

Valores séricos de insulina y amilina en una muestra de ancianos mexicanos no diabéticos.

serum insulin and amylin values in a sample of non-diabetic Mexican elderly.

García Salcedo J.J.¹, Morán Figueroa S.², Cumpián Barrientos A.T.², Uscanga Rodríguez O.¹, Vargas Giacomán J.J.³, Hernández Vallejo C.L.¹, Betancourt Martínez N.D.³, Javier Moran Martínez J.^{2,3}.

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón. Av Morelos 900-Oriente, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coahuila, México.

²Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Laguna, Industrial Durango 5001, Emiliano Zapata, 35017 Gómez Palacio, Dgo.

³Departamento de Biología Celular y Ultraestructura, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón. Av Morelos 900-Oriente, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coahuila, México..

*Autor de correspondencia: Dr. Javier Morán Martínez
Correo: javiermoranmartinez@uadec.edu.mx

RESUMEN

La Amilina soluble ha tomado importancia en la funcionalidad de la Insulina tanto por la cosecreción de ellas a los mismos estímulos a partir de las células β , como por la facilitación de la amilina para las funciones de la insulina, que van desde el retraso en la absorción de nutrientes a través del intestino hasta la sensibilización de los receptores de insulina en los tejidos. **Objetivo:** Fue de nuestro interés el determinar cuáles son los niveles de Insulina y Amilina en ancianos no diabéticos en ayuno y cuál sería el comportamiento de ellas tras la administración de glucosa.

Materiales y métodos: Se estudiaron 88 pacientes, 62 mujeres y 26 hombres con rangos de edad de mayores de 60 años sin padecimiento de DM2. Siendo agrupados en variables sociodemográficas. Se tomaron dos muestras sanguíneas una en ayuno y posteriormente otra tras una carga de glucosa de 75 gr.

Resultados: los valores de insulina en ayunas fueron de $3.57 \pm 3.53 \mu\text{UI/ml}$, los de Amilina fueron de $15.46 \pm 13.64 \text{ pM/l}$. Y posterior a carga de glucosa los valores de Insulina fueron de $11.32 \pm 6.66 \mu\text{UI/ml}$ y para Amilina fueron de $7.48 \pm 3.4 \text{ pM/l}$. Se encontró disociación en los valores de ambas hormonas. Una explicación sería que la amilina en ellos se encuentra en forma fibrilar en el páncreas o bien que el incremento de la insulina aumento la captación de amilina por los tejidos.

Conclusión: La secreción tanto basal como posterior a la carga de glucosa de insulina fue menor en los ancianos estudiados la muestra estudiada que lo valores reportados en poblaciones no ancianas, sin embargo, si existe respuesta a la carga de glucosa, aunque ella estuvo disminuida. En pacientes con hipertensión la liberación de insulina fue mayor que en los no hipertensos, tal vez como respuesta a la existencia de resistencia a la insulina. En los pacientes con IMC baja la respuesta de liberación de insulina a la glucosa fue mayor que en los de IMC normal, por una posible mayor respuesta pancreática a la carga a la glucosa.

Palabras clave: Insulina, amilina, personas mayores, disociación, DM2.

ABSTRACT

The soluble amylin has gained importance in the functionality of insulin by cosecretion of both enzymes in response to the same stimuli from β -cells and the facilitation of amylin's functions for insulin. Raging from the delaying of nutrients absorption through the intestine, to sensibilization of insulin receptors in tissues. Hence, the serum levels of both enzymes is significant. **Objective:** Our interest was to determine which are the levels of insulin and amylin in non-diabetic elderly individuals and their behavior following a glucose loading.

Materials and methods: There were 88 studied patients in range from 60 to 101 years old, 62 females and 26 males over 60 years without DM2 diagnosis. Blood samples were taken during fasting and 2 hours after drinking 75 grs of glucose.

Results: Fasting insulin values were $11.32 \pm 6.66 \mu\text{UI/ml}$, meanwhile for fasting Amylin there were de $7.48 \pm 3.4 \text{ pM/l}$. The finding was a dissociation in the blood values of both hormones. Insulin levels increased in response to glucose loading, confirming β -cell response. However, post-loading amylin levels were lower. This possibly due to fibrillar Amylin presence in the pancreas or increased uptake of amylin by tissue with the elevation of insulin.

Conclusions: Both basal and post-glucose loading of insulin was lower in elderly subjects compared to the reported values in non-elderly populations, nonetheless there was still response to glucose loading, albeit diminished. In hypertensive patients the insulin liberation was higher than in non-hypertensive individuals, potentially to the response to the existent insulin resistance. In patients with low BMI, the insulin response to glucose was higher than in those with normal BMI possibly due to possibly increased pancreatic response to glucose loading.

Key words: insulin, amylin, elderly people, dissociation, DM2.

INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), es una enfermedad en la que se encuentran concentraciones elevadas de glucosa en sangre, así como disfunción, resistencia y alteración de los niveles séricos de insulina. Adicionalmente es conocido el control que la amilina junto con la insulina ejerce sobre la actividad del ciclo básico del metabolismo de la glucosa (Young et al., 1991) y por ende en el desarrollo de la Diabetes (Lorenzo et al., 1994). Esta proteína es producida en diversos tejidos (Leighton et al., 1988; Kaki et al., 2002; Alam et al., 1993), pero de manera muy importante en las células β pancreáticas, compartiendo con la insulina su formación y almacenamiento (Young et al., 1991), siendo liberada por los mismos estímulos que liberan a la insulina (Kanatsuka et al., 1989; Jamal et al., 1993). La amilina funciona adecuadamente en forma soluble, potenciando la acción de la insulina (Young et al., 1991), pero en forma fibrilar, interfiere no solo con el metabolismo de la insulina (Wei et al., 2008) sino con el funcionamiento global de las células β , favoreciendo incluso el desarrollo de apoptosis (Jamson et al., 1999).

Aunque es común que los niveles séricos de insulina sean tomados como referencia en los protocolos de investigación relacionados con DM2, ni los valores de insulina ni los de amilina son utilizados de rutina en el manejo y control de los pacientes con esta enfermedad.

Los niveles de insulina y amilina varían de acuerdo a la técnica usada al momento de la determinación y con la edad (Chia Et al., 2018). Por tal razón, resulta importante para un adecuado diagnóstico y tratamiento de la DM2 en los pacientes geriátricos, analizar los niveles de estas proteínas, ya que estudios previos han demostrado modificaciones en el metabolismo de ambas proteínas en este grupo poblacional (Chia Et al., 2018), aunque para ello es necesario contar previamente con valores normales de referencia.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este estudio fue establecer los valores de insulina y amilina en ancianos no diabéticos, en condiciones basales y con una carga de glucosa de 75 gr.

MATERIALES Y MÉTODOS.

En este estudio experimental se incluyeron 88 pacientes geriátricos, 62 mujeres y 26 hombres con rangos de edad de mayores de 60 años y sin padecimiento de DM2. Captados en la consulta externa de Geriátria del Hospital General Francisco Galindo Chávez del ISSSTE de Torreón, Coahuila. A todos se les informó del estudio y se solicitó que firmaran una carta de consentimiento informado., sSe les realizó historia clínica y se les pidió la donación voluntaria de 5 ml de sangre para la realización de los estudios de laboratorio. La muestra fue tomada en ayuno y 180 minutos posteriores a la ingesta de una carga de 75 gr de glucosa. La

muestra fue anonimizada. El protocolo fue aprobado por el comité de Ética del Hospital. Con aprobación del comité de bioética del Hospital General Francisco Galindo Chávez.

Las muestras se centrifugaron y almacenaron a -20°C hasta su procesamiento. La determinación de insulina se efectuó con kits (ACTIVE® Insulin ELISA Kit), en un lector de ELISA modelo A1 (Diagnostic System Laboratory Webster Texas USA, 2007). La determinación de amilina se realizó de acuerdo con las condiciones referidas por Tijssen y Cristopoulos (Van et al., 1994; Bronsky et al., 2002). Las mediciones hechas fueron clasificadas tomando como variables edad, género, presencia o no de hipertensión arterial como comorbilidad e IMC.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 88 pacientes, siendo la mayoría mujeres (70%) con un rango de edad desde los 60 a los 101 años. Siendo la hipertensión arterial la comorbilidad más frecuente (34%) encontrada en esta muestra.

El valor insulina sérica en ayunas fue de $3.57 \pm 3.53 \mu\text{UI/ml}$, con rango de 0.2 a $19 \mu\text{UI/ml}$ y posterior a la carga de glucosa fue de 11.32 ± 6.66 y rango de 1.5 a $35 \mu\text{UI/ml}$. Los niveles de Amilina en ayunas fueron de 15.46 ± 13.64 y rango de 0.6 a 83.0 pM/l , mientras que después de la carga de glucosa fueron de 7.48 ± 3.4 y rango de 0.7 a 18.6 pM/l . Independientemente de las variables analizadas, de manera constante se observa un incremento de insulina de 3:1 y una disminución de amilina de 1:2 después de la carga de glucosa en relación con los valores basales, ambos significativos ($p < 0.0001$) También de manera sistemática se encontró una gran dispersión de valores, lo que se ve reflejado en las desviaciones estándar (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de insulina y amilina en ancianos por edad y género, en ayuno y después de una poscarga de glucosa.

| | 60 a 79 años N= 43 | | 80 y más años N= 45 | | Mujeres N= 62 | | Hombres N= 26 | | Total N= 88 | |
|--------------------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|----------------|-------|
| | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE |
| IA ($\mu\text{UI/ml}$) | 3.99 | 4.05 | 3.16 | 2.95 | 3.29 | 2.98 | 4.22 | 4.63 | 3.57 | 3.53 |
| ID ($\mu\text{UI/ml}$) | 9.23 | 5.84 | 13.3 | 6.84 | 11.59 | 6.64 | 10.65 | 6.77 | 11.32 | 6.66 |
| AA (pMol/l) | 14.1 | 11.86 | 16.66 | 15.18 | 15.37 | 14.89 | 14.77 | 10.92 | 15.46 | 13.64 |
| AD (pMol/l) | 7.35 | 3.12 | 7.6 | 3.67 | 7.57 | 3.53 | 7.28 | 3.11 | 7.48 | 3.4 |

* IA= Valores de insulina en ayuno; ID= Valores de insulina 180 minutos después de la poscarga de glucosa; AA= Valores de amilina en ayuno; AD= Valores de amilina 180 minutos después de la poscarga de glucosa; DE= Desviación Estándar

Cuando se compararon las concentraciones de Insulina y Amilina antes y después de la carga de glucosa por género, no se observaron diferencias significativas, pero cuando estas fueron analizadas entre grupos de edad, se registró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) (TABLA 1). Tampoco se observaron diferencias significativas cuando se compararon los valores de los pacientes que padecen hipertensión con los de ausencia de esta comorbilidad. (TABLA 2).

El promedio del Índice de Masa Corporal (IMC) de la población estudiada fue mayor al del rango considerado normal, que ha sido establecido en $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ para la población general. En pacientes geriátricos se suele

ampliar el rango a una IMC normal entre 23-28 kg/m² (Valoración geriátrica integral en unidades de atención médica. CENETEC. 2018). El 5% de los sujetos evaluados presentaron bajo peso, el 38% normal, 42% con sobrepeso y el 15% con obesidad.

Tabla 2. Valores de insulina y amilina en ancianos en ayuno y después de una poscarga de glucosa en relación con hipertensión arterial.

| | No hipertensos N=58 | | Hipertensos N=30 | |
|-------------------|------------------------|-------|---------------------|-------|
| | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE |
| IA (μ UI/ml) | 3.68 | 3.75 | 3.34 | 3.13 |
| ID (μ UI/ml) | 10.47 | 6.91 | 12.95 | 5.91 |
| AA (pmol/l) | 14.48 | 12.59 | 17.33 | 15.52 |
| AD (pmol/l) | 7.4 | 3.32 | 7.63 | 3.59 |

* IA= Valores de insulina en ayuno; ID= Valores de insulina 180 minutos después de la poscarga de glucosa; AA= Valores de amilina en ayuno; AD= Valores de amilina 180 minutos después de la poscarga de glucosa. DE= Desviación Estándar.

También se observa un incremento significativo ($p < 0.05$) en las concentraciones de insulina antes y después de la carga de glucosa en los sujetos con IMC bajo en comparación con los de IMC normal, los de sobrepeso y los obesos. Sin embargo, dicha diferencia puede ser casual, debido a que el número de sujetos con bajo peso es la minoría. (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de insulina y amilina en ancianos en ayuno y después de una poscarga de glucosa, en relación con el índice de masa corporal.

| | ÍNDICE DE MASA CORPORAL | | | | | | | |
|-------------------|-------------------------|-------|--------------|-------|--------------|------|-----------|-------|
| | < 20 N=5 | | 20 - 25 N=24 | | 26 - 30 N=36 | | 31 > N=21 | |
| | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE | \bar{x} | DE |
| IA (μ UI/ml) | 1.74 | 0.95 | 3.15 | 3.59 | 3.18 | 2.48 | 5.18 | 4.89 |
| ID (μ UI/ml) | 17.64 | 6.73 | 11.4 | 6.03 | 11.13 | 2.45 | 11.47 | 6.25 |
| AA (pmol/l) | 15.84 | 13.64 | 16.79 | 10.34 | 14.91 | 7.45 | 14.84 | 16.28 |
| AD (pmol/l) | 7.38 | 3.37 | 7.54 | 3.77 | 7.55 | 3.27 | 7.3 | 3.39 |

* IA= Valores de insulina en ayuno; ID= Valores de insulina 180 minutos después de la poscarga de glucosa; AA= Valores de amilina en ayuno; AD= Valores de amilina 180 minutos después de la poscarga de glucosa. DE= Desviación Estándar

Para las variables presencia o ausencia de: ejercicio, tabaquismo, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus no se encontraron diferencias significativas.

DISCUSIÓN.

Los valores de Insulina en ayunas fueron de $x = 3.57 \pm 3.53 \mu$ UI/ml y después de carga de glucosa $x = 11.32 \pm 6.6$. Al analizar estudios previos refieren: Larsson (1995), que al determinar insulina en ayunas en 11 sujetos sanos de 58 años los valores de insulina fueron de 10.3 μ UI/ml. Dechenes (1998) al determinar los valores de insulina en 10 ancianos encontró 10.5 μ UI/ml y 8.2 μ UI/ml para 9 jóvenes. Cynthia (2001) al estudiar 45 sujetos sanos de 47 a 74 años 21 con tolerancia normal a la glucosa y 24 con intolerancia a ella, encontró valores de insulina 9.75 μ UI/ml para el primer grupo y de 15.8 μ UI/ml para el segundo grupo. Negar (2002) Al determinar los niveles de insulina en 30 sujetos con familiares con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 y 24 sujetos sin esos antecedentes encontró valores de insulina en ayunas de $11.3 \pm 0.1 \mu$ UI/ml para el primer grupo y de $9.5 \pm 1 \mu$ UI/ml. Rita Basu (2003), al estudiar 67 ancianos (con promedio de edad de 70 años) y 21 jóvenes (con promedio de edad de 23.7 años), encontró valores de insulina en ayunas de

$3.98 \pm 0.26 \mu$ UI/ml para jóvenes y de $4.6 \pm 0.3 \mu$ UI/ml para ancianos y posterior a la carga de glucosa $59 \pm 9.8 \mu$ UI/ml para jóvenes y de $26.0 \pm 4.3 \mu$ UI/ml para ancianos. Muller (1996), estudió 472 hombres y 299 mujeres con rango de edad de 20 a 96 años y encontró valores de insulina basal de 8.1 μ UI/ml en hombres y de 7.6 μ UI/ml en mujeres y postprandial de 47 μ UI/ml en hombres y de 42.8 μ UI/ml en mujeres. Al realizar los ajustes por edad refiere haber encontrado valores postprandiales de insulina de 53.8 μ UI/ml de 20 a 39 años, de 44.5 μ UI/ml de 40 a 59 años, de 42.16 μ UI/ml en sujetos de 60 a 79 años y de 38 μ UI/ml en los de 80 a 96 años (Larsson & Ahren, 1995; Dechenes et al., 1998; Ferrara & Goldberg, 2001; Negar et al., 2002; Basu et al., 2003; Muller et al., 1996). Al comparar los valores de insulina en ayunas (de 3.57 μ UI/ml) en nuestra población los encontramos por abajo con respecto a la de los autores mencionados donde los valores van de 9.5 a 10.5 μ UI/ml y solo se acerca a los referidos por Basú de 4.6 μ UI/ml. Igualmente los valores de insulina post carga de glucosa referidos por Dechenes de 15.8 μ UI/ml o Basú de 26 μ UI/ml son superiores a los obtenidos por nosotros de 11.32 μ UI/ml y aún por debajo de los referidos por Muller para la población de más edad de 38 μ UI/ml (de 80 a 96 años). Coincide por lo tanto en cuanto a que en los ancianos los niveles de insulina son menores a los referidos para los jóvenes y el mismo fenómeno sucede en la liberación en cuanto si existe respuesta a la carga de glucosa, pero la cantidad liberada es menor.

En la búsqueda de la explicación de porqué existe disminución en la liberación de insulina en las células β de los organismos envejecidos se han realizado experimentos en ratas, monos, cultivos celulares y determinación de insulina en humanos y se ha encontrado falla diversas alteraciones desde los GLUT 2 hasta el incremento de la Apoptosis de las células β . En seguida se enuncian los hallazgos más significativos.

A nivel de membrana celular, se ha encontrado que las altas concentraciones frecuentes y persistentes de glucosa producen una desensibilización de los GLUT 2, su internalización y luego su degradación intracitoplásmica (Ohtsubo et al., 2005; Hou et al., 2009). Además, se ha descrito que aún sin la sobreestimulación de glucosa la densidad de receptores GLUT 2 está disminuida en organismos envejecidos, al menos en ratas y monos (Ihm et al., 2007; Kramer et al., 2009). Si esto último se conjuga con el resultado de desensibilización por glucosa, se espera encontrar reducción en la liberación de la insulina en ancianos expuestos a concentraciones altas de glucosa.

Aun cuando la glucosa llegara a penetrar se ha descrito alteraciones en su metabolismo de la misma como: disminución de la glucooxidación, con incremento del ciclo de Randle, con incremento en la lipooxidación (Bonadonna et al., 1994). Falla de la actividad de la Glicerofosfato Deshidrogenasa (GPDH) mitocondrial con incremento del NADH citosólico y disminución de la glicólisis (Ahzar et al., 1983). Se ha descrito además que, aun habiendo metabolismo adecuado de glucosa, puede haber falla en el eflujo de K y

con ello disminución de la movilización de calcio, lo que disminuye la exocitosis de insulina (Ammon et al., 1987).

Se ha descrito además que las altas concentraciones persistentes de glucosa favorecen la muerte celular de las células β y que ello parece deberse a la inducción de las Caspasas 8 y 3 (Maedler et al., 2001; Maedler et al., 2006), Apoptosis a la que puede contribuir la presencia de amilina fibrilar en las células β (Westermarck et al., 2011).

En el subgrupo de ancianos hipertensos los valores de insulina después de la carga de glucosa en nuestros ancianos con una media de 12.95 μ UI/ml, mientras que en los no hipertensos fue de 10.47 μ UI/ml. Los datos previos en cuanto a insulina e hipertensión son que, en los pacientes hipertensos los valores de insulina son más elevados que en los sujetos normales. (Jiang et al., 1999) realizó un estudio en 140 Afroamericanos y 237 Blancos y realizó seguimiento de 7 años. Encontró que en los que tuvieron hipertensión los niveles de insulina fueron de 17.8 μ UI/ml mayores de sus valores basales. En otro estudio (Mgonda et al., 2012), realizó un estudio en 15 sujetos con hipertensión y 15 sin ella, describiendo valores de insulina en ayunas de 5.2 μ UI/ml en los sujetos normales y de 11.1 μ UI/ml en los hipertensos. Comparando esos resultados encontramos concordancia entre la elevación de insulina en los pacientes hipertensos y elevación de valores de la insulina en nuestros pacientes y los estudios referidos. La Hipertensión arterial se ha asociado al hiperinsulinismo y/o resistencia a la insulina y los dos factores se han encontrado correlacionados, de tal forma que puede presentarse primero hiperinsulinismo y luego hipertensión o bien haber hipertensión y posteriormente resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. La explicación para el hiperinsulinismo y la aparición de hipertensión es que la Insulina es capaz de propiciar varios eventos como: tener efecto antinaturético, elevar los niveles de catecolaminas, favorece el medio intracelular rico en Calcio y estimula la bioactividad del Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) lo que produce hipertrofia muscular lisa vascular (Licea et al., 1995). Además, la insulina favorece la liberación de Endotelina 1 (E 1) e incrementa la sensibilidad de los receptores a ella (Sarafidis & Bakris, 2006). En cuanto a la explicación de la Hipertensión que produce resistencia a la insulina (Sowers, 2004), enuncia que existen datos que apoyan que la Angiotensina II actúa a través de receptores ANG 1, que inhiben la acción de la insulina en vasos sanguíneos y músculo esquelético, al interferir con la señal de la insulina por menor actividad de la fosfatidilinositol 3 kinasa y proteína kinasa, a través de la estimulación de Rho y estrés oxidativo, lo que resulta también en menor producción de NO y con ello mayor elevación de presión arterial.

Por otra parte, la liberación de insulina incrementada en los pacientes con IMC baja en comparación con los de IMC normal la podemos explicar por existir en ese tipo de población mayor capacidad reactiva del páncreas al estímulo con glucosa, de hecho, en comparación con el resto de los ancianos, el comportamiento de esos sujetos es normal.

Con respecto a la Amilina los valores séricos referidos para ella son diversos de ellos se enuncian algunos. (Mitsukawa et

al., 1990) realizó determinación de amilina en ayunas en plasma de 20 ancianos y 22 jóvenes refiriendo valores de 5.3 ± 0.4 pmol/l y 5.0 ± 0.3 pmol/l respectivamente y a los 120 minutos de carga de glucosa los valores de amilina fueron de 16.4 ± 2.3 pmol/l y de 14.1 ± 1.5 pmol/l en viejos y jóvenes respectivamente, habiendo incremento en los niveles de amilina postcarga de glucosa, pero no diferencia entre lo encontrado en ancianos y jóvenes. (Larsson & Ahren, 1995), determinó amilina antes y después de carga de glucosa, en 11 sujetos con promedio de edad de 57 años obteniendo amilina sérica en ayunas de 5.9 ± 0.8 pmol/l y posterior a la carga de glucosa, 10.4 ± 2.8 pmol/l. (Ahrén & Gutniak, 1997) realizó un estudio en 7 sujetos sanos y 9 con diabetes Mellitus tipo 2, y reporta niveles de amilina en ayunas de 4.1 ± 0.3 pmol/l en los controles y de 9.8 ± 0.9 pmol/l. (Negar et al., 2002) al estudiar 30 sujetos con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus tipo 2 y 24 sujetos sin esos antecedentes reporta valores de amilina en ayunas de 5.5 ± 0.6 pmol/l en los sujetos problema y 4.7 ± 0.7 pmol/l en los controles.

Los niveles de amilina obtenidos en nuestros ancianos fueron de 15.46 ± 13.64 pmol/l, y posterior a la carga de glucosa fueron de 7.48 ± 3.4 pmol/l. El comportamiento de niveles de amilina en nuestra población de ancianos se asemeja a la población de diabéticos estudiados por Ahrén, tal vez porque el requerimiento basal de amilina e insulina en este grupo de población sea mayor que en los no ancianos y por lo tanto los valores basales se asemejen más a diabéticos que a jóvenes no diabéticos

CONCLUSIONES.

La determinación de Insulina antes y después de la carga de glucosa mostró que, aunque disminuida si hubo respuesta del páncreas de los ancianos al estímulo de glucosa, pero al determinar Amilina la respuesta a la carga fue con disminución de ella. Sabiendo que ellas se cosecretan por los mismos estímulos, no se observó ese efecto esperado. Los resultados encontrados por nosotros en cuanto a la insulina, son consistentes a los referidos por otros autores al administrar la carga de glucosa tanto en sujetos normales como en diabéticos existe un incremento importante de insulina liberada. Por otro lado, la cantidad de amilina liberada es pequeña y no sigue el mismo radio (o proporción de liberación insulina /amilina) y éste es muy amplio. Esto hace discordancia con lo encontrado por otros autores. La posible explicación es que existe diferente cinética para ambas y aunque se cosecretan no se liberan en forma coordinada (Mgoda et al., 1998; Licea et al., 1995; Sarafidis & Bakris, 2006; Sowers, 2004) y ello parece deberse a que mientras que la amilina se libera en forma predominantemente constitutiva la insulina no, ya que la liberación de insulina aunque también es constitutiva y en pulsos, su principal forma de liberación es a través de estímulos donde se destaca la glucosa y secundariamente, aminoácidos (como arginina, o ácidos grasos de cadena corta etc.) (Mitukawa et al., 1992). Proponemos que en los ancianos la disociación con respecto a la liberación de insulina y amilina se explica con dos posibles causas. La

primera es que la amilina ya se encuentra en forma fibrilar en este segmento de la población por lo que, aunque se libere la liberación de insulina no es de una liberación proporcional de amilina. Otra explicación para la disminución puede ser a que con la carga de glucosa y la liberación de insulina, la amilina sérica soluble disminuye su vida media plasmática ya fuere por un incremento de su metabolismo y/o captación por los tejidos, predominantemente hepático

BIBLIOGRAFÍA

- Ahren B., Gutniak M. No correlation between insulin and islet amyloid polypeptide 1 in type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 1997; 137(6): 643-649.
- Ammon H.P.T., Fahmy A. and Mark M. The effect of glucose on insulin release and ion movements in isolated pancreatic islets of rats in old age. *J. Of Physiol.* 1987; 384: 347- 354.
- Basu Rita, Breda Elena, Oberg Ann L., Powell Claudia C., Dalla Man Chiara, Basu Ananda, Vittore Janet L., Klee George G., Arora Puneet, Jensen Michael D., Toffolo Gianna, Cobelli Claudio and Rizza Robert A. Mechanism of the age associated deterioration in glucose tolerance contribution of alterations in insulin secretion, action and clearance. *Diabetes* 2003; 52: 1738- 1748.
- Bonadonna R.C., Groop L.C., Simonson D.C. and DeFronzo R.A. Free fatty acid and glucose Metabolism in human ageing: evidence for operation of Randle cycle. *Am. J. of Physiol.* 1994; 266(3): 501-509
- Bronsky J., Chada M., Kotosaka K., Prusa R. Amylin its Physiological role in humans. *Cesk Fysiol.* 2002; 51(4): 176-80.
- Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res.* 2018;123(7):886-904. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806
- Dechenes Cynthia J., C. Bruce Verchere, Sofianos Andrikopoulos and Steven E. Khan. Human aging is associated with parallel reduction in insulin and amylin release. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998; 275(5): 785-791)
- Diagnostic System Laboratory Webster Texas USA. Tecnic for Insulin Determination. Insulin ELISA DSL 10 1600 CE: Revision Date January 12. 2007
- Ferrara Cynthia M., Goldberg Andrew P. Limited value of the Homeostasis Model Assessment to predict Insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2001; 24(2): 245-249
- Guardado Mendoza R., Davalli A.M., Chavez A.O. Hubbard G.B., Dick E.J., Majluf Cruz A., Tene Perez C.E., Goldschmidt L., Hart J., Perego C., Comuzzie A.G., Tejero M.E., Finzi G., Placidi C., La Rosa S., Capella C., Halff G., Gastaldelli A., De Fronzo R.A., Folla F. Pancreatic islet amyloidosis, beta cell apoptosis and alpha cell proliferation are determinants of islet remodeling type 2 diabetic baboons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(33): 139992-7
- Haataja L., Gurlo T., Huang C.J., Butler P.C. Islet amyloid type 2 diabetes and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr. Rev.* 2008; 29(3): 303-16
- Ihm S.H., Moon H.J., Kang J.G., Park C.Y., Oh K.W., Oh Y.S., Park S.W. Effect of aging on insulin secretory function and expression of beta cell function related genes of islets. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2007; 77(3): 150- 154
- Jamal H., Suda K., Bretherton Watt D., Ghatei M.A. and Bloom S.R. Molecular form islet amyloid polypeptide (amylin) released from isolated rat islet of Langerhans. *Páncreas.* 1993; 8: 261-266
- Jamson J., Ashley R.H., Harrison D., McIntyre S., Butler P.C. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity in membrane disruption by intermediate sized toxic amyloid particles. *Diabetes.* 1999;48: 491-8
- Jiang He., Klag Michael J., Caballero Benjamin., Appel Lawrence J., Charleston Jeane, Whelton Paul K. Plasma insulin levels and incidence of hypertension in African Americans and Whites. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(5): 498-503
- Kaki M., Koduru S., McCuen R., Vuuyuru L., and Schubert M.L. Amylin released from the gastric fundus, stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in mice. *Gastroenterology.* 2002; 123: 247-255
- Kanatsuka A., Makino H., Ahsawa H., Tokuyama Y., Yamaguchi T., Yoshida S. and Adachi M. Secretion of islet amyloid polypeptide in response to glucose. *FEBS Lett.* 1989; 259: 199-201
- Koda J.E., Fineman M.S., Kolterman O.G. and Caro J.F. 24 hour plasma amylin profiles are elevated in IGT subjects vs normal controls. *Diabetes* 1995; 44(suppl 1): 238 A.
- Kramer J., Moeller E.L., Hachey A., Mansfield K.G. and Wachtman L.M. Differential expression of Glut 2 in pancreatic islets and kidneys of new and old-World nonhuman primates. *Am. J. Physiol.* 2009; 296(3): 786-793.
- Larsson H., Ahren B. Effects of arginine on the secretion of insulin and islet amyloid polypeptide in humans. *Pancreas* 1995; 11(2): 201- 205
- Leighton B. and Cooper G.J.S. Pancreatic amylin and calcitonin gen related peptide cause resistance to insulin in skeletal muscle in vitro. 1988; 335: 632-635
- Licea Manuel E., Tamayo Rodolfo., Gonzalez Roberto M., Valdesuso Raul. Niveles de Insulinemia plasmática en sujetos con hipertensión arterial esencial *Rev. Cubana de Endocrinología* 1995
- Lorenzo A., Razzaboni B., Weir G.C. and Yankner B.A. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368: 756-760
- Maedler K., Schumann D.M., Schulthess F., Oberholzer J., Bosco D., Berney T., Donath M.Y. Aging correlates with decreased β cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas an pancreatic duodenal homeobox-1. *Diabetes.* 2006; 55(9): 2455- 2462.

- Maedler K., Spinass G.A., Lehmann R, Sergeev P., Weber M., Fontana A., Kaiser N., Donath M.Y. Glucose induces β cell apoptosis via upregulation of Fas receptor in human islets. *Diabetes*. 2001; 50(8): 1683-1690.
- Mgoda Yasin M., Ramaiya Kaushik L., Swai Andrew B.M., McLarty Donald G., Alberti George M.M. Insulin resistance and hypertension in non-obese Africans in Tanzania. *Hypertension* 1998; 31: 114- 118
- Mitsukawa T., Takemura J., Asai J., Nakazato M., Kanagawa K., Matsuo H. and Matsukura S. Islet amyloid polipeptide response to glucosa insulin and somatostatin analogue administration. *Diabetes*. 1990; 39: 639- 642
- Muller D.C., Elahi D., Tobin J.D., Andres R. Insulin response during the oral tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging* 1996; 8(1): 13-21
- Nakazato M., Miyazato M., Asai J., Mitsukawa T., Kangawa K., Matsuo H. and Matsukura S. Islet amyloid polipeptide a novel pancreatica polipeptide is a circulating hormona secreted under glucose stimulation. *Biochem Biophys. Res. Común*. 1990; 169: 713-718
- Negar G., Knowles M.A., Melinda A., Landchild M.A., Wilfred Y. Fujimoto and MD., and Steven E. Kahn MB. Insulin and amylin release are both diminished in first degree relatives subjets with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 292-297
- Sarafidis Pantelis A. and Bakris George L. Review. Insulin and Endothelin: An intreplay contributing to hypertension Development. *J. Clinical Endocrinol. And Metabolism* 2006; 92(2): 379- 385
- Shiomi K., Nakasato M., Miyazato M., Kanagawa K., Matsuo H. and Matsukara S. Establishment of hypersensitive radiomunoassay for islet amyloid polipeptide using antiserum specific for its N Terminal Region. *Biochem. Biophys. Res. Común*. 1992; 186: 1065- 1073
- Sowers James R. Insulin resistance and hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2004; 286: H1597-H1602
- Van Hulst K.I., Hackenberg W.H., Höppener J.W., van Joarsveld B.C., Nieuwenhuis M.G., Blankenstein M.A., Lips C.J. An improved method for the determination of islet amyloid peptide levels in plasma. *Ann. Clin Bioch*. 1994; 31(2): 165-70
- Valoración geriátrica integral en unidades de atención médica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018. Disponible en: <http://www.cenetecdifusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-190-18/ER.pdf>
- Wei L., Jiang P., Yau Y.H., Summer H., Shochat S.G., Mu Y., Pervushin K. Residual structure in islet amyloid polypeptide mediates its intercatons with soluble insulin. *Biochemistry*. 2008; 48(11): 2368-76
- Westermarck P., Anderson A., and Westermarck G.T. Islet amyloid polypeptide islet amyloid, islet amyloid and diabetes Mellitus. *Physiological Reviews*. 2011; 91(3): 795-826.
- Wielinga P.Y., Lownstein C., Muff S., Muñoz M., Woods S.C., Lutz T.A. Central amylin acts as an adiposity signal to control body weigth and energy expenditure. *Physiol. Beba*. 2010; 101(1): 45-52
- Young A.A., Carlo P., Smith P., Wolfe L.D., Pittner R., Wang M.W. and Rink T. Evidence for release of free glucosa from muscle during amylin induced glycogenolysis in rats *FEBS Lett*. 1993; 334: 317- 321
- Young A.A., Crocker L.B., Wolfe Lopez D. and Cooper G.J.S. Daily amylin replacement reverses hepatic glycogen depletion in insulin treated streptozotocin diabetic rats. *FEBS Lett*. 1991; 287: 203- 205
- Young A.A., Mott D.M., Stone K. and Cooper G.J.S. Amylin activates glycogen phosphorilase in the isolated soleus muscle of the rat. *FEBS Lett*. 1991; 281: 149-151
- Young A.A., Wang M.W. and Cooper G.J.S. Amylin injection causes elevated plasma lactate and glucosa in rat. *FEBS Lett*. 1991; 291: 101-104
- Young A.A., Wang M.W., Cooper G.J.S. and Mott D.M. Amylin and insulin exert complementary control over Core Cycle activity. *Cell. Biochem*. 1991; 15(part B): 68