

# EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD HIPOGLICÉMICA DE LA INSULINA A PARTIR DE CURVAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL.

Dr. Julio F. Mata Segreda\*  
Dra. Alba R. Loría\*\*  
Dra. Nidia Calvo\*\*  
Dr. Luis Diego Calzada\*

## RESUMEN

Los datos de la rama descendente de las curvas de tolerancia a la glucosa oral se ajustan a una ley sencilla de decaimiento exponencial. La constante de velocidad de pseudo-primer orden se encontró que es  $k_T = (4,1 \pm 0,9) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  en niños normales. El cálculo de este parámetro en un individuo da una evaluación de la actividad hipoglicémica de la insulina, permitiendo así cuantificar la habilidad del sujeto para normalizar altos niveles de glicemia. La prueba tiene un grado de especificidad mínimo de 88%

## SUMMARY

The data found on the descending portion of the curve determined by oral afucose tolerance tests adjust themselves to pseudo- a simple law of exponential decline. The firstorder velocity constant was found to be  $k_T = (4,1 \pm 0,9) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  in normal children. The calculation of this parameter in any given individual gives us an evaluation of the hypoglycemic activity of the insulin, allowing us, in this manner, a cuantification of the ability of the individual to normalize high levels of blood glucose. This method has a minimum specificity of 88%

## INTRODUCCION

La práctica clásica de la Medicina está basada en diagnósticos que apuntan a un resultado cualitativo: un sujeto está enfermo o no lo está.

La terapia de sustitución para desórdenes endocrinos requiere en principio de una evaluación (medición) del estado patológico, debido a los efectos secundarios producidos ya sea por poca o mucha hormona. Por ejemplo, un exceso de insulina en diabéticos del tipo 2 induciría una ganancia de peso adicional, debido a las funciones anabólicas de esa hormona (1).

La evaluación de la expresión hipoglicémica de la insulina en un individuo en particular se hace frecuentemente a partir de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (2). De este ensayo, se obtiene el llamado  $v_{\text{max}}$  K<sub>g</sub>:

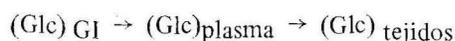
que mide la disminución relativa de la glucosa sanguínea por minuto, en las condiciones de esa prueba. Uno de los problemas al efectuar este ensayo es la fuerte hipoglicemia compensatoria desarrollada por muchos pacientes.

Presentamos en este trabajo una prueba análoga basada en la más corriente prueba de tolerancia a la glucosa oral (TGO) que también da una evaluación de la habilidad de un individuo para normalizar altas concentraciones de glucosas sanguíneas.

## FUNDAMENTO TEORICO

La TGO se efectúa en sujetos sospechosos de sufrir diabetes mellitus tipo 2, ya sea por obesidad, relación genética o secundaria a patologías crónicas hepáticas o pancreáticas.

La prueba consiste en la descripción cinética del transporte de glucosa desde el compartimento gastrointestinal a la fase plasmática, y de ahí tanto a los compartimentos permeables a la glucosa como a los dependientes de insulina:



\* Escuela de Química, Universidad de Costa Rica- 2000. Investigador del CONICIT.

\*\* Laboratorio Clínico y Servicio de Endocrinología Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José.

El esquema anterior es válido para glicemias suficientemente altas, como para que no haya glucogenólisis ni gluconeogénesis contrarreguladoras, que compensen la actividad hipoglicémica de la insulina (undershoot).

La descripción matemática de este proceso dinámico es:  $d(\text{Glc})/dt = \text{velocidad de absorción GI} - \text{velocidad de captación tisular}$ .

En las fases iniciales, la velocidad de aparición de la Glc en la fase plasmática es mayor que la velocidad de captación tisular alcanza al valor de absorción GI y  $d(\text{Glc})/dt = 0$ , alcanzándose así el máximo en la glicemia.

La descripción matemática de este mecanismo quedaría expresada por una ecuación diferencial lineal de primer orden, que da una solución no lineal en la variable tiempo. Esto la hace inútil para rutina clínica. Radzuik y Lickley (3) discutieron recientemente las matemáticas de la dinámica de la acción insulínica, pero las relaciones no son simples.

Se puede simplificar el esquema cinético, suponiendo como hipótesis de trabajo que, para  $t > t_{\text{max}}$  en la curva (ver figura 1),  $d(\text{Glc})/dt$  se deriva exclusivamente de la cap-

tación tisular del carbohidrato. Esto es, suponiendo de magnitud menor la velocidad de absorción GI de la Glc. Esta suposición conduce a la ecuación cinética de primer orden, mucho más sencilla:

$$d(\text{Glc})/dt = \text{velocidad de captación tisular}$$

$$d(\text{Glc})/dt = -k(t)(\text{Glc}).$$

Ya que la concentración sanguínea de insulina sufre alteraciones apreciables a lo largo de la TGO, la "constante" de velocidad es formalmente función del tiempo. Se puede considerar una constante  $k_t$  que sea el promedio ponderado de la velocidad de aclaramiento de la glucosa a lo largo de la TGO, más o menos en el mismo sentido en que Distefano (3,4) define su aclaramiento promedio de metabolitos disueltos en el plasma.

Esto conduce (por integración) a la forma siguiente de la ecuación de velocidad:

$$\log(\text{Glc}) = \text{constante} - 2,303 k_t t$$

Así,  $k_t$  se obtendría como la pendiente de una gráfica semilogarítmica de las glicemias vs tiempo. La figura 2 muestra un resultado típico.

FIGURA 1

GLUCORREGULACIÓN NORMAL DE UN SUJETO EN EL GRUPO CONTROL

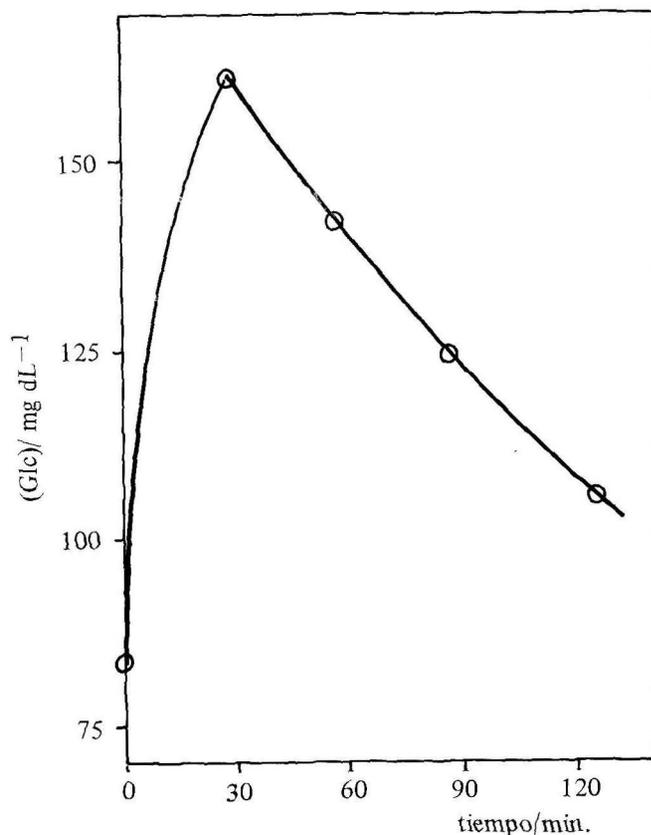
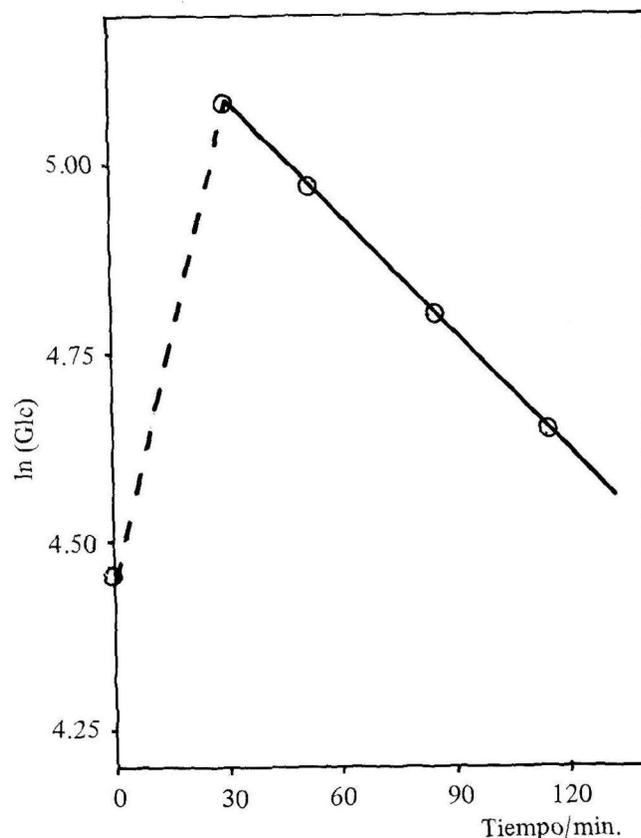


FIGURA 2

DECAIMIENTO EXPONENCIAL DE LA GLICEMIA EN UN SUJETO DEL GRUPO CONTROL, BAJO LAS CONDICIONES DE TGO



**MATERIALES Y METODOS**

**Sujetos**

El experimento se hizo de acuerdo a las normas éticas del Comité de Investigación de este hospital. Las TGO se determinaron en 12 niños normales (6 varones, 6 mujeres; ámbito de edades de 2,2 a 13,5 años), y en 35 niños obesos no diabéticos (16 niños, 19 niñas; ámbito de edades de 1,4 a 13,8 años). Los sujetos obesos fueron seleccionados de la Clínica de Obesidad del Hospital, donde estaban siendo estudiados por baja estatura o por su obesidad. La dosis de Glc usada fue de 1,75 g/kg (5).

**Procedimiento analítico**

Las muestras de sangre fueron obtenidas por medio de una vía tomada en una vena del brazo. Las concentraciones séricas de Glc se determinaron colorimétricamente por el método de la orto-toluidina (6).

**Cálculos**

Los valores  $k_T$  se obtienen de las pendientes de gráficas  $\log(\text{Glc})$ — tiempo, usando los puntos de la rama descendente de las curvas de TGO. Los datos en que se observó compensación fueron obviamente ignorados.

**RESULTADOS**

El valor de  $k_T$  obtenido del grupo control fue de  $(4,1 \pm 0,9) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ . El ámbito normal de valores  $k_T$  ( $p < 0,10$ ) va desde  $2,3 \times 10^{-3}$  hasta  $5,9 \times 10^{-3}$ , suponiendo que el grupo control obedece a una distribución de Student (7).

Los valores de  $k_T$  para los niños obesos se muestran en la figura 3, en donde se agrupan en tres conjuntos:  $k < \text{normal}$ ,  $k = \text{normal}$  y  $k > \text{normal}$ .

**DISCUSION**

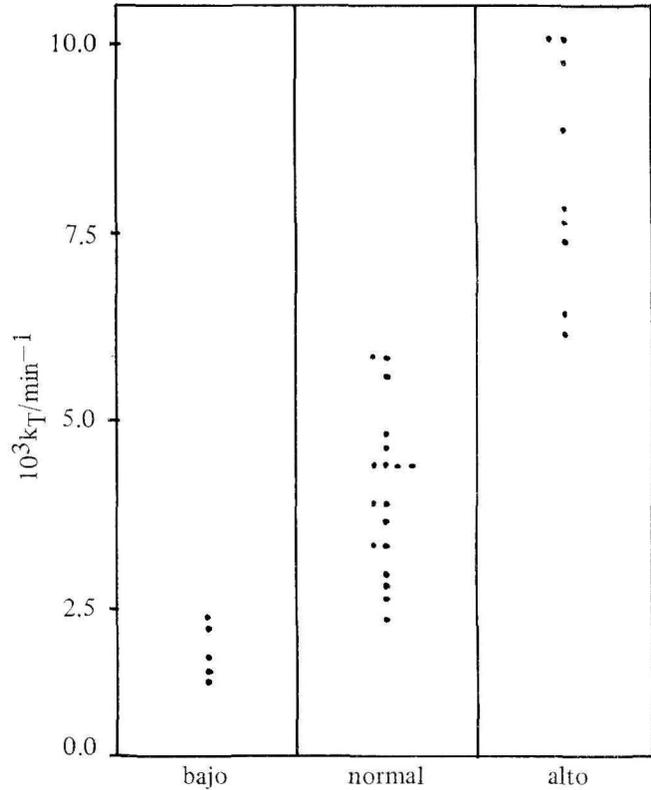
La hipótesis de trabajo se vio confirmada al obtenerse relaciones lineales entre  $\log(\text{Glc})$  y sus correspondientes valores de tiempo. Las áreas bajo la curva muestran que, en promedio, sólo una quinta parte de la Glc que llegó a la circulación en el período de estudio de 2 horas, había permeado al plasma para  $t = t_{\text{max}} = 0,50 \text{ h}$ :

$$\int_0^{0,5} \Delta(\text{Glc})dt = 12 \text{ min mg dL}^{-1}$$

$$\int_0^2 \Delta(\text{Glc}) dt = 58 \text{ min mg dL}^{-1}$$

FIGURA 3

VALORES DE  $k_T$  EN EL GRUPO DE 35 NIÑOS OBESOS NO DIABETICOS



Este resultado numérico, da apoyo adicional al establecimiento de la ecuación cinética  $-d(\text{Glc})/dt = k_T(\text{Glc})$  como instrumento útil para medir la acción insulínica.

$k_T$  es un útil parámetro fisiológico, ya que mide la velocidad relativa de disminución de la Glc sanguínea inducida por la acción de la hormona secretada en la segunda fase:

$$k_T = -\frac{d(\text{Glc})}{dt} / (\text{Glc})$$

La determinación de  $k_T$  a partir de TGO tiene dos ventajas sobre el parámetro derivado de la prueba intravenosa: a) es más práctica y b) ya que la ruta oral es el mecanismo de ingreso normal de los carbohidratos, se obtiene el efecto total de las hormonas gastrointestinales, que juegan un papel importante en la acción y secreción de la insulina (2). Por lo tanto, una evaluación de la acción insulínica se puede obtener fácilmente determinando  $k_T$  en un individuo, y a la vez determinar que tan alejado es su valor de  $k_T$  relativo al ámbito normal ( $10^3 k_T$  de 2,3 a 5,9).

Se define como especificidad de una prueba, a la probabilidad de que ésta sea negativa cuando la enfermedad está ausente (8). En el grupo de 35 obesos no diabéticos, cua-

tro sujetos mostraron valores de  $k_T$  menores a  $2,3 \times 10^{-3}$ , dando una especificidad de por lo menos 88%.

La diabetes mellitus no es una enfermedad en el sentido clásico, sino más bien un síndrome en el que la hiperglicemia es una característica contribuyente, aunque no específica para la diabetes. Por lo tanto, esta prueba sencilla debe ser útil para distinguir claramente la normal tolerancia a los carbohidratos, de la fisiopatología diabética.

Los valores de  $k_T$  mayores a  $5,9 \times 10^{-3}$  mostrados por 28% de la población estudiada, son indicadores de la aumentada respuesta a la carga de Glc de la condición hiperinsulinémica de la obesidad, o de la deficiencia en hormona de crecimiento. Niños diabéticos muestran valores de  $k_T$  desde  $2,3 \times 10^{-3}$  hasta cero en períodos de 3 horas después de la ingestión de Glc (datos no incluidos).

De esta manera, queremos proponer este procedimiento sencillo para evaluar la actividad hipoglicémica de la insulina en individuos sospechosos de sufrir diabetes mellitus. Se trabaja actualmente en un estudio más comprensivo del significado clínico de  $k_T$ , cuyos resultados serán publicados dentro de algunos meses.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Metzler, D.E., Biochemistry. The Chemical Reactions of Living Cells. Academic Press, New York. 1977, pp. 667-668.
- 2.- Porte, Jr., D. and Halter, J.B., The Endocrine Pancreas and Diabetes Mellitus. In: Williams, R.H. (ed.), Textbook of Endocrinology, 6th ed., Saunders, Philadelphia, 1981.
- 3.- Di Stefano, J., Concepts, properties, measurement and computation of clearance rate of hormones and other substrates in biological systems. Ann. Biomed. Engin., 4: 302-319, 1976.
- 4.- Radziuk, J. and Lickley, H.L.A., The metabolic clearance of glucose: measurement and meaning, Diabetologia, 28: 315-322, 1985.
- 5.- Polonovski, C. and Collin, J., Explorations Biologiques en Pédiatrie. Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1963, pp. 605-624.
- 6.- Hyvärinen, A. and Nikkilä, E.A., Specific determination of blood glucose with o-toluidine, Clin. Chim. Acta, 7: 140, 1962.
- 7.- Spiridonov, V.P. and Lopatkin, A.A., Tratamiento Matemático de Datos Físicoquímicos, Spanish ed., Mir, Moscow, 1973.
- 8.- Griner, P.F., Mayeski, R.J., Mushlin, A.I. and Greenland, P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Ann. Intern. Med., 94: 453-600, 1981.