

5. *Werner, S. C. et al.: Immunoglobulins and complemente in the connective tissue of Graves' disease thyroid. New Engl J Med 287: 421, 1972.*
6. *Fulthorpe, A. J. et al.: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin autoantibodies and its clinical applications. J Clin Pathol 14: 654, 1961.*
7. *Troter, W. Fl. et al.: Precipitating and complement fixing antibodies in Hashimoto disease. Proc R Soc Med 50: 961, 1957.*
8. *Kabat, E. A.; M. M. Mayer: Experimental immunochemistry. Springfield, Illinois, USA, Tomas Publisher. 1964. P. 186.*
9. *Smith, B. R.; R. Hall: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 2: 427, 1974.*
10. *Hardisty, C. A. et al.: The prediction of relapse after drug treatment of Graves' disease by assay of LATS-P. Clin Endocrinol 14: 509, 1981.*
11. *Roitt, I. M. et al.: The nature of the thyroid autoantibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis. Biochem 69: 248, 1958.*

Recibido: 26 de agosto de 1982.
Aprobado: 1 de octubre de 1982.

Dr. *Angel Urlarte*
Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo
Ciudad de La Habana.

Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino-dependiente

Por el Dr.:

ROBERTO GONZALEZ SUAREZ*

González Suárez, R.: *Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino-dependiente.* Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Se revisan los conceptos actuales sobre las alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo II) y en los pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, basados en los resultados de las investigaciones del grupo de trabajo sobre "Diabetes inicial" del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Estos pacientes se caracterizan por un síndrome metabólico que incluye disminución de la sensibilidad a la insulina por los tejidos periféricos, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada e hipertrigliceridemia; el grado variable en que ocurren estos trastornos en los diferentes sujetos, determina la gran heterogeneidad de este grupo de pacientes. Las relaciones mutuas entre estos trastornos metabólicos, sus posibles causas y su relación con la obesidad, constituye el principal tema de investigación en este campo.

Especialista en Bioquímica Clínica. Jefe del Laboratorio de Diabetes Mellitus. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Ciudad de La Habana.

INTRODUCCION

En los últimos años, se han logrado notables avances en el conocimiento de la diabetes mellitus, lo que ha permitido establecer una nueva clasificación y nuevos criterios diagnósticos para esta enfermedad,¹ la cual ha quedado definida, ahora, como un síndrome constituido, al menos, por dos situaciones distintas denominadas: *diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I)* y *diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo II)*, además de una nueva clase denominada: *tolerancia a la glucosa alterada (TGA)*, padecida por aquellos individuos que son ser aún clasificados como diabéticos, tienen una alta posibilidad de serlo y tienen, también, mayor riesgo que la población general de padecer lesiones macroangiopáticas (aterosclerosis) que acompañan a la diabetes mellitus.

Estos casos se caracterizan por tener la glicemia en ayunas menor de 140 mg/dl y durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral, la glicemia a la segunda hora se encuentra entre 140 y 200 mg/dl.

No queda duda que, independientemente de la validez de los nuevos criterios diagnósticos establecidos, la definición de la diabetes mellitus no insulino-dependiente y de la tolerancia a la glucosa alterada, como situaciones independientes, obliga a un replanteo de su fisiopatología y de sus mecanismos patogénicos, ya que el criterio de clasificación actual, basado en la necesidad o no del uso de insulina para asegurar la supervivencia a corto plazo del diabético, es evidentemente insuficiente para explicar el sustrato metabólico de ambos procesos y para delinear una estrategia preventiva y terapéutica racional.

A pesar de la inversión, en todo el mundo, de enormes recursos para la investigación sobre la diabetes mellitus, todavía no se conoce, a ciencia cierta, toda la magnitud del daño metabólico de la enfermedad, ni cómo se originan sus complicaciones. Sobre la diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I) existe mayor información; está claro que en esta afección existe un defecto primario de la secreción de insulina, lo que determina la existencia de niveles de insulina en plasma insuficiente para el control del metabolismo.² Existen, además, evidencias sobre el posible origen viral de este defecto de los islotes de Langerhans, en algunos pacientes,³ o del papel de reacciones inmunológicas inadecuadas como elemento patogénico de este tipo de diabetes, en otros.'

No sucede lo mismo con la diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo II). En esta situación existen una serie de problemas que actualmente están en discusión y que pretendemos comentar basándonos en los trabajos de nuestro grupo.

Trastornos de la secreción de insulina

El primer problema que se plantea es si en la diabetes mellitus no insulino-dependiente existe una disminución o aumento de la secreción de insulina.

Se plantea que los casos con trastornos moderados de la tolerancia a la glucosa, se caracterizan por hiperinsulinismo que progresa hacia la disminución de la secreción, a medida que se deteriora el metabolismo y se instala una hiperglicemia en ayunas.

Hemos estudiado un grupo de pacientes con tolerancia a la glucosa alterada y otro de pacientes con diabetes no insulino-dependiente con glicemia en ayunas menor de 160 mg/dl, y hemos encontrado que ambos grupos se caracterizan por una marcada heterogeneidad en la respuesta insulínica al estímulo de 75 gramos de glucosa administrada por vía oral. En nuestro trabajo hemos definido como respuesta insulínica normal la comprendida entre los 20 y 80 percentiles de un grupo de referencia de peso normal. Partiendo de dichos parámetros hemos encontrado que los patrones de alta respuesta son los más frecuentes entre los intolerantes y los diabéticos, mientras que la frecuencia de bajos respondedores entre dichos pacientes, no difiere de la del grupo control.

Es conocido que la obesidad se asocia a hiperinsulinismo, y que la mayoría de los diabéticos tipo II son obesos; por ello es posible pensar que el hiperinsulinismo de dichos pacientes sea debido a la obesidad. En 329 sujetos en los que estudiamos la secreción de insulina estimulada por glucosa, encontramos que al parear los casos por su grado de adiposidad, aquéllos con tolerancia a la glucosa alterada o diabetes mellitus (tipo II)', tienen una secreción de insulina igual o superior a los sujetos de tolerancia a la glucosa normal. Es de notar que en nuestros pacientes obesos, el deterioro de la tolerancia a la glucosa se asocia al aumento de la frecuencia de hiperinsulinémicos pero, al mismo tiempo, en dichos casos existe una disminución significativa de la secreción de insulina, 30 minutos después de la ingestión de 75 gramos de glucosa, y un incremento de los valores a la segunda y tercera hora, durante la prueba.⁶

Aquellos autores que sostienen que en todas las formas de la diabetes mellitus existe un trastorno de la capacidad de las células beta del páncreas para secretar insulina en respuesta a la glucosa, tratan de explicar el hiperinsulinismo de los casos no insulino-dependientes por medio de la llamada "respuesta demorada",⁷ según lo cual una deficiente respuesta insulínica inicial determina que la glucosa no sea incorporada a los tejidos y al quedar circulando, sobreestimula al páncreas, que responde con una secreción secundaria muy aumentada.

Sin embargo, nosotros hemos estudiado las características de la respuesta insulínica primaria usando el *test* de infusión de glucosa en individuos normales, obesos, intolerantes a la glucosa y diabéticos. En ningún caso hemos encontrado que una escasa

respuesta inicial, sea seguida por una hiperrrespuesta secundaria. En todos nuestros casos con hiperinsulinismo, tanto la respuesta inicial como la tardía están elevadas.'

También se ha planteado que la falla de la secreción sería secundaria a un período de hiperestimulación.⁵ Esta teoría del "islote fatigado" carece de suficiente evidencia experimental que la apoye, por lo que actualmente existe escepticismo sobre la misma.

En conclusión pensamos que, aunque en ambas situaciones predominan los patrones de secreción del tipo hiperinsulinámico, se pueden encontrar individuos con tolerancia a la glucosa alterada y diabéticos con alta, baja o normorrespuesta, y que nuestro problema actual es establecer cuál es la evolución y cuál es la terapéutica en cada caso.

En este momento, el debate se mantiene debido, entre otras causas, a que existe un escaso número de investigaciones clínicas sobre el tema, si se comparan con el gran número de investigaciones *in vitro* que existen acerca de los mecanismos de secreción de insulina, y se debe también a la ausencia de criterios aceptados universalmente acerca de la metodología para la exploración de la secreción de insulina en el humano y para la interpretación de sus resultados.

En un futuro próximo, con la estandarización de métodos y la utilización más amplia de modelos matemáticos de simulación de los diversos mecanismos de regulación involucrados en este fenómeno, podremos determinar en cada individuo, si los trastornos de la tolerancia a la glucosa son debidos a que la habilidad del páncreas para responder el estímulo de la glucosa está alterado, ya sea por defecto o por exceso, lo que nos permitirá establecer criterios diagnósticos y pronósticos basados en los valores de secreción de insulina.

Trastornos de la sensibilidad a la insulina

No hay dudas de que la coincidencia de altos valores de insulina con trastornos de la tolerancia a la glucosa plantea la existencia de resistencia a la acción de la insulina en estos casos. Esta evidencia indirecta y el estudio de la sensibilidad a la insulina en obesos y diabéticos, ha permitido establecer claramente que la resistencia a la insulina constituye un componente inseparable del síndrome diabético,⁹ y aquí surge el otro problema: ¿cuál es el papel de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes mellitus no insulino-dependiente? Es evidente que los defectos de la secreción de insulina, por exceso o por defecto, por sí solos, no pueden explicar todas las manifestaciones clínicas del síndrome diabético, pero la cuestión pendiente de aclaración es si la resistencia a la insulina constituye el fenómeno inicial del proceso.

La resistencia a la insulina es un fenómeno común en los diabéticos tipo II, sean obesos o no. En un grupo de diabéticos estudiados en nuestra institución, mediante el empleo de la prueba de supresión pancreática de Reaven,¹⁰ el 75% de los mismos presenta resistencia a la insulina.¹¹

Se dice que existe resistencia a la insulina, cuando una cantidad conocida de insulina produce un defecto biológico menor que el que se espera en individuos normales, y puede ser subdividida en tres formas.¹²

En la primera, la capacidad de respuesta de la célula está afectada, por lo que no es posible llegar a los valores máximos a pesar de incrementar la dosis de la hormona. En la segunda, la respuesta máxima no se afecta, pero la curva dosis-efecto está desplazada hacia la derecha, lo que significa que para un determinado efecto metabólico es necesario usar cantidades mayores de la hormona que en los sujetos normales, por lo que esta forma de resistencia se denomina insensibilidad a la insulina. En la tercera, sería una mezcla de las dos anteriores. Cada una de estas formas de insulinoresistencia depende del mecanismo que la origina. En la diabetes mellitus sin otra enfermedad asociada, las causas más frecuentes de resistencia a la insulina son debidas a defectos en el receptor o a defectos en el mecanismo metabólico intracelular, o sea, los pocos conocidos defectos *postreceptor*.

Los trastornos de la sensibilidad representan una alteración del mecanismo de reconocimiento de la hormona, por defectos de la hormona, del receptor o del medio extracelular, como en los escasos casos donde se han descrito, una insulina estructuralmente anormal,¹³ hiperproinsulinemia,¹⁴ o anticuerpos antirreceptor.¹⁵

Es conocido el papel del receptor a la insulina en el mecanismo de acción de dicha hormona.¹⁶ En estudios *in vitro* se ha podido comprobar que la presencia de altos niveles de insulina en el medio, determina la disminución del número de receptores en la célula, posiblemente por un mecanismo de internalización.¹⁷

En modelos animales de obesidad y de diabetes mellitus, se ha podido comprobar que el hiperinsulinismo se asocia a la disminución del número de receptores.¹⁸ Más recientemente, la posibilidad de evaluar las características de los receptores en el humano, mediante el uso de células sanguíneas, como monocitos y eritrocitos, ha permitido comprobar que el mismo fenómeno ocurre en el humano.^{16, 19, 20} Dicha disminución del número de receptores determina una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la hormona y condiciona un síndrome de resistencia a la insulina.²¹

Recientemente *Olefsky* ha descrito un grupo de obesos donde al trastorno de la sensibilidad se asocia una disminución de la capacidad máxima de respuesta a la insulina,²² por lo que al efecto en el receptor se asocia una alteración *post receptor*. Estos casos se caracterizan por ser más hiperinsulinémicos, más resistentes a la insulina, y son los que presentan una mayor disminución del número de receptores.

Reaven ha propuesto que la resistencia a la insulina pudiera ser el defecto primario de la diabetes tipo II, fenómeno que sería seguido por un hiperinsulinismo compensatorio, el cual a la larga llevaría al cansancio del islote y a la disminución de la secreción de insulina.

Esta hipótesis, como señalábamos anteriormente, no ha sido confirmada por estudios longitudinales, donde se evidencia la secuencia temporal de fenómenos propuestos por los autores. Por otra parte, numerosos estudios *in vitro* y en animales de experimentación, muestran que el aumento de los niveles de insulina induce una disminución del número de receptores, por lo que la evidencia acumulada hasta el presente permite pensar que la resistencia a la insulina es consecuencia del hiperinsulinismo, y no a la inversa.

Factores nutricionales en la obesidad y la diabetes mellitus

La relación entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo II, está bien establecida por estudios epidemiológicos, clínicos y básicos. Actualmente se trata de establecer cuáles son los factores nutricionales que influyen en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes mellitus.

En los últimos tiempos se ha desarrollado un gran número de investigaciones en torno al efecto del consumo de sacarosa sobre las alteraciones del metabolismo, y en especial sobre la obesidad, la diabetes y la aterosclerosis. Según algunos autores, la ingestión de sacarosa se asocia al origen de estos procesos.²³ Numerosas investigaciones han demostrado que estas afirmaciones carecen de fundamento,²⁴ pero aún se mantiene la cuestión de si los altos consumos de carbohidratos, no importa cuáles, o la ingestión de dietas ricas en calorías, en general, determinan el hiperinsulinismo.

En lo expuesto anteriormente se ha visto el papel central del hiperinsulinismo en el síndrome metabólico de la obesidad y de la diabetes, pero no se conoce el mecanismo que genera esta afección; una posibilidad a estudiar es que los excesos alimentarios determinen una sobreestimulación de las células beta por un mecanismo doble: 1) por mantener niveles de glicemia posprandial elevados y por un período prolongado, y 2) por estimulación de las hormonas intestinales que regulan la insulino-secreción."

Permanece sin aclararse, cómo se llega a la intolerancia a la glucosa a causa de la obesidad. Diversos esquemas se han planteado. El problema fundamental es si la obesidad produce hiperinsulinismo como en algunos esquemas o si el hiperinsulinismo produce obesidad como en otros.

En este problema, como en el que se han planteado anteriormente de si la resistencia a la insulina produce hiperinsulinismo o viceversa, resulta imposible en este momento, dadas las evidencias experimentales acumuladas, establecer cuál es el defecto inicial.

Nosotros partimos de la hipótesis de que el hiperinsulinismo es el fenómeno central que genera la resistencia de la hipertrigliceridemia. Según hemos comprobado,^{nº24} la hipertrigliceridemia no es un fenómeno asociado a la diabetes no insulino-dependiente, sino un defecto metabólico que forma parte inseparable del proceso y que puede constituir una de sus manifestaciones más precoces.

En estudios previos pudimos demostrar la correlación altamente significativa que existe entre el hiperinsulinismo, la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, por lo que consideramos que esta afección del metabolismo de los lípidos debe concedérsele mayor importancia, por su valor diagnóstico y por su papel en el desarrollo de las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus.²¹

Aplicaciones prácticas, diagnósticas y terapéuticas

Hemos visto que la multiplicidad de las alteraciones metabólicas de la diabetes mellitus es la causa de la manifiesta heterogeneidad de sus casos, ya que de la severidad y calidad del daño que presente cada individuo en la secreción de insulina o de la resistencia a la insulina, se derivarán el grado y las características de las alteraciones de la tolerancia a la glucosa que padecerá.

De aquí resulta que la práctica habitual de evaluar únicamente la glicemia o la tolerancia a una sobrecarga de glucosa, aunque es suficiente según los criterios actuales para el diagnóstico de la enfermedad,¹ es, a nuestro juicio, insuficiente para una completa caracterización metabólica del sujeto y para un diseño racional de una estrategia terapéutica individual, y su posible prevención; se hace necesario desarrollar métodos más sencillos que los actuales, para evaluar la secreción de insulina y la sensibilidad de los tejidos a la misma, como un instrumento asistencial al alcance de cada paciente.

El reconocimiento del papel de la resistencia a la Insulina en la fisiopatología de la diabetes mellitus, obliga a explotar la forma de corregir dicho defecto.

En los casos de obesos con tolerancia a la glucosa alterada, una dieta restrictiva o el incremento del ejercicio físico, tienen efectos bruscos sobre el hiperinsulinismo, la hipertrigliceridemia y la sensibilidad de la insulina, aún en ausencia de cambios notables en el peso corporal.²⁷

Actualmente nosotros estudiamos el efecto del contenido de los distintos componentes de la dieta sobre las alteraciones del metabolismo en los obesos y diabéticos. Existen evidencias de que, independientemente del contenido calórico, las dietas con bajo contenido de grasa o carbohidratos mejoran la sensibilidad a la insulina y producen un aumento de la capacidad de unión de esta hormona por los tejidos.²⁸

En la tarea de mejorar la sensibilidad a la insulina, en los diabéticos se abren nuevas perspectivas con el hallazgo de los efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas.²⁹ Se ha encontrado que estos compuestos ejercen sus efectos antidiabéticos a largo plazo, principalmente, mejorando la capacidad de respuesta de los tejidos a la insulina, de tal manera que el efecto de esta hormona resulta potencializado. Se piensa que este efecto es debido a una modificación de la membrana celular, que da lugar a un incremento en el número de receptores a la insulina, por un mecanismo todavía no establecido.³⁰

Actualmente se trata de establecer cuál es la parte de la molécula de las sulfonilureas capaz de ejercer este efecto periférico y aprovechar esta información para desarrollar nuevos compuestos.

Estos hechos, adicionados a los progresos obtenidos en los años recientes en el conocimiento de las alteraciones metabólicas del diabético, nos permiten ser optimistas y esperar en un futuro, próximos avances en la prevención, diagnóstico y terapéutica de la diabetes mellitus, que ayuden al diabético a lograr una vida mejor, a pesar de su enfermedad.

SUMMARY

González Suárez, R. *Disturbances of metabolism in insulin-independent diabetes mellitus*. Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Present concepts regarding disturbances of metabolism in insulin-independent diabetes mellitus (type II) and in patients with tolerance to altered glucose are reviewed based on results obtained from investigations carried out for a team work on "Initial diabetes" at the National Institute of Endocrinology and Metabolism. These patients are characterized by a metabolic syndrome that includes decreasing sensitiveness to insulin by peripheral tissues, hyperinsulinemia, tolerance to altered glucose and hypertriglyceridemia; great heterogeneity of this group of patients is determined by variable degree in which these disorders occur in different subjects. Mutual relations among these metabolic disorders, their possible causes and their relation to obesity, constitute, in this field, main object for investigation.

RÉSUMÉ

González Suárez, R. *Altérations du métabolisme dans le diabetes mellitus non insulino-dépendant*. Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Une revue est faite des concepts actuels à propos des altérations du métabolisme dans le diabetes mellitus non insulino-dépendant (type II) et chez les patients ayant une tolérance au glucose altérée, sur la base des résultats des recherches du groupe de travail sur "Diabète initial" de l'institut National d'Endocrinologie et Métabolisme. Ces patients se caractérisent par la présence d'un syndrome métabolique qui inclut une diminution de la sensibilité par les tissus périphériques, une hyperinsulinémie, une tolérance au glucose altérée et une hypertrigycéridémie; le degré variable de la présentation de ces troubles chez les différents sujets, détermine la grande hétérogénéité de ce groupe de patients. Les rapports mutuels entre ces troubles métaboliques, leurs possibles causes et leur rapport avec l'obésité, constitue le sujet principal de recherche dans ce domaine.

BIBLIOGRAFIA

1. Who Expert Committee on diabetes mellitus. Second report. Who technical report series No. 646. Geneve, 1980.
2. *Mateo de Acosta, O.*: Fisiopatología de la diabetes mellitus, en diabetes mellitus. La Habana, Instituto del Libro, 1971. Pp. 17.
3. *Craighead, J. E.*: The role of viruses in the pathogenesis of pancreatic disease and diabetes mellitus. Prog Med Virol 19: 161-214, 1975.
4. *Dobersen, M. J., A. M. Bell; A. B. Jenson; A. L. Nortkins; F. Ginsberg-Fellner*: Detection of antibodies to islet cells and insulin with paraffin embedded pancreas as antigen. Lancet 2: 1078, 1979.

5. *Reaver, G. M.*: Insulin-independent diabetes mellitus: metabolic characteristics. *Metabolism* 29: 445-454, 1980.
6. *Rodríguez, B.; A. Claro; R. González*: Estudio de las alteraciones de la tolerancia a la glucosa y de la secreción de insulina en la obesidad. I Congreso Nacional de Endocrinología. Resúmenes pág. 45, La Habana, 1981.
7. *Cerasi, E.; R. Luft*: The pathogenesis of diabetes mellitus. A proposed concept. En: Pathogenesis of diabetes mellitus. Editado por Cesari E. y Luft E. Willey Interscience D'vision, New York, 1979. P. 17.
8. *Claro, A.; R. González; A. Márquez*: Prueba de infusión continua de glucosa en obesos, diabéticos no insulino-dependientes y diabéticos en fase de remisión. *Rev Cub Med.* Aceptado para publicación.
9. *Olefsky, J. M.*: Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 30: 148-162, 1981.
10. *Shen, S.W.G. M. Reaven; J. W. Farquhar*: **Comparision of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal subjects with latent diabetes.** *J Clin Invest* 49: 2151- 2160, 1970.
11. *González, R.; O. L. Romero*: **Evaluación de las alteraciones de la sensibilidad a la insulina en la diabetes mellitus.** *Rev Cub Biomed.* Aceptado para publicación.
12. *Kahn, C. R.*: **Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction.** *Metabolism* 27: suppl. 2, 1893-1902, 1978.
13. *Olefsky, J. M.; M. Saekow; H. Tager; A. H. Rubinstein*: **Characterization of a mutant human insulin species.** *J Biol Chem* 255: 6098-6105, 1980.
14. *Gabbsy, K. H.; K. De Luco; J. N. Fisher; M. E. Mako; A. H. Rubinstein*: **Familial hyperproinsulinemia: An autosomal dominant defect.** *N Engl J Med* 294: 911-915, 1976.
15. *Flier J. S.; C. R. Kahn; D. ES. Jarrett; J. Roth*: **Characterization of antibodies to the insulin receptor as cause of insulin resistant diabetes in man.** *J Clin Invest* 58: 1442- 1449, 1976.
16. *Kahn, C. R.*: **Role of insulin receptors in insulin-resistant states.** *Metabolism* 29: 455- 466, 1980.
17. *Baldwin, D.; M. Prince; S. Marshall; J. M. Olefsky*: **Regulation of insulin receptors: evidence for involvement of an internalization-lysosomal pathway.** *Proc Natl Acad Sci* 77: 5975-5978, USA 1980.
18. *Olefsky, J. M.*: **The effects of spontaneous obesity on insulin binding, glucose transport and glucose oxidation of isolated rat adipocytes.** *J Clin Invest* 57: 842-846, 1976.
19. *Robinson, T. J.; J. A. Arches; K. K. Gambir; V. W. Hollis; Li Cartes, C. Brand ley*: **Erythrocytes: A new cell type for the evaluation of insulin receptor defects in diabetic humans.** *Science* 205: 200-202, 1979.
20. *González, E.; M. E. Medina*: **Caracterización de los receptores a la insulina en eritrocitos humanos.** Congreso Nacional de Endocrinología, URSS. Resúmenes. 1981.
21. *Olefsky, J. M.*: **The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes.** *Diabetes* 25: 1154-1162, 1976.
22. *Kolterman, O. G.; J. Insel; M. Saekow; J. M. Olefsky*: **Mechanisms of insulin resistance in human obesity, evidence for receptor and post-receptor defects.** *J Clin Invest* 65: 1273-1284, 1980.
23. *Grande, F.*: **Sugars in cardiovascular disease.** En: *Sugars in nutrition.* Sipple, H. L. y Me. Nutt, K. W. Eds., New Yorw, Academic Press, 1974. Pp. 401-437.
24. *Nuttall, F. O.; M. C. Garmon*: **Sucrose and disease.** *Diabetes Care* 4: 305-310, 1981.
25. *Reaven, G. M.*: **Effects of differences in amount and kind of dietary carbohydrate on plasma glucose and insulin responses in man.** *Am J Clin Nutr* 32: 2568-2578, 1979.
26. *Romero, O. L.; R. González*: **Relación entre la hipertrigliceridemia y las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en la diabetes mellitus.** *Rev Cub Med.* Aceptado para publicación.

27. Haden, D. ft.; D. A. Montgomery; ft. J. Skelly: **Maturity onset diabetes mellitus: Response to intensive dietary management.** *Brit Med J* 2: 276-278, 1975.
28. Beck Nielsen, H.; O. Pedersen; N. S. Sorensen: **Effects of dietary changes on cellular insulin binding and in vivo insulin sensitivity.** *Metabolism* 29: 482-487, 1980.
29. Madsen. J.: **Extrapropancreatic and intrapancreatic action of antidiabetic sulfonylureas. A review.** *Acta Med Scand (Suppl)*. 476: 109-122, 1967.
30. Feinglos, M. N.; H. E. Lebovits: **Sulfonylurea treatment of insulin independent diabetes mellitus.** *Metabolism* 29: 488-494, 1980.

Recibido: 5 de octubre de 1982.

Aprobado: 12 de noviembre de 1982.

Dr. **Roberto González Suárez** Hospital
Fajardo. INEM Zapata y D. Vedado
Ciudad de La Habana.

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Valores normales para la técnica de reducción intracelular del azul de nitrotetrazolio (NBT) en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos humanos

Por:

Lic. R. A. RIVERO JIMENEZ*, Téc. L. E. PALMA SALGADO* y Dr. J. M. BALLESTER SANTOVENIA***

Rivero Jiménez R. A. *Valores normales para la técnica de reducción intracelular del azul de nitrotetrazolio (NBT) en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos humanos.* *Rev Cub Med* 22: 1, 1983. /

Es bien conocido el papel del leucocito polimorfonuclear neutrofilo en el fenómeno de la fagocitosis y la posterior digestión intracelular del material fagocitado al luchar contra las partículas infestantes que podrían causar enfermedades. El azul de nitrotetrazolio (NBT) es una sustancia redox que se utiliza como marcador intracelular para detectar actividad metabólica en estas células. Los valores de reducción del NBT obtenidos en neutrófilos de 71 individuos sanos, dan como media aritmética el 8,4% de células for-

* Licenciado en Microbiología. Master en Inmunología. Departamento de Inmunología.

**Técnica en Microbiología. Departamento de Inmunología.

*** Especialista de I grado en Hematología. Investigador Titular. Jefe del Departamento de Inmunología.