálculo estadístico se basó en la "T" de Student y la Prueba "U" de Mann Whitney, considerándose significativo una $P < 0.05$ con dos colas.

RESULTADOS.-

La Glucosa Plasmática en los pacientes diabéticos fue de 233.21 mg/dl \pm 86.25 (130 a 416) y la Insulina Plasmática fue de 50.58 mU/ml \pm 36.28 .. (12.7 a 177), en un paciente no fue posible medir por reportar concentraciones muy elevadas detectándose en este paciente anticuerpos antiinsulina.. en títulos altos. En el grupo testigo, la Glucosa Plasmática fue de 88.1 mg/dl \pm 7.9 y la Insulina de 17.4 \pm 10.9 mU/ml.

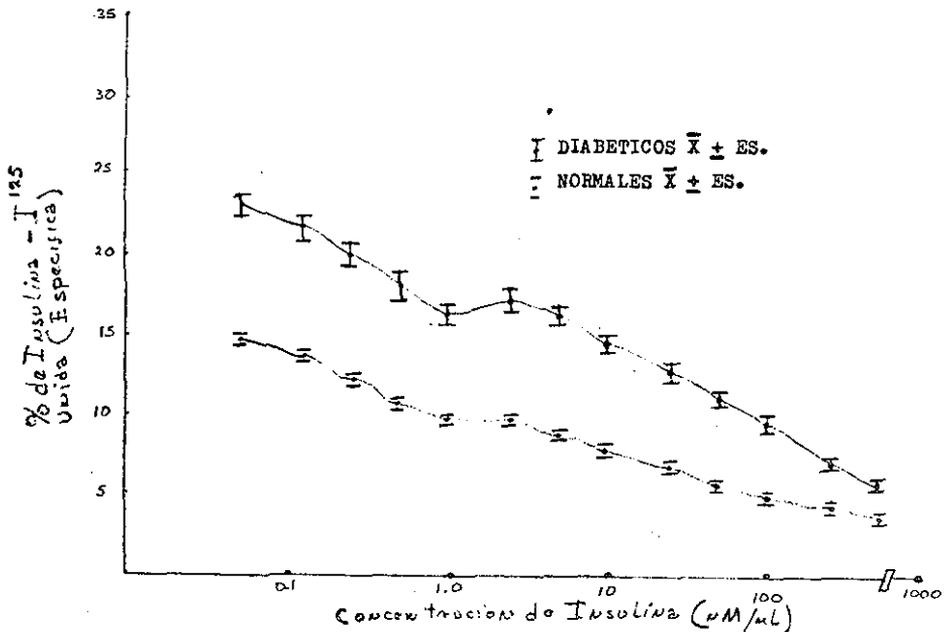


Fig 3.- Proporción de Insulina unida a los Eritrocitos en pacientes diabéticos y el grupo control.

La proporción de Insulina unida a los Eritrocitos fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos que en el grupo normal en cada una de las concentraciones de la Insulina utilizada (fig 3). La máxima unión específica en los diabéticos fue de $23.05\% \pm 3.59$ y normales de $14.69\% \pm 1.97$ ($P < 0.001$).

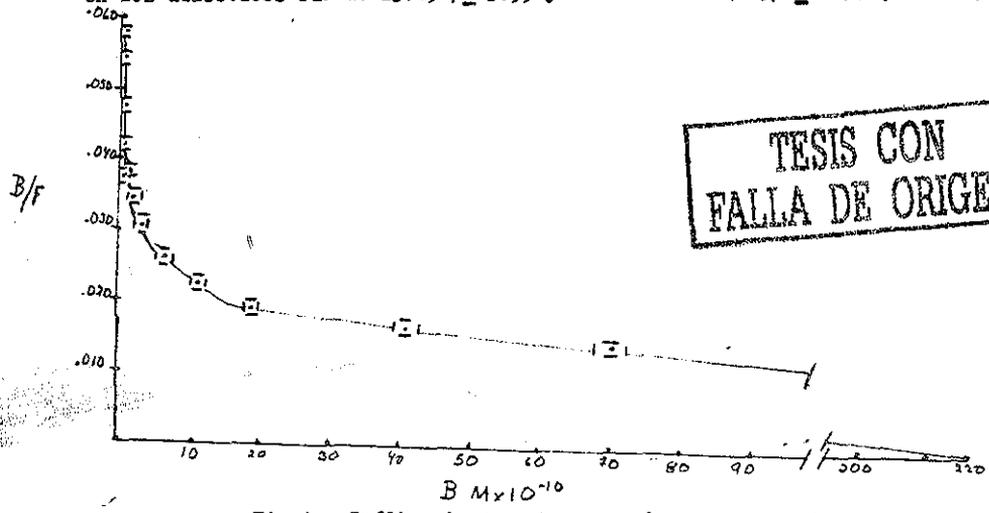


Fig 4.- Gráfica de Scatchard en el grupo control, que al compararse con otros autores corresponden las cifras.

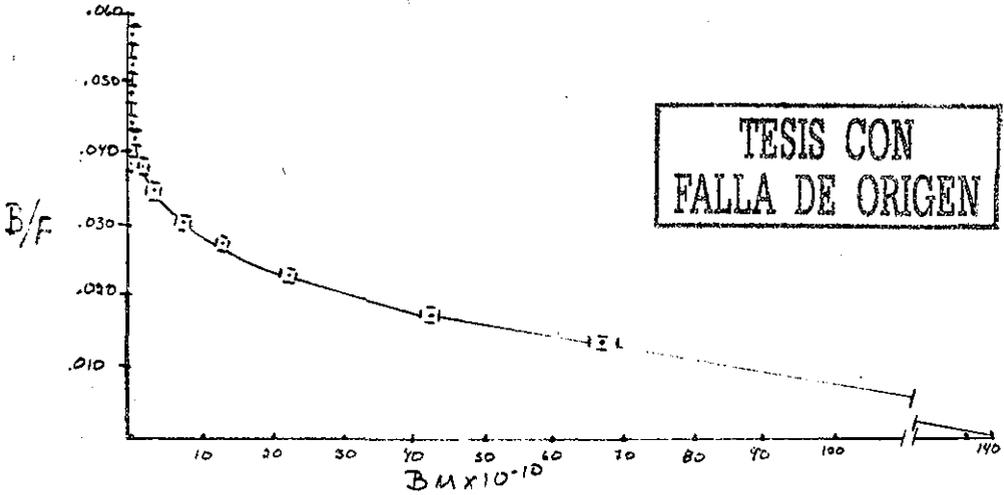


Fig 5.- Gráfica de Scatchard observada en los pacientes diabéticos que en relación a los normales se observan diferencia.

En el Análisis de Scatchard se obtuvo la curva típica de los Receptores de Insulina en ambos grupos (Fig 4 y 5). El número porcentual de sitios de unión calculado con esta Gráfica fue menor en los diabéticos con 1334.30 ± 405.46 que en los normales con 2241.39 ± 1087.75 Receptores por Eritrocito. La diferencia estadística entre ambos fue significativa ($P < 0.05$) con "T" de Student pero no con la Prueba "U" de Mann Whitney de dos colas . La disminución en el número de los sitios de unión no se encontró en todos los diabéticos, solo en cuatro había menor número de Receptores que cualquier individuo normal y los tres restantes tenían receptores normales en número (Fig 6). La constante de afinidad de los sitios no acupados fue de 0.0996 ± 0.0284 en los normales y de 0.2341 ± 0.1191 en los diabéticos. La diferencia fue estadísticamente significativa con una P. 0.01.

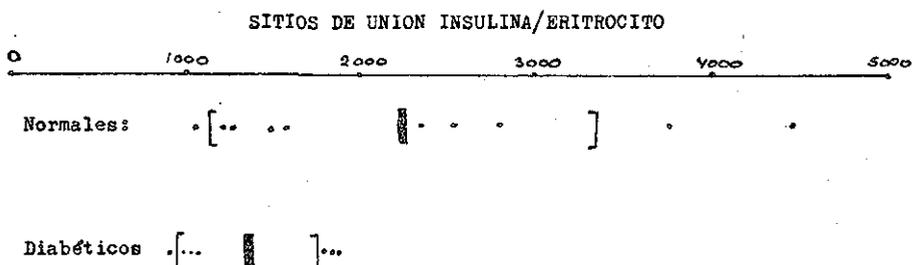


Fig 6.- Tabla del número de Receptores de cada paciente con Media y Desviación Estandar.

El Análisis del Perfil de Afinidad de cada paciente (Fig 7), mostró que los tres individuos diabéticos con número normal de Receptores presentaban un perfil de afinidad similar al de los individuos normales, mientras... que en los cuatro restantes, que tuvieron el número de sitios de unión disminuidos la afinidad se encontró aumentada con cualquier porcentaje de unión u ocupación de los receptores, esto es, tanto en los receptores de alta afinidad como los de baja afinidad. Los pacientes diabéticos con afinidad alta tuvieron una media significativa superior a los de afinidad normal ($P < 0.01$) y que el grupo control ($P < 0.01$) evidenciándose francamente en la figura 8

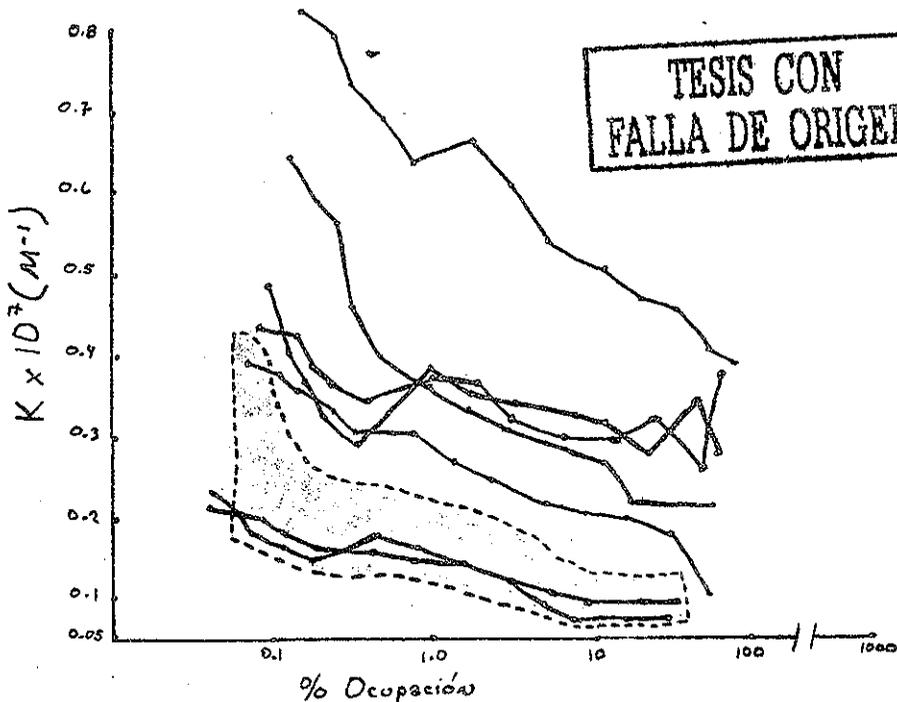


Fig 7.- Perfil de Afinidad de cada paciente diabético demostrándose con la zona sombreada la Media \pm Desviación Estandar de el grupo control.

No se encontró diferencia alguna en las cifras de Glucosa Plasmática, Insulina Plasmática, dosis terapéutica de Insulina, Biometría Hemática, manifestaciones clínicas, tiempo de evolución tanto de la Diabetes Mellitus como de la Pancreatitis y otras condiciones entre los cuatro diabéticos con alta afinidad y receptores disminuidos, y los tres restantes con afinidad y receptores dentro de lo normal. Sin embargo, entre los cuatro primeros había tres individuos con déficit ponderal promedio de 37% (de 27 a 50 %), demostrándose altas titulaciones de anticuerpos antiinsulina en uno de éstos (mujer) Los restantes se encontraban con un peso corporal no menor del 5%.

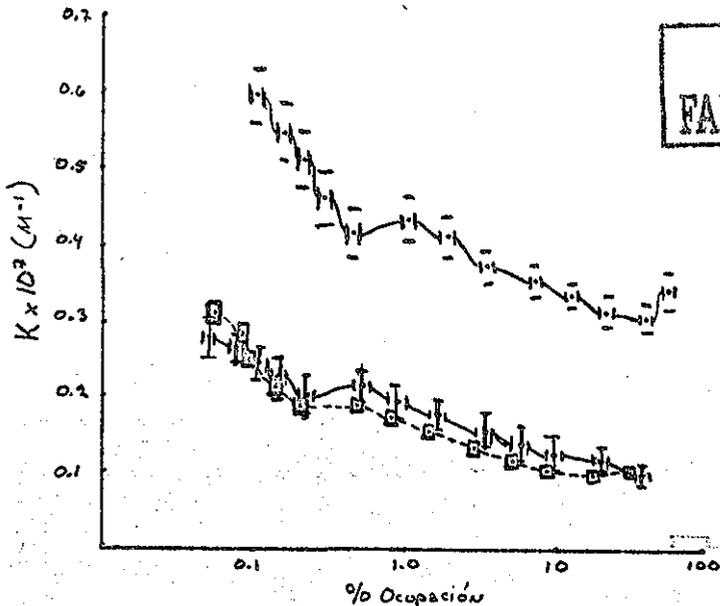


Fig 8.- Gráfica en la que se evidencian dos grupos de pacientes observándose mayor afinidad en los pacientes que presentaron número de Receptores bajo, mientras que en los otros se equi pararon al grupo control.

CONCLUSIONES.-

Con lo anterior, lo que podemos desprender del presente estudio, es que en los paciente diabéticos protocolizados evidenciaron un franco aumento en la capacidad de unión de la Insulina, siendo esto lo que en ocasiones es reportado por diferentes autores, y como segundo concepto, la demostración de dos patrones de Receptores de Insulina en este tipo de pacientes, unos con número y afinidad normal de Receptores y otro con número disminuido con alta afinidad, que al intentar encontrar la razón de esto, se valoraron características clínicas y de laboratorio, peso, edad y tiempo de evolución, tipo de dieta y esfera socioeconómica y cultural, no siendo posible en contrar causa aparente que lo provoque, por lo que debemos mencionar que el significado de los hallazgos aún no esta claro.

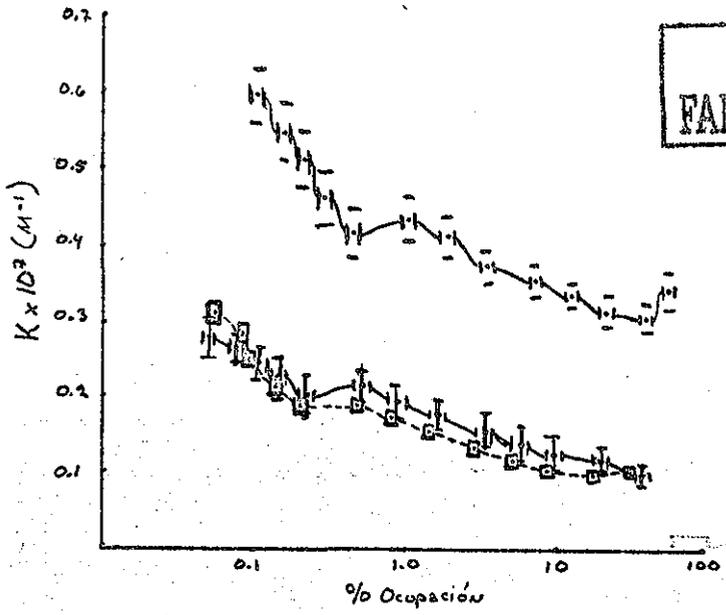


Fig 8.- Gráfica en la que se evidencian dos grupos de pacientes observándose mayor afinidad en los pacientes que presentaron número de Receptores bajo, mientras que en los otros se equi pararon al grupo control.

CONCLUSIONES.-

Con lo anterior, lo que podemos desprender del presente estudio, es que en los paciente diabéticos protocolizados evidenciaron un franco aumento en la capacidad de unión de la Insulina, siendo esto lo que en ocasiones es reportado por diferentes autores, y como segundo concepto, la demostración de dos patrones de Receptores de Insulina en este tipo de pacientes, unos con número y afinidad normal de Receptores y otro con número disminuido con alta afinidad, que al intentar encontrar la razón de esto, se valoraron características clínicas y de laboratorio, peso, edad y tiempo de evolución, tipo de dieta y esfera socioeconómica y cultural, no siendo posible en contrar causa aparente que lo provoque, por lo que debemos mencionar que el significado de los hallazgos aún no esta claro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12

B I B L I O G R A F I A . /

- 1.- Robert S. Bar
Regulation of Insulin Receptor in Normal and Abnormal Physiology in Humans. *Clinic. Med. Norte Am.* 29: 52 1979.
- 2.- Solomon A. Kaplan
The Insulin Receptor. *The J. Pediatric.* 104 (3): 327-36 March 1984.
- 3.- Jesse Roth.
An Introduction to Receptor and Receptors Disorders. *Proc. Soc. Exp. Biology Med.* 162: 3-12 (1979).
- 4.- H. Beck-Nielsen.
The Monocyte as a Model for the Study of Insulin Receptor in Man. *Diabetology.* 13: 563-69 (1977).
- 5.- Kanwal K. Gambhir.
Characteristics of Human Erythrocyte Insulin Receptor. *Diabetes.* 27: 701-8 , July 1978.
- 6.- Jesse Roth.
Insulin Binding to its Receptor: Is the Receptor More Important than the Hormone ?. *Diabetes Care.* 4 (1) Jan-Feb 1981.
- 7.- Leonard Jarett.
The Chemical Mediators of Insulin Action: Possible Target for Postreceptor Defects. *Am. J. Med.* 17: 31-8 Jan 1983.
- 8.- Jeffrey S. Flier.
Receptors, Antireceptor Antibodies and Mechanisms of Insulin Resistance. *N. Eng. J. Med.* 22: 413-9. Feb (1979).
- 9.- C. Ronald Kahn.
The Role of Insulin Receptors and Receptor Antibodies in State of Altered Insulin Action. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 162: 13-21 (1979).
- 10.- C. Ronald Kahn.
Role of Insulin Receptors in Insulin-Resistance State. *Metabolism.* 29 (5): 455-66 (1980).
- 11.- Len G. Harrison.
Radioimmunoassay of the Insulin Receptor; A new Probe of Receptor Structure and Function. *Science.* 203 (9): 544-7 (1979).
- 12.- R. P. Eaton.
Receptor Depletion in Diabetes Mellitus: Correction with Therapy. *Diabetes Care.* 4 (2): 299-304 (1981).
- 13.- Robert A. Rizza.
Mechanism and Significance of Insulin Resistance in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 30: 990-5. (1981).

- 14.- Jorn Nerup.
Autoimmunity in Insulin-Dependent-Diabetes Mellitus. The Am. J. Med. 70: 135-41 (1981).
- 15.- B. Vialettes.
Autoimmunity, Diabetes and Crónic Pancreatitis. Lancet. 16: 879 April 1983.
- 16.- Ludovico Antonio.-
Autoimmunity and Diabetes associated with Chronic Pancreatitis. Lancet 9 424 feb 1983.
- 17.- Michele Muggeo.
Change in Affinity of Insulin Receptors Following Oral Glucose in Normal Adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 1206-9 (1977).
- 18.- I. George Fantus.
The Insulin Receptors in Insulin-Dependent-Diabetes Mellitus An In Vivo and In Vitro Study. Metabolism. 30 (5): 510-7 (1981).
- 19.- Andrew H. Soll.
Insulin Receptor Deficiency in Genetic and Acquired Obesity. J. Clin. Invest. 56: 769-80. oct (1975).
- 20.- H. Beck-Nielsen.
The Pathogenic Role of an Insulin-Receptor Defect in Diabetes Mellitus of the obese. Diabetes. 27: 1175-81. Dec. 1978.
- 21.- James P. Wigand.
Downregulation of Insulin-Receptors in Obese Man. Diabetes. 28: 287-91. April 1979.
- 22.- H. Beck-Nielsen.
Increased Insulin Sensitivity and Celular Insulin Binding in Obese Diabetic Following Treatment with Glibenclamida. Ac. Endocrinol. 90: 451-62 1979.
- 23.- Mark N. Feinglas.
Sulphonylureas increase the Number of Insulin Receptors. Nature. 276 (9) 182-3. Nov 1978.
- 24.- O. Pedersen.
Increased Insulin Receptor After Exercise in Patients with Insulin-Dependent- Diabetes Mellitus. N. Eng. J. Med. 17: 886-92 April 1980.
- 25.- Robert S. Bar.
Insulin Receptor in Patients with Insulinomas: Changes in Receptor Affinity and Concentration. J. Can. Endocrinol. Metab. 44: 1210-3 (1977).
- 26.- Philips S. Weinstein.
Insulin Resistance Due to Receptor Antibodies: A Complication of Progressive Sisticemic Esclerosis. Arthritis and Rheumatism. 23 (1): 101-5 . Jan 1980.

- 27.- Marie-Elisabeth Forgue.
Insulin Receptor in the Heart Muscle. Diabetes. 24: 715-23 Aug. 1975.
- 28.- Melvin J. Prince.
Insulin Binding, Internalisation and Insulin Receptor Regulation in Fibroblasts from Type II, Non-Insulin-Dependent Diabetic Subjects. Diabetes 30: 596-600, July 1981.
- 29.- O. Pedersen.
Diabetes Mellitus Caused by Insulin-Receptors Blockade and Impaired sensitivity to Insulin. Medical Intelligence. 304 (18): 1085-8 .
- 30.- Johannes L. Botha.
Gastric Inhibitory Polipeptide in Acquired Pancreatic Diabetes: Effects of Insulin Treatment. J. Clinic. Endocrinol. Metab. 47:543-9 (1978).
- 31.- P. De Meyts - Roth
Cooperativity in Ligand Binding: A News Graphic Analysis. Bioch. Bioph. R Com. 66(4): 1118-26 (1975).
- 32.- Tansten Lauritzen.-
Absorption of Isophane (NPH) Insulin and Its Clinical Implications. Br. Med. J. 285 (17): 159-62, Jul (1982).
- 33.- Peter L. Watkins.
The Unstable Insulin-Dependent Diabetes. British Medical Journal. 285(17) 192-3 Jul 1982.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN