

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EFECTO DE LA GLUTAMINA EN LOS NIVELES DE GLUCOSA, INSULINA Y
GLP-1**

Por

DR. JOSÉ ARMANDO QUINTANILLA SILLER

**Como requisito parcial para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

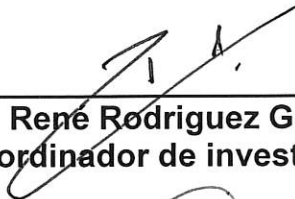
FEBRERO 2017.

**EFFECTO DE LA GLUTAMINA EN LOS NIVELES DE GLUCOSA, INSULINA Y
GLP-1**

Aprobación de la tesis



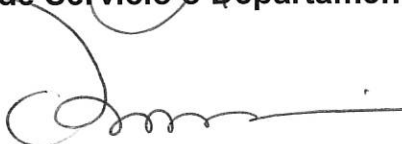
Dr. Juan Montes Villarreal
Director de tesis y Profesor de endocrinología



Dr. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de investigación



Dr. Gerardo González González
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Primeramente me gustaría agradecerle a Dios por bendecirme para llegar hasta este momento, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A mis maestros, quienes con su dedicación, sus conocimientos, experiencia, paciencia y su motivación han contribuido significativamente a mi formación como profesionalista.

A mi familia, mis padres, hermanas y tías, quienes han sido un pilar importante en mi vida y sin su apoyo incondicional me hubiera sido imposible lograr mis metas.

Por último a mis compañeros y amigos de este hospital, por haber formado parte de mi vida profesional y personal, me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles y alegres de estos últimos 2 años, quiero darles las gracias por formar parte de mí y por todo lo que me han brindado.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	
RESUMEN.....	1
 CAPÍTULO II	
INTRODUCCIÓN.....	4
 Capítulo III	
HIPÓTESIS	10
 Capítulo IV	
OBJETIVOS.....	11
 Capítulo V	
MATERIAL Y MÉTODOS	12
 Capítulo VI	
RESULTADOS	16

Capítulo VII	
DISCUSIÓN	28
Capítulo VIII	
CONCLUSIONES.....	31
Capítulo IX	
BIBLIOGRAFÍA.....	32
Capítulo X	
RESUMEN AUTOBIOGRAFICO.....	33

Índice de Tablas

Tabla 1

Características generales de la población. 16

Tabla 2

Prueba de comida mixta. 27

Índice de Figuras

Figura 1 a 10

Respuesta de cada paciente al test de comida mixta..... 17-26

ABREVIATURAS

DM2	Diabetes mellitus tipo 2
GLP1	Péptido similar a glucagón

CAPÍTULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES

En 2001 se calculó que México contaba con 10.3 millones de personas con diabetes mellitus, ocupando el séptimo lugar a nivel mundial, estimando que para el año 2013 se ocupe el 6 lugar en número de personas con diabetes al tener 16.4 millones de individuos afectados. La diabetes mellitus actualmente se ubica en el 1 lugar de mortalidad en México con 82 964 fallecimientos asociados a esta patología en 2010, calculando el gasto sanitario por persona con diabetes de más de 708 dólares al año.

JUSTIFICACIÓN

Se ha documentado en diversos estudios la respuesta de GLP-1 tras el consumo de glutamina oral en sujetos sanos, sin embargo es indispensable valorar si existe una elevación de GLP-1 y mejoría en los niveles de glucosa tras la administración de la misma en sujetos diabéticos, esto con la finalidad de establecer la utilidad de dicho aminoácido en el manejo de pacientes diabéticos tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, transversal, comparativo, y no ciego donde Se reclutaron 10 sujetos con diabetes mellitus de reciente diagnóstico, se les indicó acudir a la realización de 2 tomas de muestra, previo a un ayuno de 8 horas, la diferencia de tiempo entre una toma y otra fue de una semana.

En la toma 1 se les dió a tomar sustacal (240 Kcal, 55% carbohidratos, 24% proteínas, 21% lípidos) y en la toma 2 sustacal mas glutamina (30 gramos) en un periodo <10 minutos yy se realizarán mediciones a los minutos 0, 30, 60, 90 y 120 de glucosa, insulina y GLP-1.

a) Objetivo general

- Determinar la respuesta de GLP-1, insulina y glucosa tras la administración de sustacal, con y sin glutamina en diabéticos.

b) Objetivos específicos

1) Determinar el patrón de GLP-1, insulina y glucosa basal a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la administración oral de sustacal- boost en sujetos diabéticos y posterior a la ingesta de sustacal más glutamina.

- 2) Establecer las diferencias en el comportamiento de la glucosa tras la ingesta de sustacal y sustacal adicionado con glutamina.

CONCLUSIONES

En este estudio no se demostró que la glutamina tenga algún efecto en la secreción de GLP-1, insulina o que mejore los niveles de glucosa plasmáticos.

Por otro lado nuestro estudio por ser experimental solamente incluyó a 10 pacientes, lo cual podría haber afectado nuestros resultados, se sugiere incrementar la muestra.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

En 2001 se calculó que México contaba con 10.3 millones de personas con diabetes mellitus, ocupando el séptimo lugar a nivel mundial, estimando que para el año 2013 se ocupe el 6 lugar en número de personas con diabetes al tener 16.4 millones de individuos afectados. La diabetes mellitus actualmente se ubica en el 1 lugar de mortalidad en México con 82 964 fallecimientos asociados a esta patología en 2010, calculando el gasto sanitario por persona con diabetes de más de 708 dólares al año.

El propósito del tratamiento para la diabetes es controlar la homeostasis de la glucosa tan estrictamente como sea posible para prevenir el riesgo de las complicaciones macro y microvasculares y de esta manera reducir la mortalidad. La eficacia limitada de los antidiabéticos orales, así como la cobertura incompleta de los diferentes aspectos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2 han hecho necesario la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos que

ayuden al mejor control, tengan menos efectos colaterales y modifiquen el curso de la enfermedad.

Desde 1960 se comenzó a observar que existía una señal originada del intestino que aumentaba la respuesta de células beta ante una ingesta calórica⁽²⁾, lo que posteriormente se tradujo en el descubrimiento de GLP-1 (Péptido 1 similar a glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa), estas son hormonas que son sintetizadas y secretadas por las células enteroendocrinas L, las cuales se encuentran localizadas a lo largo del intestino, predominantemente en su porción distal: íleon y colon, son liberados en respuesta a la ingesta de ciertos nutrientes y sus efectos modulan una gran cantidad de acciones, dentro de los cuales destacan efectos insulínicos dependientes de glucosa los cuales ayudan para mantener la euglicemia. Se sabe que en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 el efecto insulínico de GLP1 está preservado pero no el de GIP.

El GLP-1 es liberado rápidamente en la circulación después de la ingestión oral de nutrientes en un patrón bifásico, empieza con una liberación temprana que inicia aproximadamente a los 10 a 15 minutos y continúa con una segunda fase a los 30 a 60 minutos. GLP-1 incrementa la biosíntesis de insulina y la transcripción del gen de insulina, mejora la función de la célula beta y previene su apoptosis, y además de sus propiedades insulínicas ejerce un efecto

inhibidor sobre glucagón, pero este efecto, sólo se presenta en respuesta a hiperglucemia, así mismo aumenta la saciedad debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y a una activación de los receptores de GLP1 en SNC (12).

En cuanto a su degradación, es rápidamente inactivado en la circulación por una enzima llamada dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) por lo que solo tiene una vida media de 1 a 1.5 minutos. Esto ha llevado a desarrollar terapias que ejercen sus efectos farmacológicos a través de la potenciación de los efectos de GLP-1, estos son los agonistas de GLP1 y los inhibidores de DPP-4, sin embargo recientemente ha crecido el interés en desarrollar métodos por los cuales se pudiera aumentar la secreción endógena de GLP1 en pacientes diabéticos estimulando directamente a las células L.

Existe evidencia respecto a que la composición de los macronutrientes en la dieta puede afectar la respuesta postprandial de GLP-1 y a su vez mejorar los niveles de glucemia, dentro de los estudios reportados hasta el momento se ha documentado que los alimentos con alto contenido en proteínas pueden estimular su secreción incluso en mayor proporción que los carbohidratos, incrementando también la saciedad (3-4).

En 1974 Windmuller y Spaeth publicaron el primer manuscrito donde demostraron que los aminoácidos, especialmente los no esenciales tienen roles metabólicos importantes en el intestino ⁽⁵⁾, los aminoácidos son la base estructural de las proteínas, moléculas consistentes en un grupo amino y un grupo carboxilo con un grupo orgánico lateral R, unido al átomo de carbono (NH₂CHR₁COOH), pudiendo clasificarse en:

1. Cetogénicos: lisina y leucina
2. Gluconeogénicos: alanina, valina, glicina, cisteína, prolina, metionina, serina, treonina, aspartato, asparagina, glutamato, glutamina, histidina
3. Intermediarios del ciclo de la urea: citrulina, ornitina y arginina.

In vivo L-alanina y L-glutamina son los aminoácidos cuantitativamente más abundantes en la sangre y los líquidos extracelulares y el intestino remueve alrededor del 25% del flujo sistémico de glutamina. Se han realizado estudios acerca del metabolismo intestinal de la misma, donde se demuestra que no solamente contribuye como un nutriente para la generación de energía, sino que es precursor de un gran número de vías metabólicas importantes ⁽¹⁰⁾, en la primera de ellas el nitrógeno amida de la glutamina es utilizado para la producción de purinas, pirimidinas y síntesis de aminoazúcares, un hecho que apoya fuertemente que la presencia de glutamina

es obligatoria para el mantenimiento de la actividad secretora y proliferativa de las células intestinales, y en el segundo, la cadena de carbonos y el grupo alfa amino entra en vías que desencadenan la síntesis de otros aminoácidos, en particular prolina, ornitina y arginina ⁽¹¹⁾. Así mismo, cuenta con efectos que no solamente pueden ser el resultado de su metabolismo en sí, incluso algunos de ellos se han utilizado terapéuticamente, tal es el caso del soporte nutricional en la nutrición parenteral y como protector del intestino ante los efectos tóxicos de la radio y quimioterapia.

Como se mencionó previamente las proteínas tienen un papel importante en la estimulación de las células L del intestino para la secreción de GLP-1, sin embargo los estudios que se han realizado administrando mix de aminoácidos han sido menos eficaces para realizar esta acción, cabe mencionar que en dichas series los suplementos utilizados no contienen glutamina, aminoácido que ha demostrado ser uno de los sustratos más importantes para la producción de energía por parte del intestino. En 2002 F. Reimann et al, utilizaron una variedad de técnicas, incluyendo electrofisiología, imagen de calcio intracelular, mediciones dinámicas de ATP citosólico y ensayos de liberación de GLP-1 en células GLUTag para investigar si la glutamina ocasiona liberación de GLP-1 y su mecanismo de acción, los resultados se dirigen a que este aminoácido es un iniciador y potenciador de su secreción al ocasionar despolarización de membrana y generación del potencial de acción a concentraciones medias de 0.5 mmol/l, cercanas a las concentraciones

normales plasmáticas, lo cual sugiere que los cambios fisiológicos de la glutamina posterior al consumo en la dieta pueden modular la liberación de GLP-1⁽⁶⁻⁸⁾.

Siguiendo a estas investigaciones Jerry R Greenfield et al, demostró que la suplementación con glutamina oral incrementa la concentración de los niveles circulantes de GLP-1 tanto en sujetos delgados, obesos y con diabetes mellitus tipo 2 sin presentar diferencias significativas en la magnitud de la respuesta entre estos 3 grupos, y que después de la ingesta de glutamina las concentraciones de insulina se elevan en paralelo con las de GLP1⁽⁹⁾.

CAPÍTULO III

Hipótesis:

El administrar glutamina oral incrementa las concentraciones de insulina, GLP-1 y mejora el control glicémico en pacientes diabéticos.

Hipótesis nula:

El administrar glutamina oral no ocasiona incremento en las concentraciones de insulina, GLP-1 y mejora el control glucémico en pacientes diabéticos.

JUSTIFICACIÓN

Se ha documentado en diversos estudios la respuesta de GLP-1 tras el consumo de glutamina oral en sujetos sanos, sin embargo es indispensable valorar si existe una elevación de GLP-1 y mejoría en los niveles de glucosa tras la administración de la misma en sujetos diabéticos, esto con la finalidad de establecer la utilidad de dicho aminoácido en el manejo de pacientes diabéticos tipo 2.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

c) Objetivo general

- Determinar la respuesta de GLP-1, insulina y glucosa tras la administración de sustacal, con y sin glutamina en diabéticos.

d) Objetivos específicos

- 3) Determinar el patrón de GLP-1, insulina y glucosa basal a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la administración oral de sustacal- boost en sujetos diabéticos y posterior a la ingesta de sustacal más glutamina.
- 4) Establecer las diferencias en el comportamiento de la glucosa tras la ingesta de sustacal y sustacal adicionado con glutamina.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Experimental, transversal, comparativo, no ciego.

Lugar y tiempo del estudio

Se reclutaron 10 pacientes de la clínica de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

Criterios de inclusión:

- Sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico

Criterios de exclusión:

- Negativa a participar en el estudio
- Encontrarse en tratamiento con antidiabéticos orales diferentes a metformina.
- Embarazo
- Enfermedades hepáticas u oncológicas
- Insuficiencia renal crónica
- Alcoholismo.

DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO

Se reclutaron 10 sujetos con diabetes mellitus de reciente diagnóstico, que se encontraban en tratamiento solamente mediante metformina.

Durante la primera visita se realizaron mediciones antropométricas: peso, talla, IMC, se les indicó acudir a la realización de 2 tomas de muestra, previo a un ayuno de 8 horas, sin haber presentado supresión del sueño el día anterior, suspender el consumo de estimulantes adrenérgicos (café, chocolates, alcohol, té, bebidas de cola) y no realizar ejercicio vigoroso.

La diferencia de tiempo entre una toma y otra fue de una semana, durante la cual mantendrán una alimentación regular.

En la toma 1 se les dió a tomar sustacal (240 Kcal, 55% carbohidratos, 24% proteínas, 21% lípidos) y en la toma 2 sustacal mas glutamina (30 gramos) en un periodo <10 minutos.

Durante el periodo de la toma de la muestra los sujetos permanecieron en reposo, y se realizaron mediciones a los minutos 0, 30, 60, 90 y 120.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Para la medición de la estatura se utilizó un estadiómetro fijo a la pared), la medición de antropometría se realizó en la visita inicial y las tomas de glucosa en las 2 visitas subsiguientes.

La medición de la glucosa plasmática se realizó utilizando el método de glucosa oxidasa (Adiva 1650 Chemistry sistema, Bayer), la medición del GLP-1 total se realizará por Elisa, utilizando un espectrofotómetro, lector de placas de Elisa (Promega Glomax Multidetecion System, E9032) y la medición de insulina mediante electroquimioluminiscencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados serán presentados como media \pm intervalo de confianza al 95%, Diferencias estadísticamente significativas serán asumidas si la p resulta igual o menor a 0.05. Para analizar las variables se utilizó prueba T de student, cálculo de área bajo la curva y prueba de Wicoxon para valores no paramétricos

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de la población

Variable	Promedio (\pm DS)
Género (f,%)	90%
Estatura (cm)	160 \pm 0.07
Edad (años)	50.3 \pm 6.7
Peso (kg)	69.75 \pm 6.98
IMC (kg/m ²)	31.2 \pm 5.4
HbA1c (%)	7.2 \pm 1.6

COMPORTAMIENTO DE GLP-1, GLUCOSA E INSULINA EN CADA PACIENTE

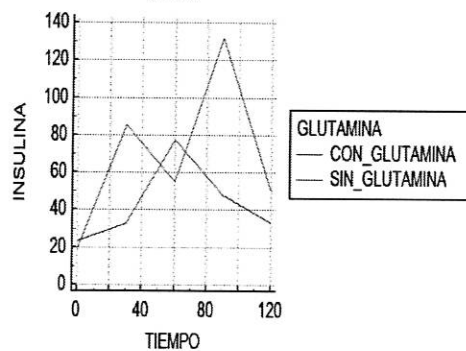
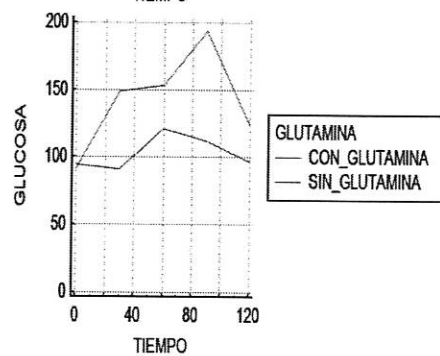
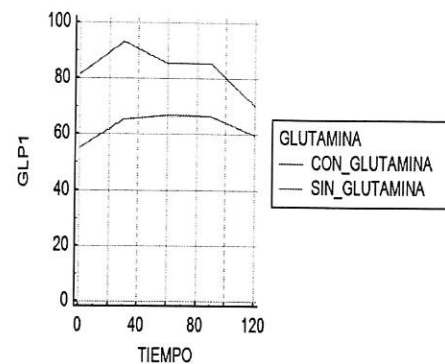
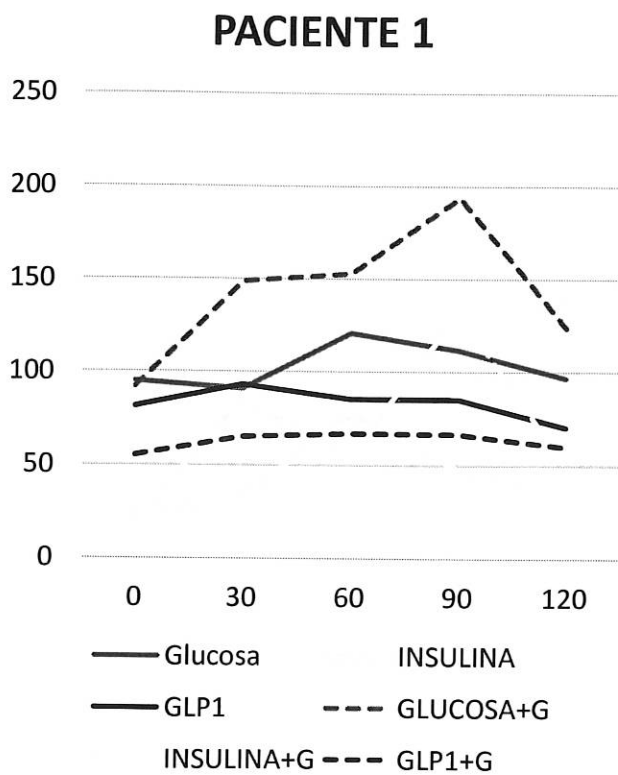


Figura 1

PACIENTE 2

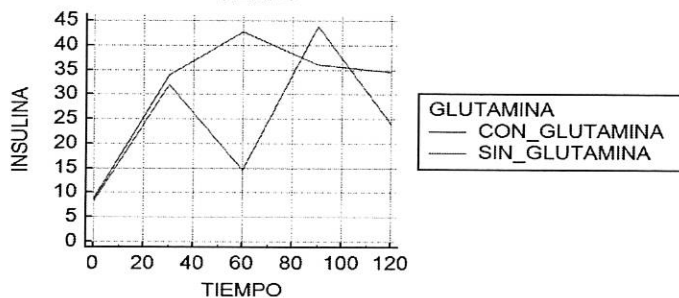
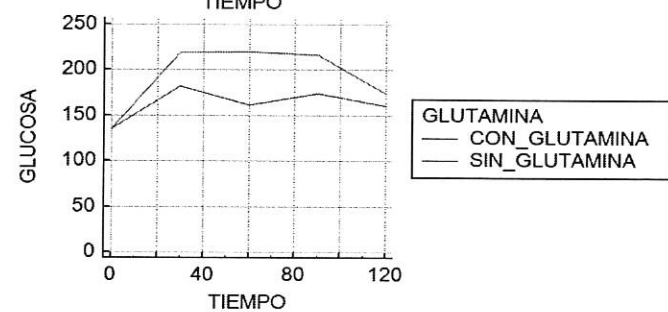
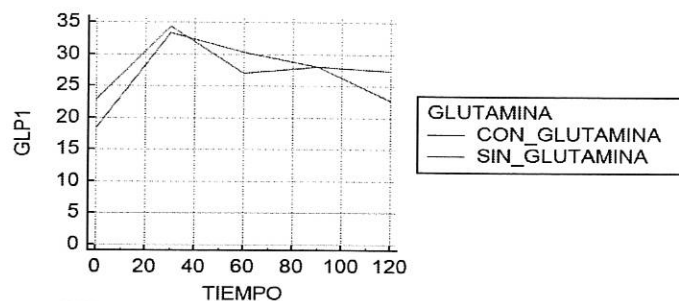
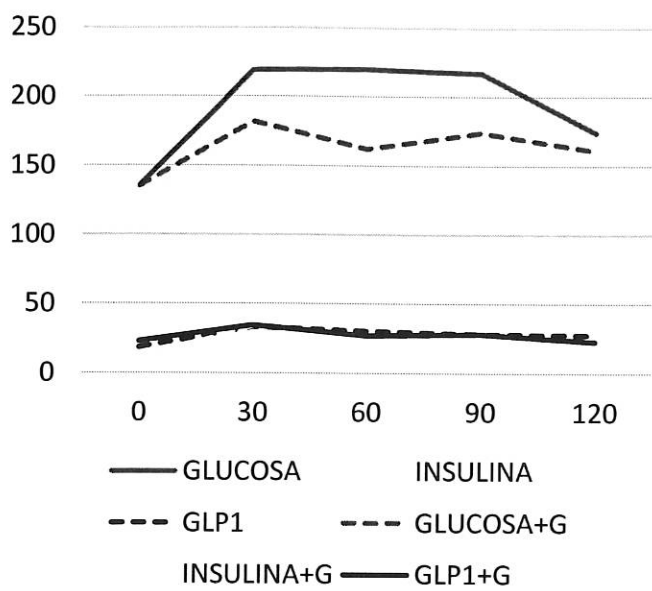


Figura 2

PACIENTE 2

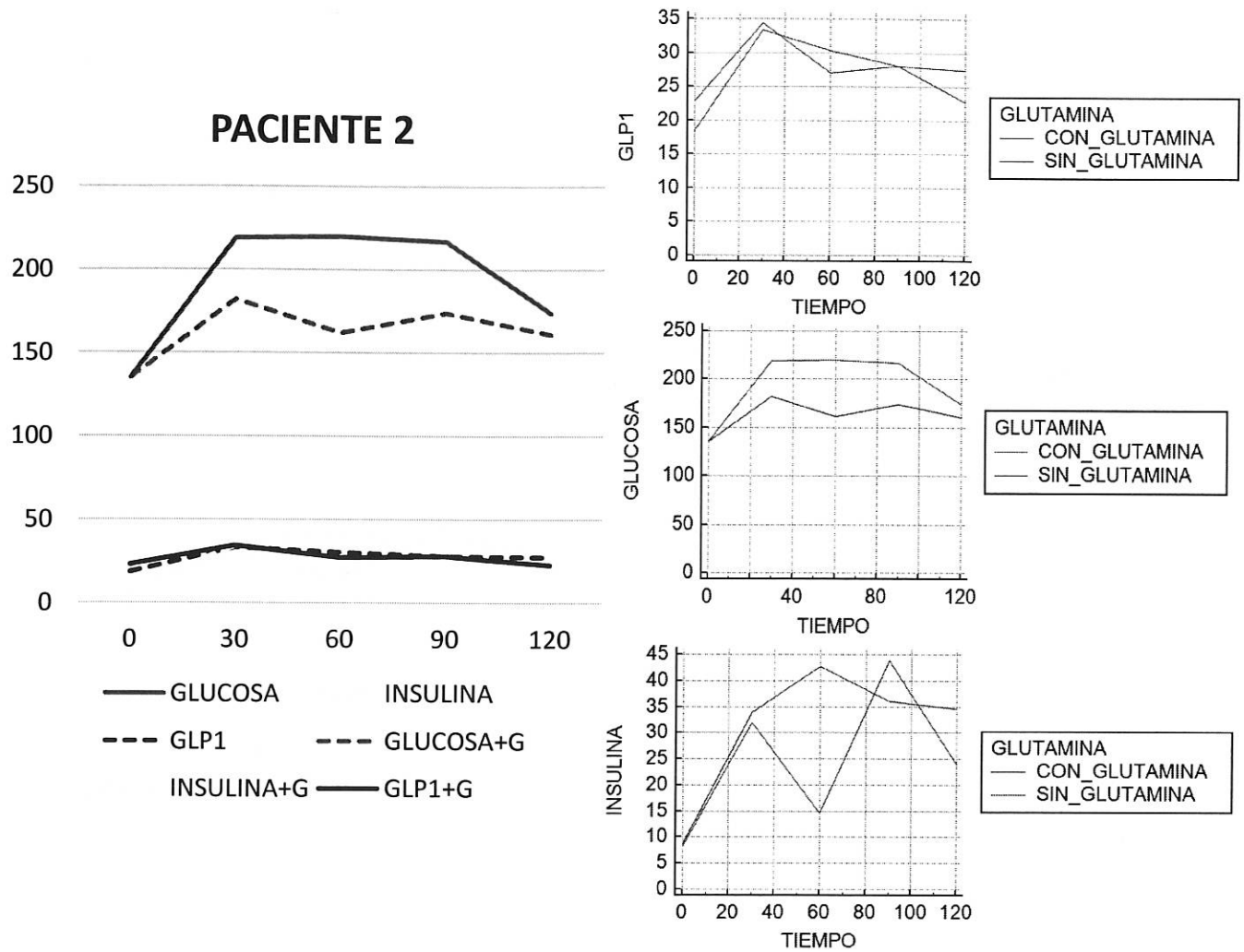


Figura 3

PACIENTE 4

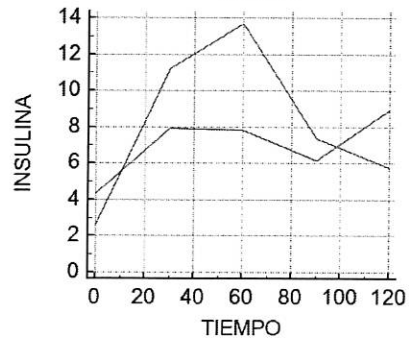
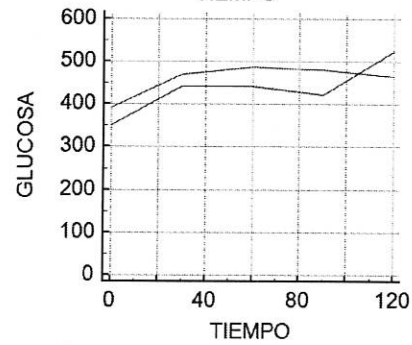
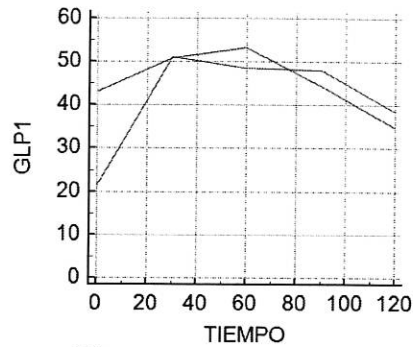
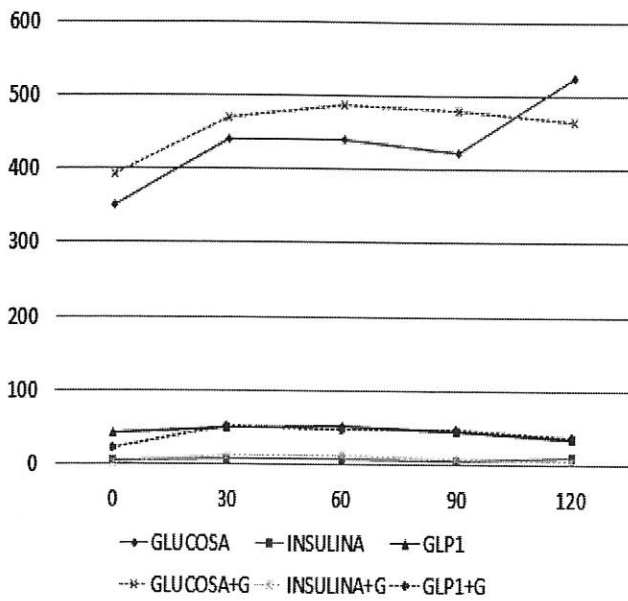


Figura 4

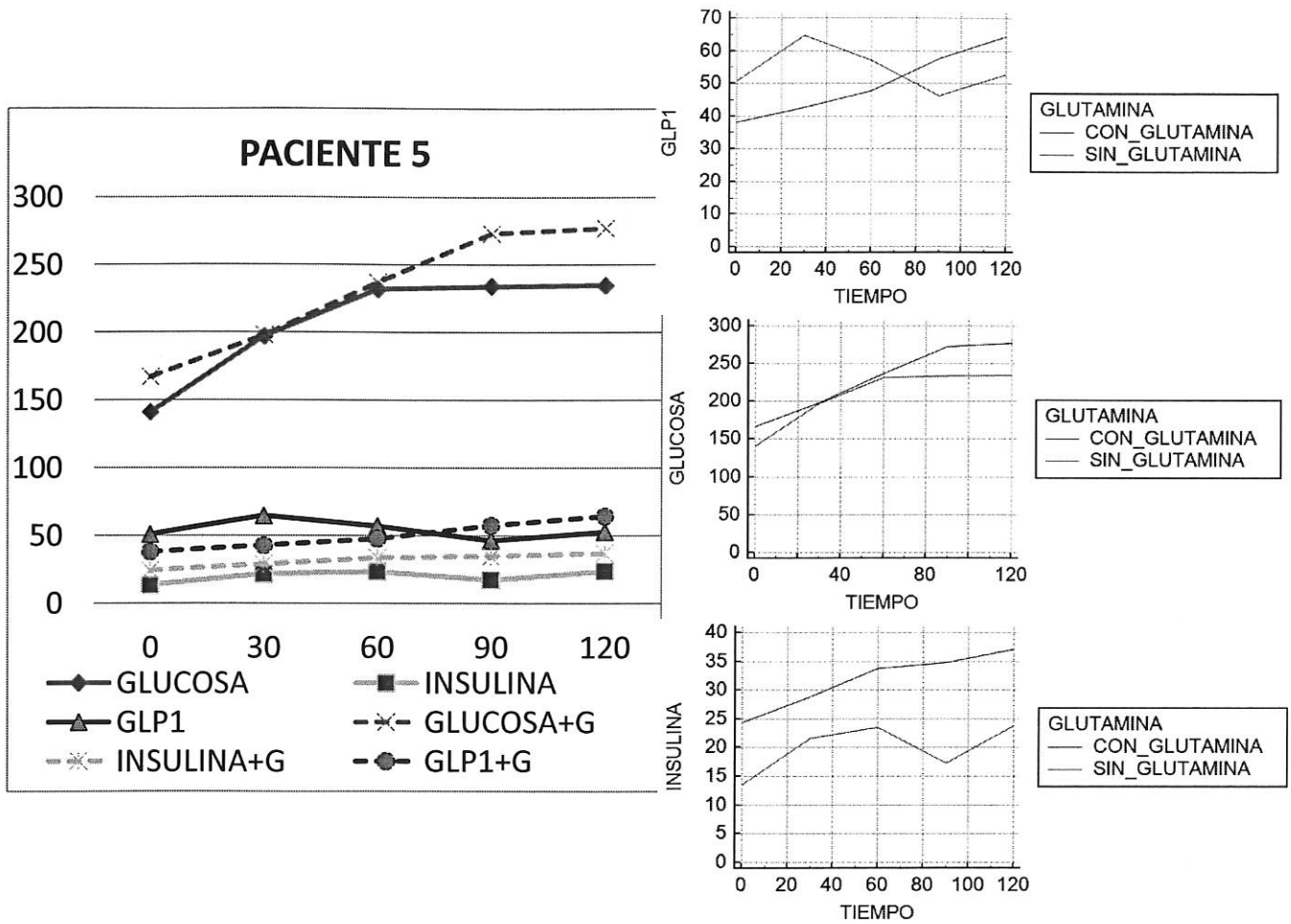


Figura 5

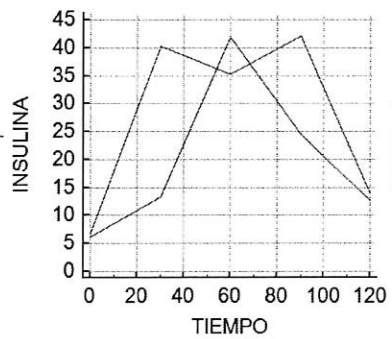
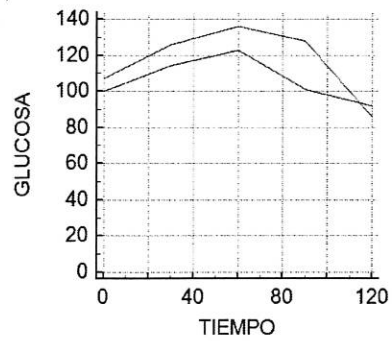
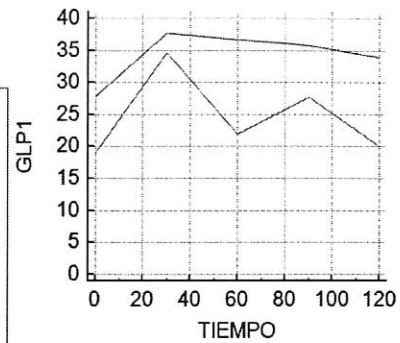
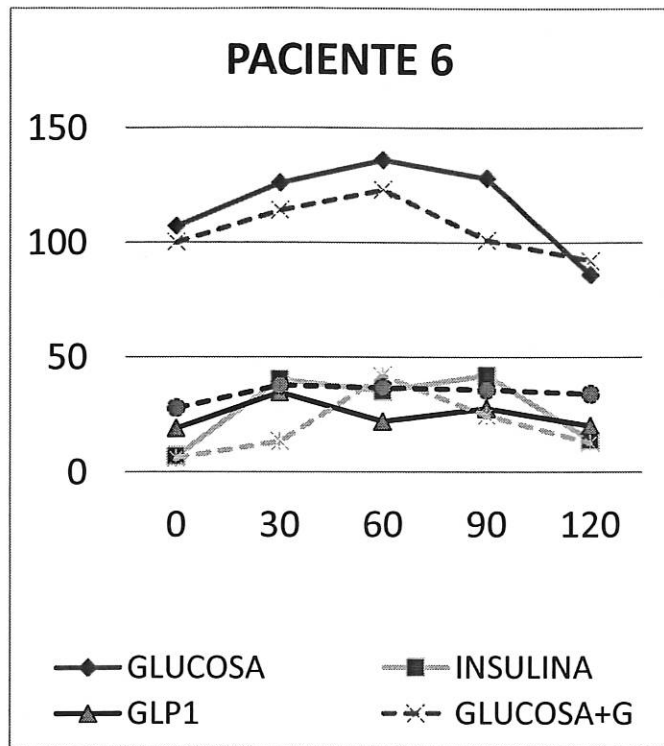


Figura 6

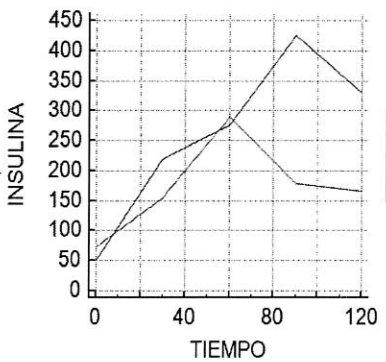
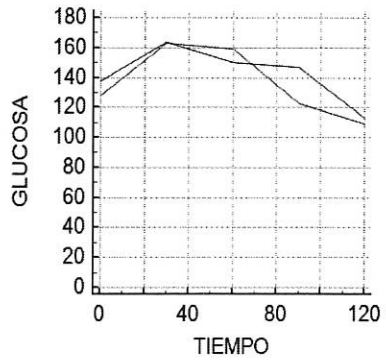
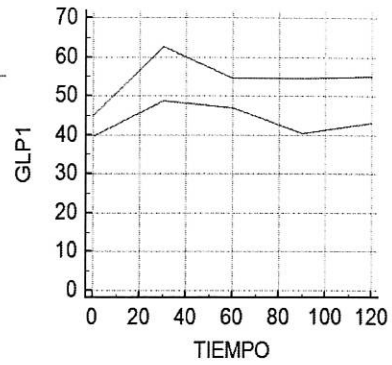
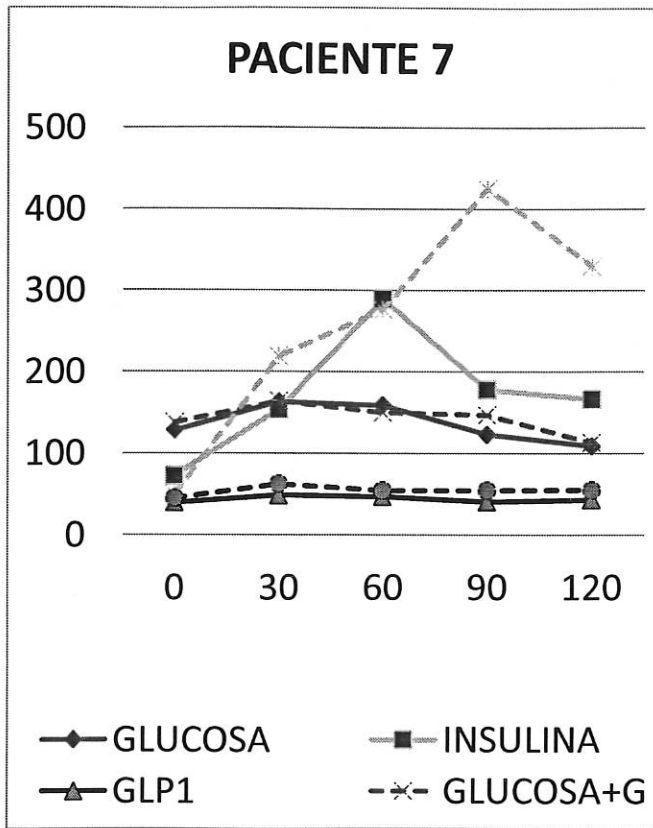


Figura 7

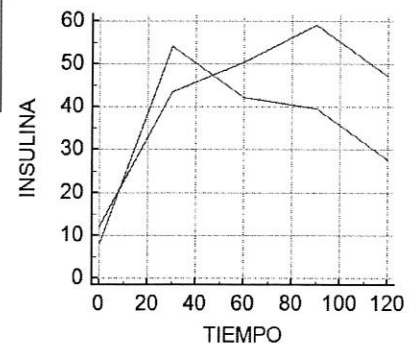
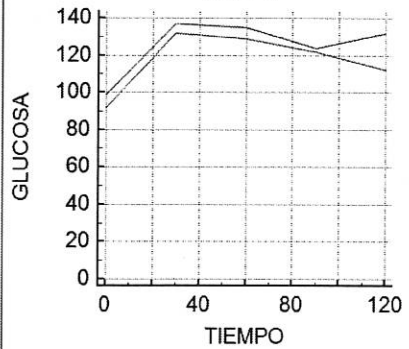
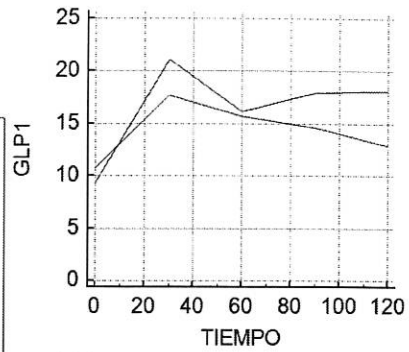
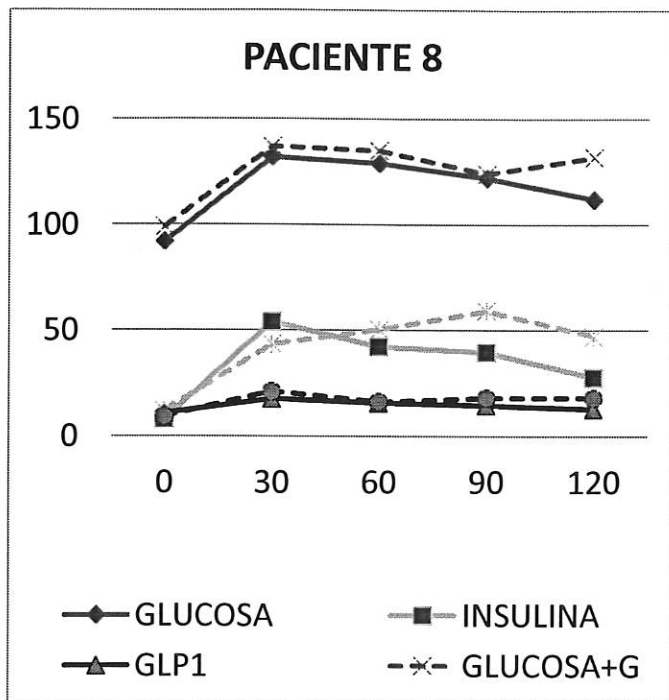


Figura 8

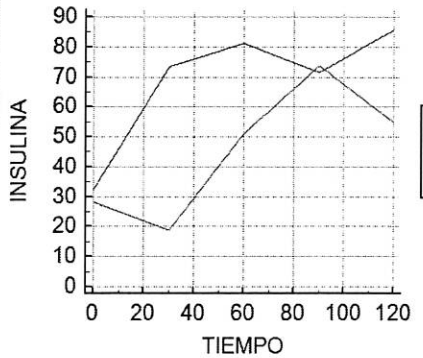
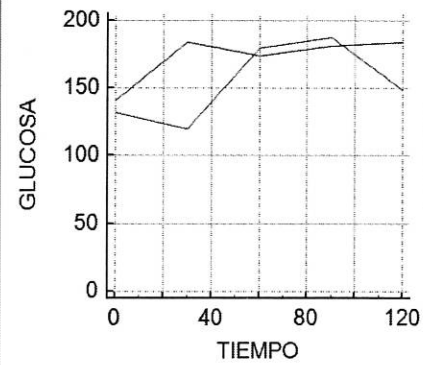
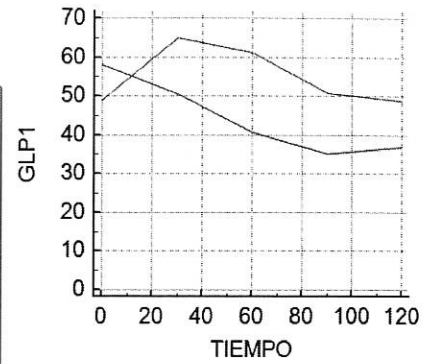
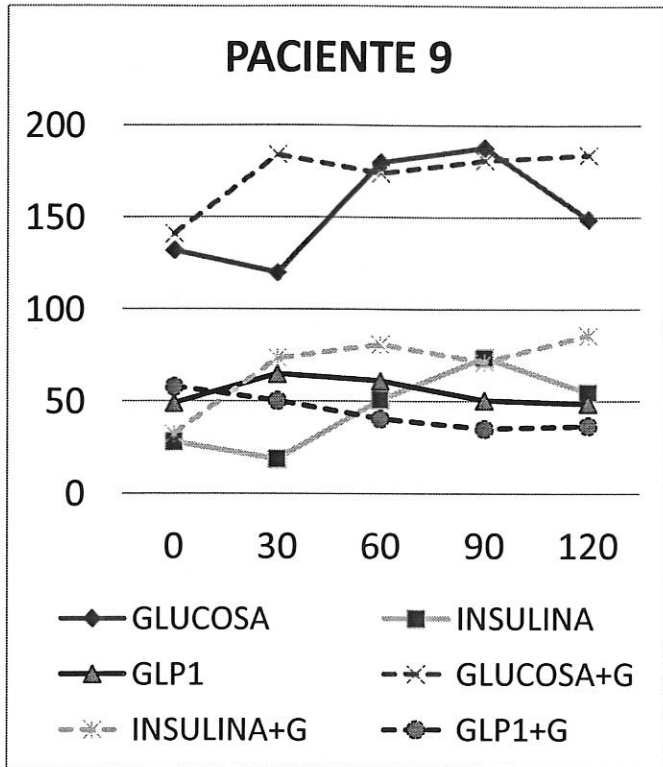


Figura 9

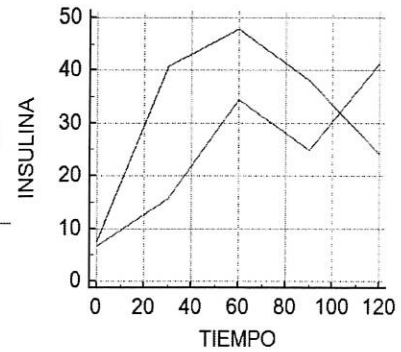
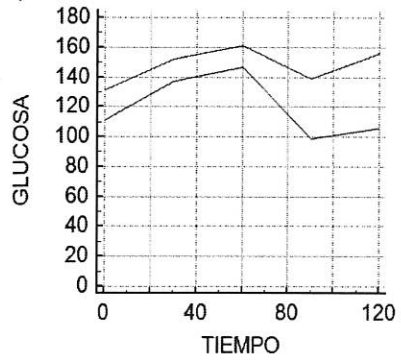
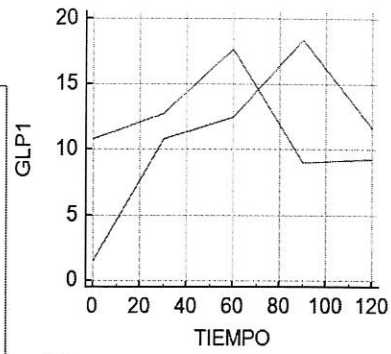
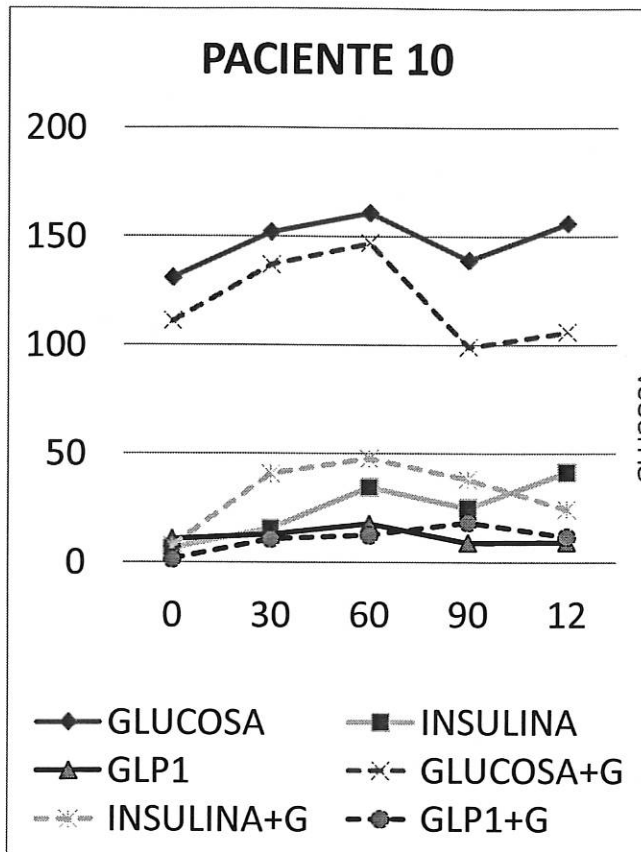


Figura 10

Tabla 2. Prueba de comida mixta

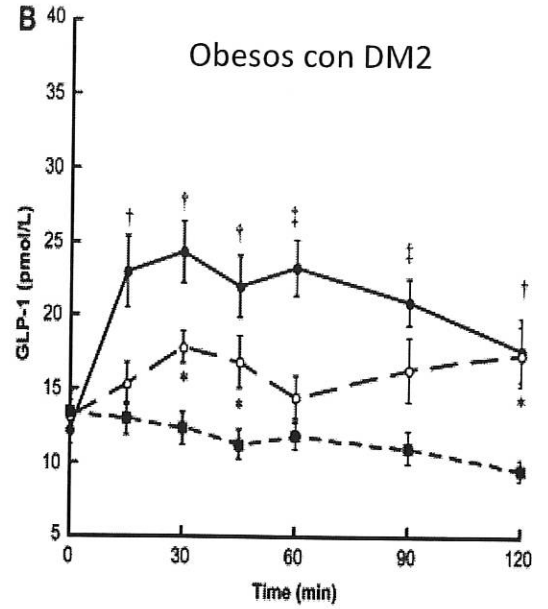
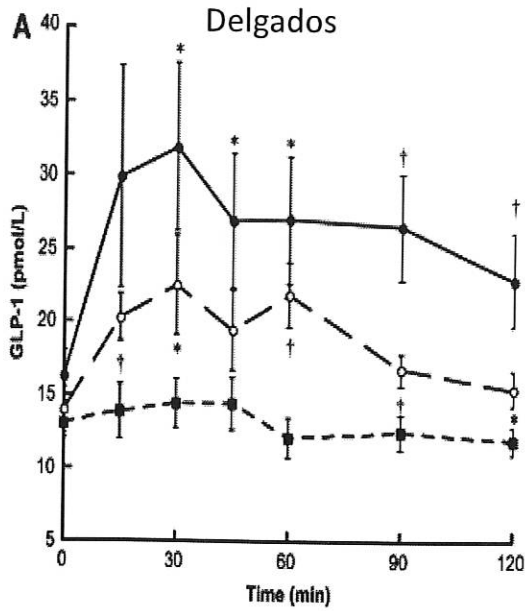
	Sin Glutamina	Con Glutamina	P
Glucosa 0'	131 (104-194)	136 (100-223)	0.76
Glucosa 30'	157 (125-275)	173 (137-264)	0.65
Glucosa 60'	171 (134-284)	156 (144-300)	0.91
Glucosa 90'	163.5 (123-281)	176 (118-325)	0.99
Glucosa 120'	153 (106-307)	147 (111-324)	0.91
Insulina 0'	11 (7-25)	10 (7-26)	0.91
Insulina 30'	27(18-44)	37(14-76)	0.49
Insulina 60'	35(21-57)	45(31-62)	0.45
Insulina 90'	41(18-55)	37(24-87)	0.76
Insulina 120'	26 (15-45)	36 (21-59)	0.47
GLP1 0'	41 (17-56)	33(18-56)	0.87
GLP 30'	50 (29-72)	47(31-63)	0.90
GLP1 60'	50 (21-67)	44 (24-58)	0.79
GLP 90'	42 (24-59)	42 (26-60)	0.65
GLP1 120'	39 (18-50)	38(22-61)	0.62

DISCUSIÓN

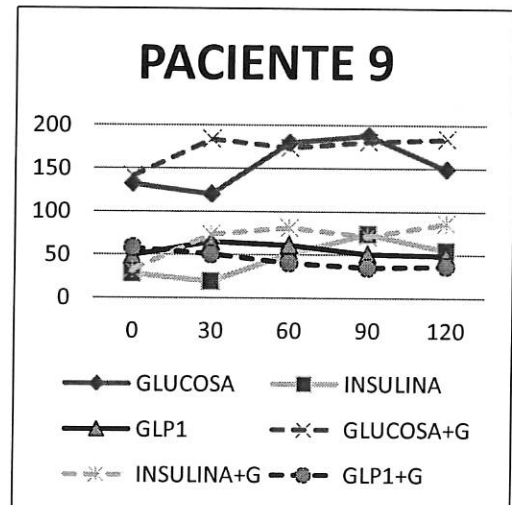
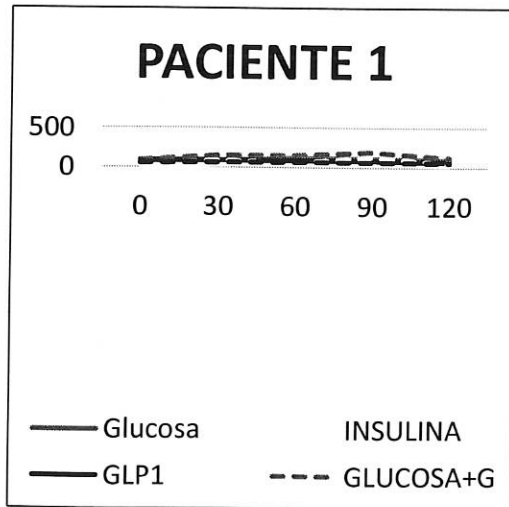
En el presente estudio, contrario a lo que se ha reportado en diversos trabajos no se logró demostrar una respuesta significativa de GLP1 e insulina en pacientes diabéticos tipo 2, así mismo tampoco detectamos una mejoría significativa de los niveles de glucosa, sin embargo cabe mencionar que en algunos de los sujetos si logramos observar una cierta tendencia a incrementar los niveles de GLP-1 e insulina.

A diferencia del estudio realizado por Samocha-Bonet ¹, nuestra población incluía pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico (<1 año), pero con glucosas más elevadas. Samocha Bonet: HbA1c 6.5% y glucosa de ayuno 111mg/dl y en este estudio: HbA1c 7.2% \pm 1.6 y glucosa de ayuno, lo cual nos sugiere que podría existir un defecto en la secreción de GLP1 ante mayor descontrol glicémico.

Otra de los factores que pudieran influir en nuestros resultados es que a diferencia de los estudios realizados por Grinfield et al ⁹, donde se comparó la respuesta de GLP-1 ante la ingesta de glutamina, agua y glucosa, en sujetos delgados, obesos y obesos con DM2, la respuesta de GLP-1 es mayor en los grupos de obesos que en los delgados.



Por otro lado en 2 pacientes se observó un efecto paradójico en el cual se observa un disminución de los niveles de GLP1 ante la administración de glutamina, y a su vez mayores cifras de glucosa, estos sujetos presentaban cifras de glucosa basal menores a 150 mg/dl.



En algunos estudios se ha demostrado que la ingesta de glutamina incrementa los niveles de glucagón en plasma incrementando de esta manera la gluconeogénesis hepática, este podría ser uno de los factores que podría explicar dicho fenómeno.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

En este estudio no se demostró que la glutamina tenga algún efecto en la secreción de GLP-1, insulina o que mejore los niveles de glucosa plasmáticos.

Por otro lado nuestro estudio por ser experimental solamente incluyó a 10 pacientes, lo cual podría haber afectado nuestros resultados, se sugiere incrementar la muestra.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFIA

1. *Glycemic Effects and Safety of L-Glutamine Supplementation with or without Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients, November 2014*
2. Perley m, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46: 1954-6.
3. *Effect of a high protein breakfast on the postprandial ghrelin response. Am J Clin Nutr* 2006
4. *Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake, Am J Clin Nutr* 2003
5. *Uptake and Metabolism of Plasma Glutamine by the Small Intestine, the journal of biological chemistry Vol. 249, No. 16, Issue of August 25, PP. 5979-5979, 1974*
6. *Glucose-Sensing in Glucagon-Like Peptide-1-Secreting Cells, DIABETES, Vol. 51.*
7. *Glutamine Triggers and Potentiates Glucagon-Like Peptide-1 Secretion by Raising Cytosolic Ca and cAMP, Endocrinology, February 2011, 152(2):405– 413.*
8. *Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells, Diabetologia (2004) 47:1592–1601.*
9. *Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects.*
10. *Glutamine and the Bowel, American Society for Nutritional Sciences, 0022-3166/01, 2001.*
11. *Wu, G. (1998) Intestinal mucosal amino acid catabolism. J.Nutr. 128: 1249–1252.*
12. *Diabetes mellitus, visión latinoamericana, 2009.*

CAPÍTULO IX

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Nacimiento 22 de Octubre de 1986 en Monterrey Nuevo León, México, tercero de 3 hijos.

Estudios de nivel medio superior en la preparatoria Universidad Regiomontana y de nivel superior en la Universidad Autónoma de Nuevo León, facultad de medicina, realicé mi servicio social en el programa nacional de investigación en salud con sede en el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, con la investigación titulada "Asociación de polimorfismos en genes de multifarmacoreistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar".

En 2011 ingrese al programa de residencias medicas en el Hospital ISSSTE regional de Monterrey con la especialidad de Medicina INTERNA y en 2015 al programa de endocrinología clínica en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.