

# METABOLISMO DE LA INSULINA EN UNA POBLACION INDIGENA\*

## Estudios radioisotópicos y radioinmunológicos

J. VAREA TERAN, M. PAREDES, O. LOAYZA y B. DE AGUIRRE

Hospital "Andrade Marín", Quito.

Consideramos de interés estudiar algunos aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de determinadas zonas de población indígena que habita en el Ecuador, en especiales condiciones de vida, ya por la localización topográfica de las poblaciones (altura fundamentalmente), ya por sus condiciones socio-económicas. Este trabajo, además, nos permitió incorporar en nuestro medio nuevos métodos diagnósticos, con técnicas radioisotópicas.

Se seleccionó, para el estudio, la región Mulaló, situada a 110 km. de Quito, a una altura de 3.018 m. sobre el nivel del mar, con una topografía volcánica mixta compuesta por un 60 % de planicie y 40 % de terreno quebrado y montañoso, habitan indígenas que se dedican a la agricultura en un 90%.

La población total de la zona es de 7.277 habitantes. La población comprendida entre 6-12 años (población escolar) constituye el 20 % del total. Hay un alto porcentaje de bocio endémico (1).

Los habitantes de Mulaló tienen una dieta predominante hidrocarbonada, con un valor calórico medio de 1.200 calorías  $\pm$  80.

Está establecido que es fácil provocar diabetes (2) en animales sometidos a una dieta excesiva de hidratos de carbono; en este sentido consideramos la posibilidad de que el indígena de Mulaló sometido a una dieta excesiva de hidratos de carbono podría, en algún momento de su vida, desarrollar una insuficiencia pancreática, con las siguientes repercusiones en el metabolismo hidrocarbonado.

Para la consecución de nuestro propósito se han realizado las siguientes investigaciones:

a.—Encuesta dietética en el mayor número posible de habitantes de Mulaló.

(\*) Estudio realizado bajo auspicio económico de la International Atomic Energy Agency (Contrato N° 632/R. B.).

- b.—Estudio de la glucemia y glucosuria.  
 c.—Estudio "in vivo" del T  $\frac{1}{2}$  de insulina I 125.  
 d.—Dosificación radioinmunológica de insulina.

## MATERIALES Y METODOS

Se han estudiado indígenas, habitantes en la región de Mulaló, de ambos sexos, comprendidos entre los 5 a 68 años.

### 1.—Encuesta dietética

Se la realizó valorando las especies consumidas y los volúmenes ingeridos, en varios sitios de la región. La anamnesis fue reiterada y comprobada.

### 2.—Glucemia y glucosuria

Se han realizado determinaciones basales de glucemia, previo ayuno de 12 horas, por el método de la glucosa-oxidasa (GOD) Merckotest, en plasma (valores normales 70-110 mg./100 ml.).

La glucosuria se estudió con Clinistix.

Se han practicado 330 determinaciones de glucemia y glucosuria en indígenas y 90 en sujetos con dieta balanceada (llamada normal), habitantes de ciudad (3).

### 3.—Estudio "in vivo" del T $\frac{1}{2}$ de la insulina I 125

Un total de 97 estudios "in vivo" se han realizado: 75 en indígenas de Mulaló, 15 diabéticos adultos, 1 infantil todos insulina dependientes y 6 controles normales, con la técnica de Welsh.

Sujetos en ayunas fueron inyectados por vía intravenosa, en inyección lenta (2 - 3 minutos) de 2 a 5 unidades de insulina I 125, con una actividad equivalente a 50-100 uC.

Al momento de la inyección cada persona ingería 10 g. de una solución de glucosa por cada unidad de insulina inyectada.

Se tomaron muestras de sangre en jeringas heparinizadas (vacutainer) a los 5—15—30—60—90—120 y 180 minutos. En no todos los casos se pudo seguir esta pauta dada la reacción negativa del indígena a la extracción seriada de sangre.

El plasma fue procesado con TCA y el precipitable representa la "Insulina Intacta".

Tres días antes de la prueba, las personas a estudiar recibieron 10 gotas de solución de lugol por 2—3 días para bloquear la captación del yodo por la tiroides. Con esta medida en ninguno de los casos controlados se encontró radioactividad a nivel de tiroides.

### 4.—Dosificación radioinmunológica de insulina

Utilizando varios "kit" de la Radiochemical —Amershan— Searle se practicaron 130 determinaciones de insulina en indígenas de Mulaló y otras regiones con similares condiciones etnológicas y socio-económicas y 258 en

sujetos habitantes de la ciudad con dieta balanceada, pues, al mismo tiempo que éstos nos servían de controles, nos permitían conocer por primera vez en el país, lo que podía llamarse: valores normales de insulina. (5, 6, 7, 8).

Las pruebas se realizaron tomando 15 muestras para cada lote de estudio, efectuándose por duplicado cada muestra con sus correspondientes controles. Igualmente, para cada grupo, se realizó una curva de estandarización, con diluciones del estandar, procesadas por triplicado cada una. Para estas "estandarizaciones", hemos utilizado 6 diluciones, con concentraciones de 10 a 300 mU/ml de la insulina humana del

"Kit" (Figura 1), al mismo tiempo "Curvas control" con "Insulina". Human for Immunoassay" de la División de Estándares Biológicos (Código 66/304). (9.10) Fig. 2).

## RESULTADOS

### 1.—Encuesta dietética

De la encuesta dietética se desprende que los habitantes de Mulaló tienen una dieta predominante hidrocarbonada (maíz, cebada, patatas y algunas especies de gramíneas y crucíferas) con un valor promedio de 1.200 calorías  $\pm$  80 para adultos de peso promedial de 60 kilos.

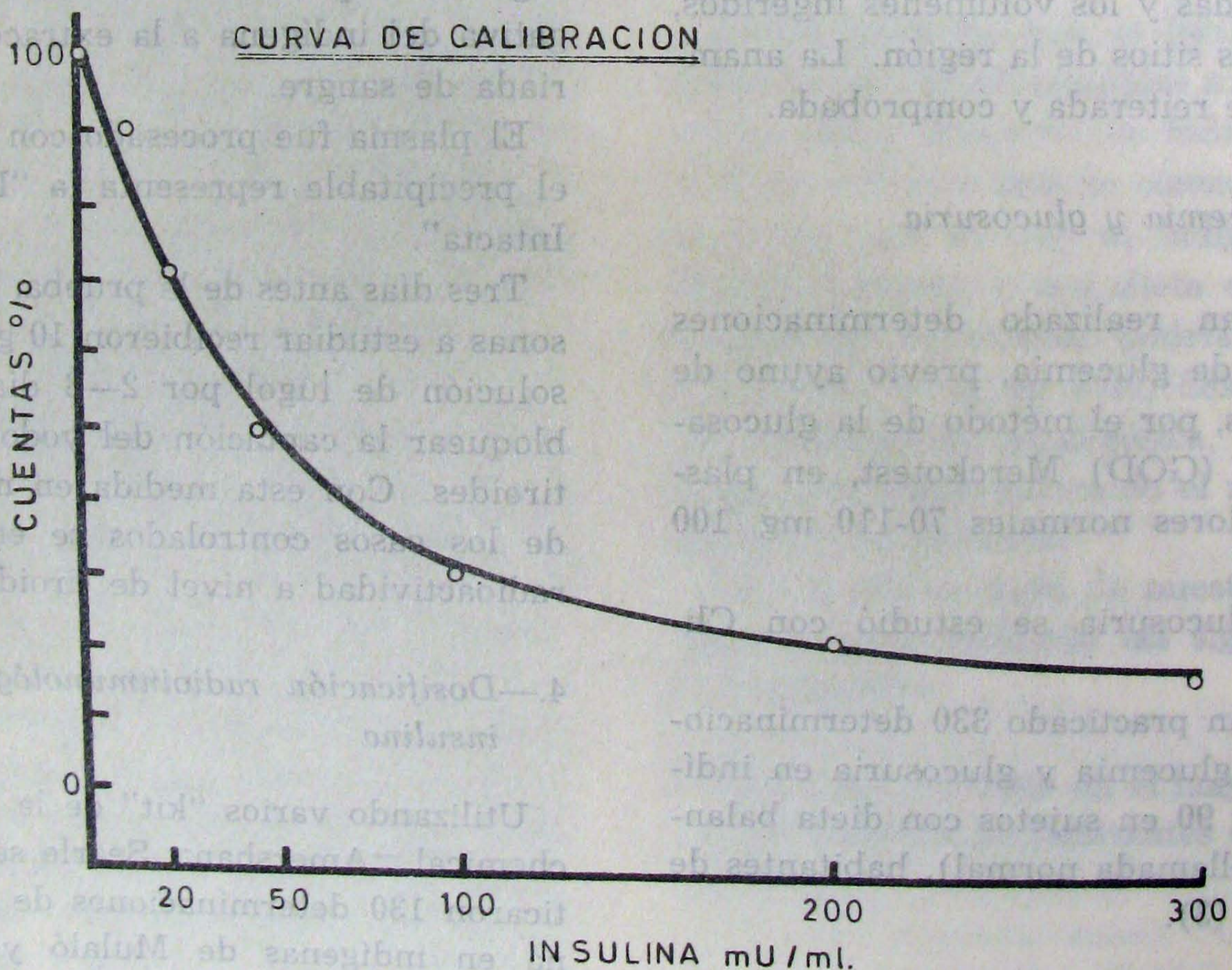


FIGURA Nº 1

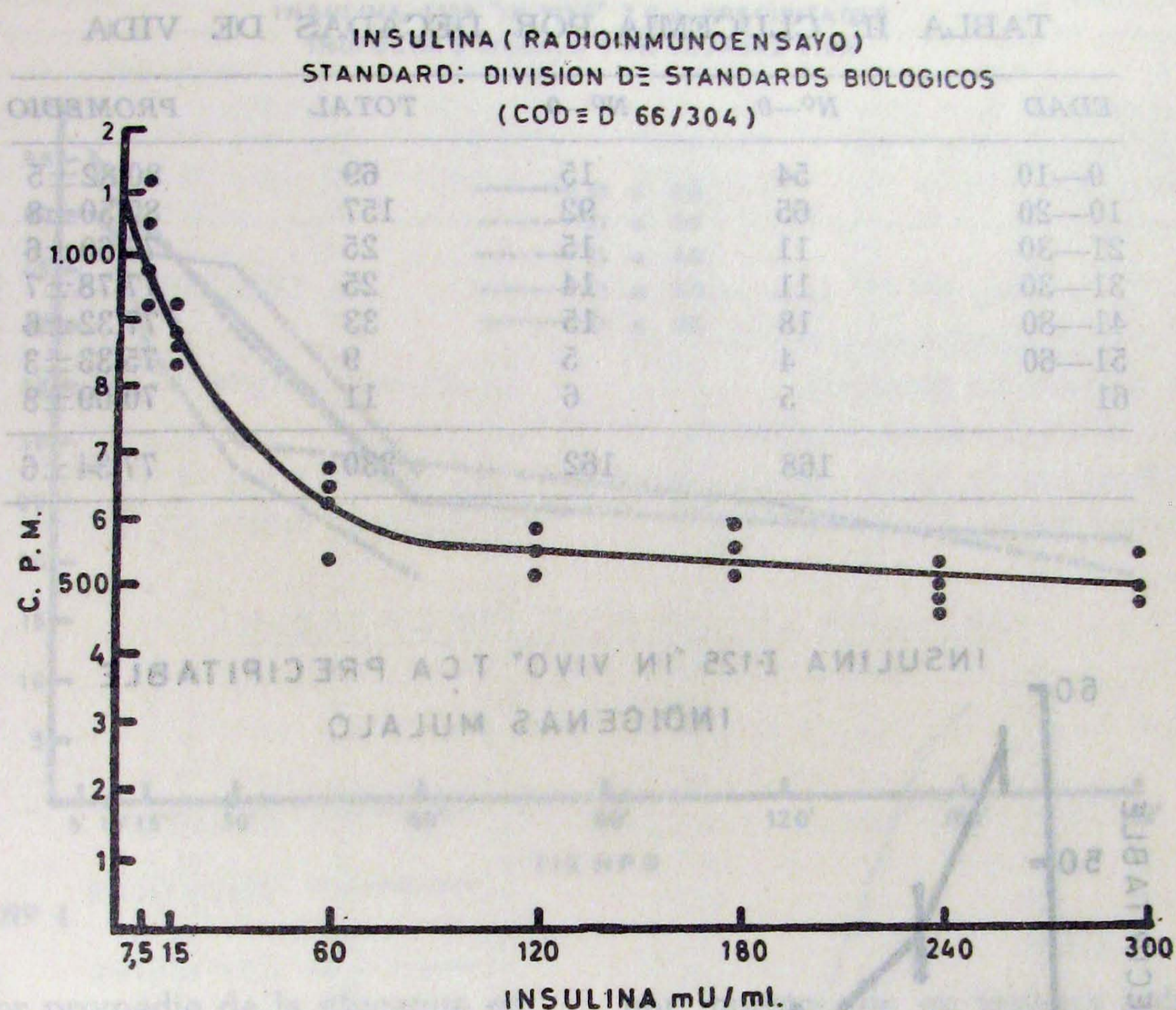


FIGURA Nº 2

INSULINA: CURVA DE CALIBRACION.— STANDAR DE LA DIVISION DE STANDARES BIOLÓGICOS (CODED 66/304)

Los principios inmediatos que integran la dieta del indígena de Mulaló se indican en la Tabla Nº 1.

P.I.	CALORIAS	%
H. de C.	920	75,40
PROTEINAS	140	11,47
GRASAS	160	13,13

### DIETA PROMEDIO

#### 2.—Glucemia y glucosuria

En la Tabla Nº II se presenta el número de sujetos en los que se determinó la glucemia basal, tomados por décadas de vida, sexo y el valor promedio.

En todos los casos la glucosuria estudiada con Clinistix fue negativa.

TABLA II: CLUCEMIA POR DECADAS DE VIDA

EDAD	Nº—0	Nº—0	TOTAL	PROMEDIO
0—10	54	15	69	80.82 ± 5
10—20	65	92	157	82.50 ± 8
21—30	11	15	25	77.60 ± 6
31—30	11	14	25	77.78 ± 7
41—80	18	15	33	77.32 ± 6
51—60	4	5	9	75.33 ± 3
61	5	6	11	70.09 ± 8
	168	162	330	77.34 ± 6

INSULINA I-125 "IN VIVO" TCA PRECIPITABLE  
INDIGENAS MULALO

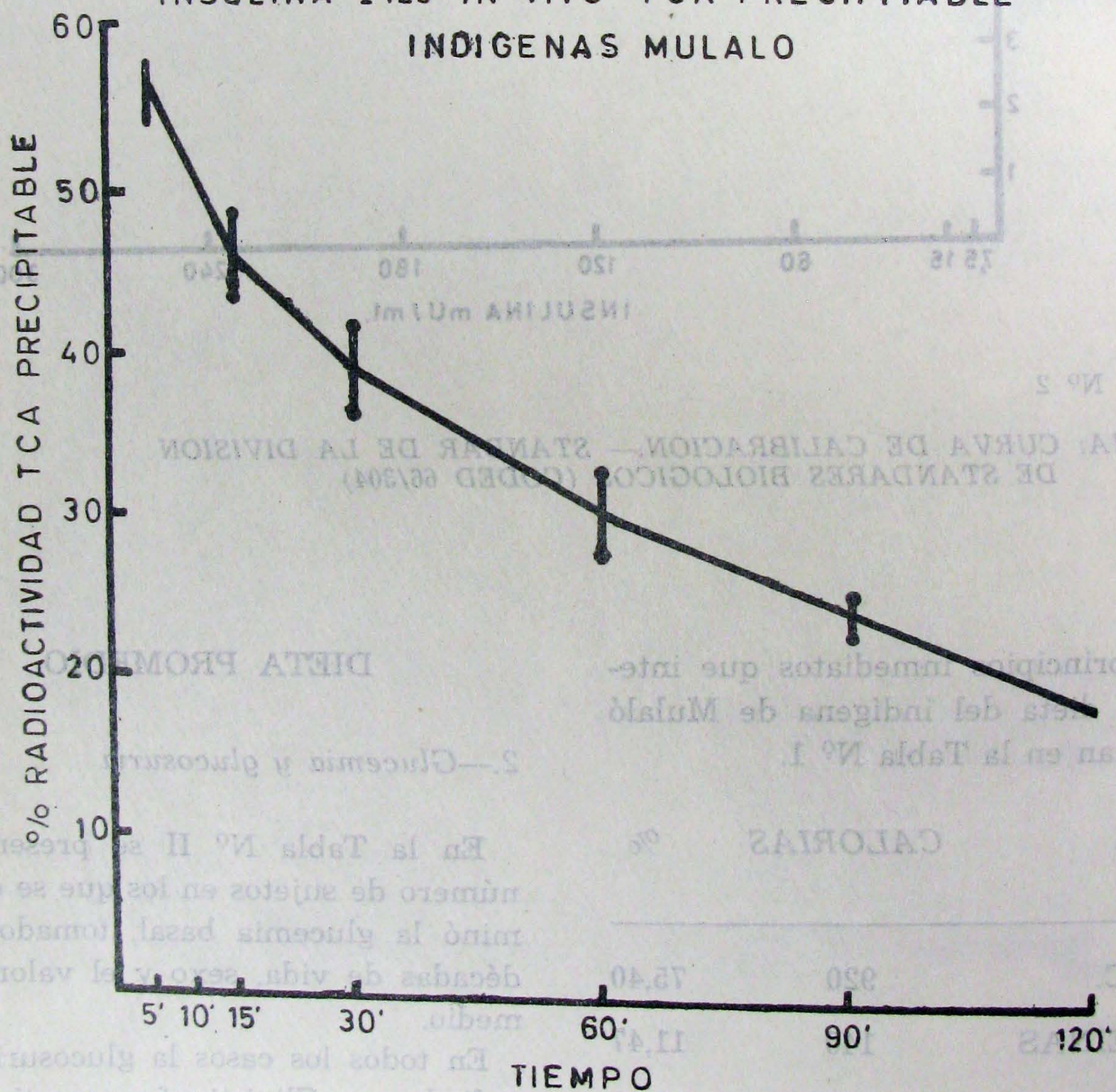


FIGURA Nº 3

INSULINA I125 "IN VIVO" TCA PRECIPITABLE  
INDIGENAS MULALO POR DECADAS VIDA

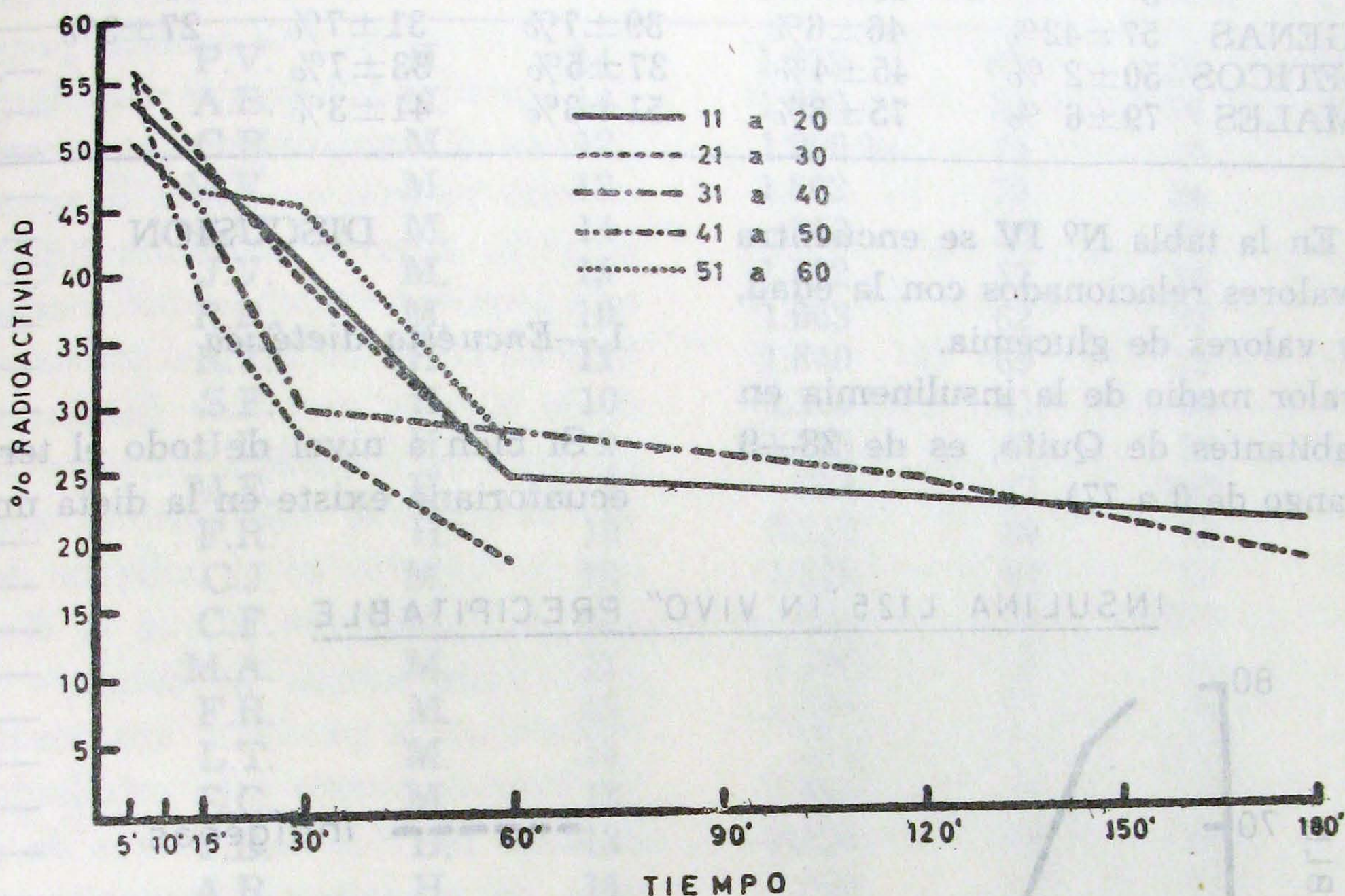


FIGURA N° 4

El valor promedio de la glucemia en indígenas de Mulaló es  $77,34 \pm 6$  mg./100 ml plasma y en 260 sujetos controles  $80,71 \pm 3$ .

3.—Estudio "In vivo" del  $T \frac{1}{2}$  de Insulina I 125

Los resultados de  $T \frac{1}{2}$  de la Insulina I 125 se encuentra en la tabla N° III y en la fig. 3, la curva de desaparición de la radioactividad en los indígenas estudiados.

TABLA N° III.— % TCA Precipitable - Insulina I 125. "In vivo"

Podría llamar la atención el que, en la fig. 4, a los 60' el "range" de  $T \frac{1}{2}$  sea del 18 a 28 % y es que por décadas de vida, el número de sujetos es me-

nor, puesto que en muchos indígenas no se pudo conocer la edad con exactitud.

Se ha realizado el estudio "In vivo" en un grupo de diabéticos insulino-dependientes y en un grupo de sujetos con dieta balanceada, con el objeto de poder ubicar los resultados obtenidos en indígenas, al compararlas con otras muestras de nuestro medio; ya que, siendo los primeros estudios realizados en este sentido, relacionar nuestros resultados con los del trabajo original de G. M. Welsh, carecía de sentido.

4.—Dosificación radioinmunológica de insulina

El valor medio de la insulina en los indígenas de Mulaló es de 35 mU/ml

MUESTRA	TIEMPO					
	5'	15'	30'	60'	90'	120'
INDIGENAS	57 ± 42%	46 ± 6%	39 ± 7%	31 ± 7%	27 ± 3%	
DIABETICOS	50 ± 2%	45 ± 4%	37 ± 5%	33 ± 7%		
NORMALES	79 ± 6%	75 ± 8%	51 ± 3%	41 ± 3%		

± 6. En la tabla N° IV se encuentra estos valores relacionados con la edad, sexo y valores de glucemia.

El valor medio de la insulinemia en 254 habitantes de Quito, es de 38—9 (con rango de 0 a 77).

### DISCUSION

#### 1.—Encuesta dietética

Si bien a nivel de todo el territorio ecuatoriano existe en la dieta una tasa

INSULINA L125 "IN VIVO" PRECIPITABLE

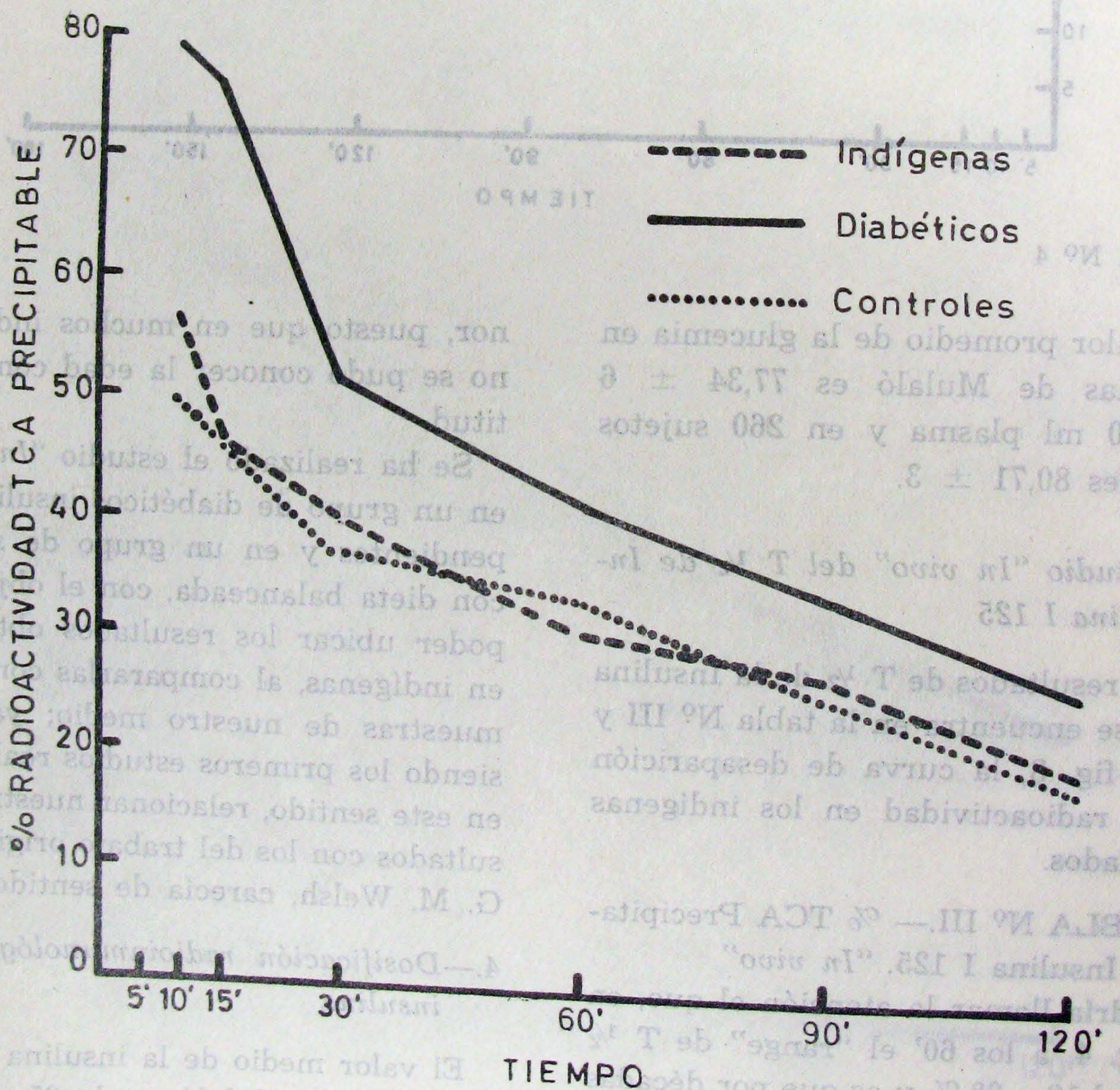


FIGURA N° 5

TABLA N° IV

N°	NOMBRE	SEXO	EDAD	CUENTAS MINUTO	% CUENTAS TOTAL	INSU- LINA	GLU- CEMIA
1.—	P.V.	H.	14	1.732	65	28	92.5
2.—	A.B.	M.	14	1.016	38	76	101.9
3.—	C.R.	M.	12	1.996 1/2	75	16	?
4.—	M.V.	M.	12	1.862	70	24	88.5
5.—	L.L.	M.	14	953	36	82	?
6.—	J.V.	M.	15	1.522	57	38	72.8
7.—	R.R.	M.	10	1.663	62	32	67.0
8.—	R.T.	H.	11	1.840	69	25	73.7
9.—	S.F.	H.	10	1.100	41	70	?
10.—	J.L.	H.	9	1.255	47	58	58.4
11.—	M.E.	H.	?	734	27	106	?
12.—	F.R.	H.	10	2.113	80	12	?
13.—	C.J.	M.	13	1.328	50	52	77.3
14.—	C.F.	M.	11	698	28	107	94
15.—	M.A.	M.	11	2.262	85	10	66
16.—	F.R.	M.	15	1.530	77	40	62.8
17.—	L.T.	M.	14	712	27	108	124.5
18.—	E.C.	M.	13	1.000	27	80	78
19.—	T.B.	B.	13	1.220	46	60	88.5
20.—	A.R.	H.	11	1.559	43	66	67.9
21.—	C.B.	H.	12	1.700	64	30	77.9
22.—	T.M.	H.	55	1.755	66	28	?
23.—	B.C.	M.	12	1.494	56	42	70
24.—	J.S.	H.	32	2.037	77	14	?
25.—	J.R.	M.	48	1.877	71	22	92
26.—	E.C.	H.	39	1.985	75	16	70
27.—	?	H.	28	1.628	62	32	?
28.—	?	M.	22	2.065	74	20	?
29.—	J.J.	H.	42	1.835	69	34	81
30.—	?	M.	30	2.410	91	4	?
31.—	J.P.	H.	35	1.728	65	28	?
32.—	M.C.	M.	48	1.958	74	17	78.2
33.—	?	H.	26	1.550	58	36	?
34.—	O.R.	H.	43	1.756	66	28	?
35.—	M.R.	M.	29	2.788	100	0	102
36.—	?	H.	19	2.067	74	20	?
37.—	M.A.	M.	62	1.330	50	52	?
38.—	A.C.	M.	?	1.600	60	26	68
39.—	J.A.	H.	42	1.650	62	32	?
40.—	?	M.	28	1.494	86	42	90
41.—	A.E.	M.	36	2.480	96	2	?
42.—	J.T.	H.	19	2.011	76	13	?
43.—	?	M.	21	2.118	80	12	74
44.—	P.P.	H.	16	2.042	77	14	?
46.—	E.F.	M.	21	1.162	44	67	82
47.—	P.V.	H.	19	1.624	62	32	?



alta de hidratos de carbono, producto de los hábitos alimenticios de la población, es evidente que éstos se encuentran aún en mayor proporción en la alimentación del indígena de nuestras latitudes y, en nuestro caso concreto, en los indígenas de Mulaló. Si en orden general se considere dieta normal para el adulto, aquella que produzca 2.500 calorías diarias, de las cuales 1.200 son producto de la combustión de 300 gramos de hidrocarbonados, esto significa que en la dieta llamada balanceada o normal los hidratos de carbono participan un 49 %, mientras que en los indígenas de Mulaló estos conforman el 75,40 % de la dieta habitual.

Cifra que por sí sola es significativa y más si se considera que se trata de una dieta hipocalórica.

Es evidente pues, la sobrecarga hidrocarbonada en la dieta del indígena habitante de Mulaló.

## 2.—Glucemia en indígenas de Mulaló

Los niveles de glucemia del indígena con dieta hiperhidrocarbonada se encuentra dentro de límites normales. (Límites inferiores de la normalidad), lo que viene a confirmar la especulación teórica de que el indígena de los Andes Ecuatorianos no padece de diabetes.

En nuestro medio no se encontró ni un solo valor hiperglicémico ni glucosurias positivas, cuando en otras muestras indígenas se han encontrado altas tasas de hiperglicemia y diabetes, siendo quizás la más significativa la de la tribu Pima en Arizona (11).

Está establecido que es fácil provocar diabetes en animales sometidos a una dieta excesiva de hidratos de carbono (2) y, en este sentido, pensamos en la posibilidad de que el indígena sometido a una exigencia pancreática crónica podría, en algún momento de su vida, llegar a presentar hiperglicemia o quizás evidente enfermedad diabética. Lejos de esto, el haber encontrado niveles normales de glucemia y glucosurias negativas en todos los casos estudiados, nos permite asegurar que la diabetes en el indígena de Mulaló es inexistente y que la dieta hiperhidrocarbonada no conduce inexorablemente a producir una insuficiencia insular puesto que, estudiados por décadas de vida los valores de glucemia, no muestran diferencias significativas.

## 3.—Estudio "in vivo" de $T \frac{1}{2}$ de insulina I 125

Se ha demostrado que la insulina marcada es retenida en el plasma por un tiempo mayor en personas diabéticas que en aquellas que no lo son. No se había determinado este factor en sujetos con dieta hiperhidrocarbonada.

Los diabéticos estudiados por nosotros presentan un  $T \frac{1}{2}$  de insulina I 125 más largo que nuestros controles; así: mientras que en los normales la radioactividad TCA es del 33—7 a los 60 minutos, en el diabético tratado está presente todavía en un 28 % a los 120 minutos.

Es evidente que desde los minutos iniciales de la prueba el consumo de

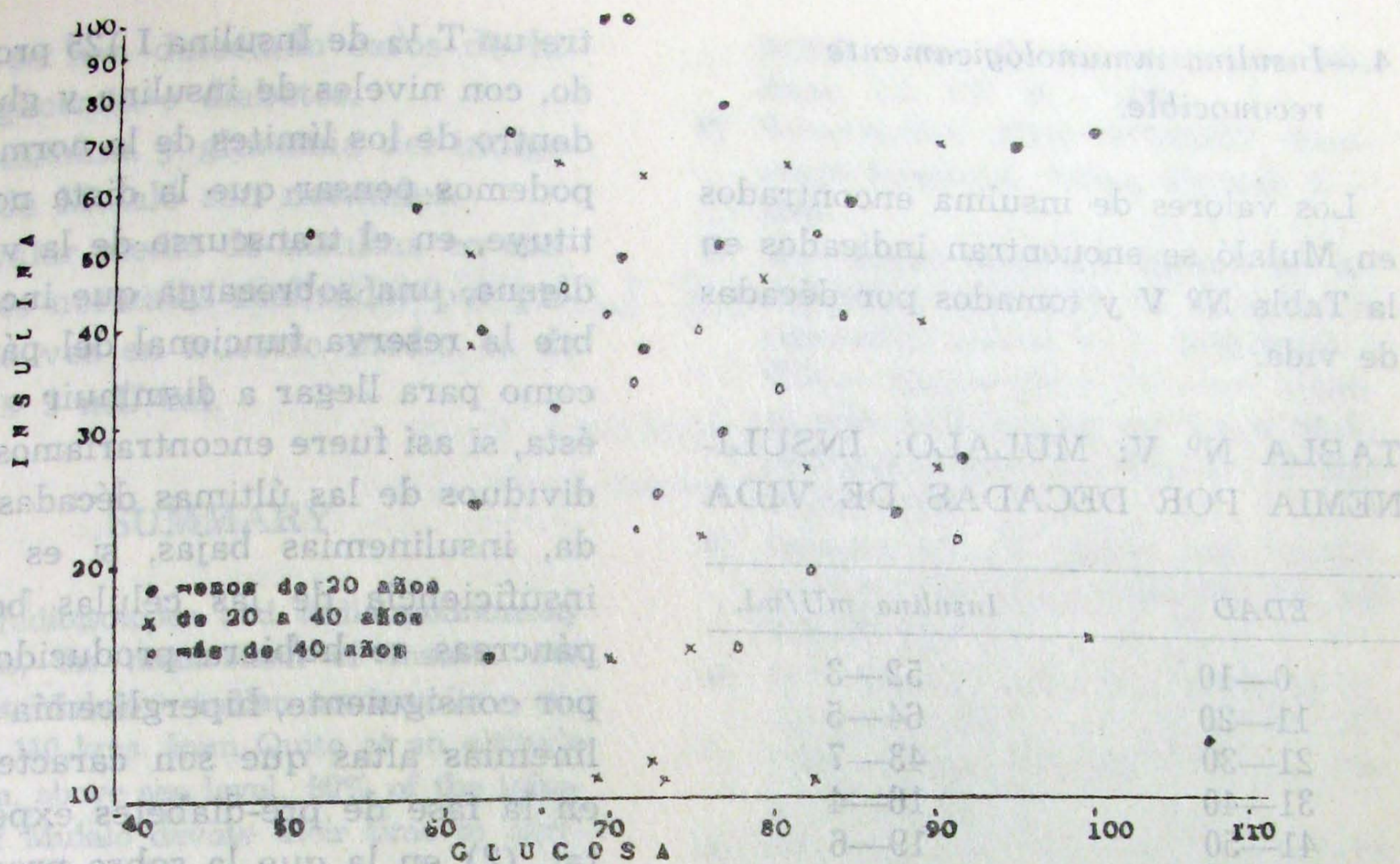


FIGURA Nº 6

INSULINA.— GLUCOSA POR EDADES

la insulina en el diabético se hace en menor proporción, como se demuestra en la fig. 5 en la que la curva de consumo del diabético indica a los 5' un  $79 \pm 6$  mientras en los controles a ese tiempo hay un porcentaje de radioactividad del  $50 \pm 2$ .

La curva de  $T_{1/2}$  de radioactividad en el diabético es paralela a la del indígena de Mulaló y del normal, pero a un nivel superior.

En la fig. 5 se demuestra como la actitud en el consumo de la insulina I 125, el indígena de Mulaló es prácticamente similar a la del individuo con dieta balanceada.

Si consideramos que el indígena consume diariamente un 20% de hidratos de carbono por día, más que el individuo de Quito (tomado como control), consideramos que este factor no

influye en el tiempo de utilización de la insulina.

Lo que consideramos de importancia es la influencia del porcentaje de hidratos de carbono en la dieta sobre el tiempo de desaparición de la insulina del plasma pues, si comparamos nuestros controles de indígenas con los controles normales estudiados por G. W. Welsh, la insulina desaparece más tardíamente del plasma en nuestros casos. A los 60 minutos un 8,3% de la dosis de la insulina marcada es retenida en los casos de Welsh, mientras que en este tiempo nuestros valores son del orden del  $31 \text{ al } 33\% \pm 7$ .

Creemos pues, que una dieta con exceso o aumento de hidratos de carbono hace que el consumo de la insulina sea más lenta.

#### 4.—Insulina inmunológicamente reconocible.

Los valores de insulina encontrados en Mulaló se encuentran indicados en la Tabla N° V y tomados por décadas de vida.

TABLA N° V: MULALO: INSULINEMIA POR DÉCADAS DE VIDA

EDAD	Insulina mU/ml.
0—10	52—3
11—20	64—5
21—30	43—7
31—40	16—4
41—50	19—6
51—60	20—9
61—7	31—8

Los valores encontrados se encuentran en niveles normales. Llama la atención la existencia de niveles mayores hasta los 30 años.

#### COMENTARIO

Si se interrelacionan por décadas de vida los valores obtenidos en el estudio "in vivo", fig. 5, no observamos diferencias mayores en la forma de consumo de la insulina I 125: a los 60' el rango de radioactividad TCA precipitable se encuentra entre el 18 a 28 %.

Más bien llama la atención que el consumo inicial hasta los 30 minutos en individuos de 51—60 años sea más lenta.

Si consideramos, en definitiva, que en los indígenas de Mulaló se encuen-

tre un T  $\frac{1}{2}$  de Insulina I 125 prolongado, con niveles de insulina y glucemia dentro de los límites de la normalidad, podemos pensar que la dieta no constituye, en el transcurso de la vida indígena, una sobrecarga que incida sobre la reserva funcional del páncreas, como para llegar a disminuir o agotar ésta, si así fuere encontraríamos en individuos de las últimas décadas de vida, insulinemias bajas, si es que la insuficiencia de las células beta del páncreas se hubiera producido ya y, por consiguiente, hiperglicemia o insulinemias altas que son características en la fase de pre-diabetes experimental, (2) en la que la sobre producción de insulina "es seguida por una desgranulación y degeneración de las células beta del páncreas".

Es evidente que una mayor ingestión de hidratos de carbono conlleva una mayor producción de insulina, que en el caso del indígena, esta insulina creemos que es consumida "cautelosamente" como lo demuestra el T  $\frac{1}{2}$  de insulina prolongado, con valores de glucemia e insulinemia normales; lo que sugiere la hipótesis de que la sobrecarga dietética hidrocarbonada hace que el T  $\frac{1}{2}$  de insulina sea mayor, para controlar la homeostasis del metabolismo de los hidratos de carbono.— (12, 13, 14, 14).

#### CONCLUSIONES

- 1.—El indígena de Mulaló tiene una evidente sobrecarga hidrocarbonada en su dieta.

- 2.—No se han detectado casos de hiperglicemia o diabetes.
- 3.—La insulina y glucemia del indígena de Mulaló son normales.
- 4.—El valor medio de insulina en controles normales realizados por primera vez en nuestro medio es de  $38 \pm 9$  mU/ml.

### SUMMARY

Using radioisotopes and radioimmunoassay techniques, the metabolism of Insulin was studied at Mulalo —indian community— situated at 110 kms. from Quito at an altitude of 3,018 m. above sea level. 90% of the inhabitants of Mulalo devote their time to agricultural activities.

It is concluded from this study that the Mulalo an indians have a carbohydrate overload in their diet, but no cases of hyperglycemia or diabetes have been detected. The levels of glucose and insulin are within normal limits. The mean value of insulin levels in control subjects was  $38 \pm$  mU/ml.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Endemic Goiter in Mulaló: M. PAREDES SUAREZ, J. R. VAREA, E. MUÑOZ.— VII Congress Pa. Endc. 17 1970.
- 2) The incidence and significance of degranulation of the beta cells in the islets of Langerhans in diabetes Mellitus. BEL, E. T. y AL.— *Endocrinology*, 24: 244, 1948.
- 3) Studies on the Metabolism of Carbohydrates at sea level and at High Altitudes. E. PICON - REATEGUI.— *Metabolism Clin. And Exprerom.* Vol. XI, 1.148.— 1962.
- 4) Insulin I 131. Metabolism in Man, Plasma Binding Distribution and Degradation. GEORGE WELSH, II, N° 10 y col.
- 5) La determinación del Contenido de Insulina en la sangre. Prof. A. E. RENOLD.— *Rev. Sandoz de Ciencias Médicas.* Vol. VII. 26.— 1966.
- 6) Seruminsulin: JEUS HYNCSCE, Kommune hospitalot. Arhus, Dermak 31.— 1966.
- 7) The double Antibody Method for immunoassay of Insulin: Its application in population studies: T. A. WELBORN y COL.— Symposium on "in vitro" produce with Radioisotopos in Clinical Medicine and Research.— Viena 8 - 12 September 1969.
- 8) Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.— HALES CN. and RANDLE, P. J.
- 9) Standars and referente reagents for radio-immunoassay.— Dr. P. MARY COLES.— Symposium on "in vitro"... Viena 8 - 12 Sept. 69.
- 10) The exemplification of the funcional principles for the Attainment of High sensitivity and precision in Radioimmunoassay Techniques in a simpel assay of serum Insulin.— ALBONO, J. and EKNIS R. P.— Symposium on "in vitro" Procedures. Viena 5 - 12 Sept. 69.
- 11) Hiperglycemia in Pima Indians: A preliminary Appraisal od Its Significance. MAX MILLER. P. H. BENNET and T. A. BURCH.— *Biomedical Challenges Presented by the American Indian.* PAHQ.— 89, 1968.
- 12) His differentes Modalites de Repouse Insuline-secretice les decharges vainense at orale en glucose daus la Diabete sucre moninsuline - Dependant.— J. MIROUSE, A. ORSELLI— Symposium on "in vitro" Producedures Viena 8 - 12 Sept. 69.
- 13) Immunologic Aspects of Insulin.— ROSALYN S. YALON - Ph/D and SALOMON BERSON H. D.— *American Journal of Medicine* 882.
- 14) Insulin Radioimmunoassay for Clinical Research in Psichiatric, Pancreatic, Cirrhotic and Irradiated Patients.— P. CSCERRNISCH, M. D. y COL.— Viena 8 - 12 September 1969. Symposium on "in vitro" Procedures.