

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE COBRE EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE HIPOGLUCEMIA Y GRUPO CONTROL**

PAOLA ALEXANDRA CARRERO PACHECO

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar el título de

BACTERIOLOGA

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Santafé de Bogotá D.C
2001**

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE COBRE EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE HIPOGLUCEMIA Y GRUPO CONTROL**

PAOLA ALEXANDRA CARRERO PACHECO

Dra. MYRIAM SABOYA
Directora

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Santafé de Bogotá
2001

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE COBRE EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE HIPOGLUCEMIA Y GRUPO CONTROL**

PAOLA ALEXANDRA CARRERO PACHECO

**DRA. CECILIA DE CARO
JURADO**

**DRA. NELLY SUSANA RUEDA
JURADO**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
Santafé de Bogotá
2001**

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución No 13 de julio de 1946: “La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus tesis de grado”.

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SERICOS DE COBRE EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE HIPOGLUCEMIA Y GRUPO CONTROL**

PAOLA ALEXANDRA CARRERO PACHECO

DRA AURA ROSA MANASCERO
Directora de carrera Bacteriología

DR CARLOS CORREDOR
Decano Académico

Santafé de Bogotá, Junio de 2001

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada quiero agradecerle a Dios por haberme dado la fortaleza y el valor necesario para culminar este gran paso en mi vida.

Agradezco a mis padres Pablo y María Eugenia por haberme apoyado en todo momento sin importar las circunstancias y los obstáculos que sobrevinieran en el transcurso de mi formación profesional.

A mis hermanas, Yessenia y Jennifer a mi novio Gabriel y en general a todos mis familiares por su colaboración incondicional en todo momento.

A la Dra Miryam Saboya, por su valiosa orientación.

A los Drs Alvaro Ayala, Viviana Rodríguez, Ofelia Díez e Isabel Pinzón, por su aporte teórico – práctico para la realización de este trabajo de grado.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pag
RESUMEN	
1. INTRODUCCIÓN	10
2. MARCO TEORICO	12
2.1 GLUCOSA Y METABOLISMO	12
2.2 HIPOGLUCEMIA	14
2.2.1 Definición	14
2.2.2 Sintomatología	15
2.2.3 Diagnóstico	16
2.2.4 Clasificación	18
2.3 OLIGOELEMENTOS	25
2.3.1 Generalidades	25
2.4 COBRE	25
2.4.1 Fuentes y requerimientos	25
2.4.2 Metabolismo	26
2.4.3 Funciones	28
2.4.4 Deficiencia de cobre	31
2.4.5 Exceso de cobre	31
3. JUSTIFICACIÓN	33

4. OBJETIVOS	35
4.1 OBJETIVO GENERAL	35
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
5. MATERIALES Y MÉTODOS	36
5.1 TIPO DE ESTUDIO	36
5.2 HIPÓTESIS	36
5.2.1 Hipótesis nula	36
5.2.2 Hipótesis alternativa	36
5.3 POBLACION A ESTUDIO Y MUESTRA	37
5.3.1 Población a estudio	37
5.3.2 Muestra	37
5.3.3 Criterios de inclusión	39
5.3.4 Criterios de exclusión	40
5.4 EQUIPO	41
5.4.1 Tipo de equipo	41
5.4.2 Condiciones del equipo	41
5.5 MÉTODOS	42
6. RESULTADOS	46
7. DISCUSIÓN	52
8. CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	57

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones del equipo

Tabla 2. Concentraciones de cobre en pacientes hipoglucemicos.

Tabla 3. Concentraciones de cobre en pacientes normales.

Tabla 4. Relación entre niveles de cobre y grupos.

Tabla 5. Grupos y sexo.

Tabla 6. Grupos y hábito de fumar.

Tabla 7. Grupos e ingesta de alcohol.

Tabla 8. Grupos y edad.

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Encuesta.

Anexo B. Consentimiento informado.

Anexo C. Curva de calibración de patrones de cobre.

Anexo D. Curva de control de calidad.

Anexo E. Concentraciones de glicemia en grupo experimental y control.

RESUMEN

En este estudio se buscó asociar los niveles séricos de cobre en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y personas sanas, y relacionar los niveles séricos de cobre en estos pacientes con edad, sexo, hábito de fumar e ingesta de alcohol.

Se trabajó con 30 pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y 30 personas sanas, atendidos en el servicio de consulta externa del Hospital Universitario San Ignacio y la Institución Prestadora de Servicios "Javesalud".

La medición de la concentración sérica de cobre se realizó mediante la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica, la cual se basa en llevar el elemento por medio de una llama a un estado no excitado e ionizado en el que puede absorber radiación externa.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS/PC aplicando el análisis de varianzas(ANOVA).

Teniendo en cuenta que el valor de referencia del cobre en pacientes normales oscila entre 0.7-1.4 mg/l, se concluyó que no existe variación en los niveles de éste entre los dos grupos (pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y personas sanas).

En cuanto a las variables independientes como la edad, el sexo, el hábito de fumar y el consumo de alcohol entre los dos grupos, se concluyó que no tienen relación alguna con los niveles de cobre sérico.

1. INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es un síndrome caracterizado por la disminución de la concentración de glucosa en sangre, menor de 50 mg/dl, asociado a síntomas adrenérgicos como taquicardia, palpitaciones ansiedad o excitación y diaforesis o a síntomas neuroglucopénicos que van desde alteraciones mentales sutiles hasta el coma y la muerte.

Dentro de la dieta es esencial la presencia de iones inorgánicos, los cuales desempeñan papeles importantes en los procesos bioquímicos y fisiológicos del organismo.

El cobre es uno de los oligoelementos de importancia para el óptimo funcionamiento del organismo, ya que hace parte de varias enzimas como lo son la superoxido dismutasa, citocromo oxidasa, tiroxinasa ,entre otras, que participan en numerosos procesos enzimáticos.

El propósito de este estudio fue determinar si existe alguna alteración en los niveles de cobre en pacientes con hipoglucemia.

En estudios realizados a pacientes con diabetes se han encontrado niveles de cobre sérico aumentados, debido a la superproducción de radicales libres que conllevan al aumento de la enzima cobre-zinc superóxido dismutasa (CuZnSOD) que funciona como detoxificante eliminando los peróxidos producidos.

Basados en este hecho, en el presente estudio se midieron las concentraciones de cobre en suero de un grupo de pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y un grupo control, por el método de espectrofotometría de absorción atómica, dando resultados no significativos entre el grupo control y experimental, lo cual sugiere que en pacientes con hipoglucemia no se encuentran alterados los niveles de cobre plasmático.

2. MARCO TEORICO

2.1 GLUCOSA METABOLISMO Y REGULACIÓN

La glucólisis desempeña un papel central en el metabolismo celular porque permite la obtención de energía a partir de la glucosa. Este proceso se realiza por medio de un conjunto de reacciones bioquímicas catalizadas por enzimas, a través de las cuales la glucosa es metabolizada hasta producir compuestos como el piruvato y el lactato. (10)

Por otro lado, es posible considerar la vía glucolítica como una ruta universal ya que se encuentra en todos los tipos celulares estudiados.

En las células la glucosa es captada desde el medio externo al interior celular por difusión facilitada, gracias a la bomba activa Sodio-Potasio, allí es fosforilada por la acción de la hexocinasa o glucocinasa; ésta reacción

permite que la glucosa no salga de nuevo al medio extracelular manteniendo así una concentración de glucosa en sangre normal.

La glucosa se puede generar también a partir de precursores no glucogénicos como el lactato, aminoácidos y glicerol, proceso conocido como gluconeogénesis; este mecanismo transcurre a través de una serie de reacciones catalizadas por enzimas comunes a la glucólisis, aunque en sentido inverso.

La gluconeogénesis y la glucogenólisis se regulan de forma inversa, de modo que, cuando una vía es muy activa, la otra es relativamente inactiva.⁽¹⁷⁾

La absorción o liberación de glucosa por el hígado y sus respectivas cantidades, están determinadas primariamente por su concentración en la sangre. A su vez la concentración de glucosa está regulada por diversas hormonas.

Entre las hormonas que regulan la concentración de glucosa en sangre están la insulina , que estimula la absorción de glucosa por las células

disminuyendo la glucosa sanguínea; el glucagón, que promueve la degradación del glucógeno incrementando así la glucosa sanguínea; la somatostatina, inhibidora de la somatotrofina (H.G) que tiene en su síntesis un tetrapéptido inicial llamado somatomedina que tiene acción insulínica.

2.2 HIPOGLUCEMIA

2.2.1 Definición. La hipoglucemia es usualmente definida como la concentración de glucosa en plasma menor de 50 mg/dl (2.7 mmol/l), que en forma típica, se asocia con síntomas neurogénicos (autonómicos) o neuroglucopénicos, o con ambos.⁽⁴⁾

2.2.2 Sintomatología. Los síntomas provocados por la hipoglucemia pueden dividirse en dos categorías:

- 1) Síntomas adrenérgicos o neurogénicos, debidos a la descarga simpatosuprarenal desencadenada por el descenso de la glucemia. Las manifestaciones adrenérgicas típicas son taquicardia, palpitaciones, ansiedad o excitación y diaforesis. La magnitud de la respuesta

simpatosuprarrenal al descenso de la glucemia es inversamente proporcional a la concentración de glucosa; es decir, cuanto más baja sea la glucemia más intensa será la sintomatología. Sin embargo, parece que los descensos muy graduales de la glucemia dan lugar a respuestas simpatosuprarrenales menos intensas, de forma que las manifestaciones adrenérgicas pueden ser mínimas o incluso imperceptibles si se desarrolla una hipoglucemia moderada.

- 2) Síntomas neuroglucopénicos, debidos a la carencia cerebral de glucosa. Las manifestaciones neuroglucopénicas van desde alteraciones mentales sutiles hasta el coma y la muerte. Entre estos dos extremos, pueden aparecer cefaleas, letargia, sensación de hambre, síntomas visuales, confusión, alteraciones de la conducta, incoordinación y alteraciones de las funciones sensitiva y motora. Los síntomas neuroglucopénicos son en general proporcionales al grado de hipoglucemia, pero algunos enfermos parecen tolerar relativamente bien glucemias bajas, probablemente gracias a la adaptación del cerebro al desarrollo muy gradual de la hipoglucemia, quizá por alteración del transporte de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica, o por la utilización de otras fuentes de energía.

Una vez que la glucemia vuelve a la normalidad, es característica la desaparición rápida de los síntomas de hipoglucemia. No obstante, tras hipoglucemias profundas, la desaparición de los síntomas neuroglucopénicos tarda en producirse horas o incluso días en algunos casos.^(2,6)

2.2.3 Diagnóstico Se diagnostica hipoglucemia en forma definitiva cuando los síntomas se asocian con una concentración baja de glucosa en el plasma y desaparecen después de normalizarse el nivel de glucosa en el plasma todo lo cual es llamado tríada de Whipple.⁽⁹⁾

También puede diagnosticarse hipoglucemia posabsortiva (en ayunas) en ausencia de síntomas, cuando el nivel de glucosa posabsortiva resulta inequívocamente y reproduciblemente bajo. En estos casos, la probabilidad de que el trastorno provoque una hipoglucemia sintomática es tan elevada que se impone la determinación del diagnóstico definitivo.⁽⁹⁾

Otro tipo de hipoglucemia postabsortiva es aquella que se presenta después de un ayuno nocturno, una concentración de glucosa en el plasma inferior a

45 mg/dl es anormalmente baja, los niveles entre 45 y 60 mg/dl son sospechosos y hacen necesario repetir la determinación.

El diagnóstico de hipoglucemia posprandial (reactivo) requiere la documentación de la tríada de Whipple después de una comida mixta. (9)

Excepto en los individuos que emplean fármacos que reducen la concentración de glucosa (en especial la insulina o las sulfonilureas para tratar la diabetes mellitus), la hipoglucemia es un episodio clínico poco común.

Por lo tanto, si no hay síntomas y, en particular no hay mecanismo hipoglucémico clínicamente evidente, debe considerarse la reducción artificial de la concentración de glucosa medida en el plasma.

2.2.4 Clasificación Tradicionalmente la hipoglucemia se clasifica como posprandial (reactiva) o del ayuno. (Ver cuadro 1)

En el primer caso, la disminución de la concentración plasmática de glucosa ocurre únicamente después de las comidas, mientras que en el segundo aparece solo después de horas de ayuno.

La hipoglucemia de ayuno suele indicar la existencia de una enfermedad base, mientras que los síntomas de hipoglucemia posprandial pueden aparecer sin que se detecte enfermedad alguna.

- Hipoglucemia posprandial: la causa más frecuente de esta, es el hiperinsulinismo de origen alimentario. Los pacientes sometidos a gastrectomía, gastreyuyonostomía piloroplastia o vagotomía sufren episodios de hipoglucemia después de las comidas, probablemente por el vaciamiento gástrico rápido y la absorción brusca de glucosa con liberación excesiva de insulina. La concentración de glucosa desciende con mayor rapidez que la de insulina y el desequilibrio entre insulina y glucosa causa la hipoglucemia.⁽²¹⁾

La ingestión de fructosa o galactosa induce hipoglucemia en los niños con intolerancia a algunos de estos dos carbohidratos.

La hipoglucemia alimentaría idiopática se divide en dos síndromes: hipoglucemia verdadera y pseudohipoglucemia.

En el primer caso los síntomas adrenérgicos aparecen en el periodo posprandial principalmente, o en menor grado aparecen espontáneamente a cualquier hora del día acompañados de un descenso de la glucemia. El trastorno es bastante raro y su patogenia se desconoce, aunque podría consistir en una disfunción sutil del aparato gastrointestinal.

La pseudohipoglucemia es un trastorno en el cual aparecen síntomas adrenérgicos sugestivos de hipoglucemia de 2 a 5 horas después de la comida, sin que la glucosa plasmática haya descendido en el momento de la aparición espontánea de los síntomas. Este trastorno suele autodiagnosticarse y se "confirma" con una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 5 horas de duración en la que la glucemia es menor de lo "normal" entre las 2 y las 5 horas.

- Hipoglucemia de ayuno: las causas de ésta son numerosas y todas ellas se caracterizan por el desequilibrio entre la producción hepática de glucosa y la

utilización de ésta en los tejidos periféricos.

En ocasiones, la hipoglucemia de este tipo se debe fundamentalmente a un defecto de la producción de glucosa, mientras que en otras el problema es un exceso de utilización. Existen circunstancias en los que aparecen ambos defectos. Así, por ejemplo, si se produce insulina en exceso, la utilización de glucosa aumentará, con supresión de su producción hepática. Esta supresión obedece al bloqueo por la insulina del efecto glucogenolítico y gluconeogénico de las hormonas contrareguladoras.

La hipoglucemia por problemas de aporte (alteración de la producción de glucosa) responde, de forma característica, a la administración de una cantidad mucho menor de glucosa que la exigida por el organismo. (Utilización excesiva de glucosa)

Producción insuficiente de glucosa: las causas de producción insuficiente de glucosa en ayuno se agrupan en cinco categorías: 1) déficit hormonal, 2) defectos en las enzimas glucogenolíticas o gluconeogénicas, 3) aporte insuficiente del sustrato, 4) enfermedades hepáticas y 5) fármacos.^(21,9)

Las alteraciones enzimáticas que producen hipoglucemia suelen diagnosticarse en los niños, pero no en adultos, por ejemplo el déficit de glucosa-6-fosfatasa. (degradación de glucógeno)

El alcohol induce hipoglucemia, pero solo cuando el ayuno se prolonga lo suficiente para que se agoten los depósitos hepáticos de glucógeno. En éste caso, la producción hepática de glucosa depende de la gluconeogénesis, la cual queda bloqueada y la producción hepática de glucosa disminuye, entonces aparece hipoglucemia. No es necesaria la ingestión de grandes cantidades de etanol para que aparezca este síndrome, ya que basta una concentración plasmática de alcohol de solo 25 mg/dl para que los síntomas aparezcan.

La pentamidina, las sulfamidas, los salicilatos, el propanolón y la quinina probablemente producen hipoglucemia solo en raras ocasiones. La pentamidina provoca la histólisis de las células β ("escape de insulina") que disminuye la concentración de glucosa en plasma.

Utilización excesiva de glucosa: esta ocurre en dos circunstancias, en presencia de hiperinsulinismo y cuando no se dispone de ácidos grasos libres ni de cetonas para su oxidación en los tejidos.

Existen cuatro causas fundamentales de hipoglucemia hiperinsulinémica: insulinoma, administración exógena de insulina, tratamiento sulfonilureas y una forma especial de autoinmunidad contra la insulina. El término insulinoma se aplica de forma genérica a tumores sólidos solitarios, microadenomatosis e hiperplasia de las células de los islotes.

El efecto Somogyi conocido también como fenómeno de la hiperglucemia poshipoglucemia, fue descrito por el fisiólogo húngaro Somogyi en 1938. Los componentes de este fenómeno se basan en: 1)hiperglucemia poshipoglucemia por exacerbación de la respuesta contrareguladora 2)combinación de hipoglucemia nocturna (3-4 de la madrugada) con hiperglucemia en ayunas. El error más frecuente que perpetúa ésta situación, es el aumento (en vez de la reducción) en la dosis de insulina pre-cena en un intento de eliminar la hiperglucemia antes del desayuno.⁽⁹⁾

A pesar de tratarse de uno de los conceptos clásicos de la diabetología, la fisiopatología del llamado efecto Somogyi es aún discutida e incluso muchos investigadores dudan de su existencia real como entidad propia.⁽⁹⁾

Cuadro 1. CLASIFICACION CLINICA DE LA HIPOGLUCEMIA

- ◆ Hipoglucemia posabsortiva (en ayunas)
 - A. Fármacos, en especial insulina y sulfonilureas, y alcohol
 - B. Insuficiencia orgánica crítica
 - 1. Insuficiencia hepática
 - 2. Insuficiencia renal
 - 3. insuficiencia cardiaca
 - 4. Sepsis
 - 5. Inanición
 - C. Deficiencias hormonales
 - 1. Cortisol, hormona del crecimiento o ambos
 - 2. Glucagón y adrenalina
 - D. Tumores de células no-beta
 - E. Hiperinsulinismo endógeno
 - 1. Insulinoma (y trastornos relacionados)
 - 2. Secretagono de células beta, (sulfonilurea)
 - 3. Hipoglucemia autoinmune
 - a. Anticuerpos contra la insulina
 - b. Anticuerpos contra el receptor de insulina
 - c. Anticuerpos contra las células beta
 - F. Hipoglucemia de la lactancia y la infancia
 - 1. Hipoglucemias neonatales
 - 2. Deficiencias congénitas de enzimas glucogénicas
 - 3. Hipoglucemia cetósica de la infancia
- ◆ Hipoglucemia posprandial (reactiva)
 - A. Deficiencias congénitas de enzimas del metabolismo de los hidratos de carbono
 - 1. Galactosemia
 - 2. Intolerancia hereditaria a la fructosa
 - B Hipoglucemia alimentaria

Fuente. Medicina interna de Harrison

2.3 OLIGOELEMENTOS

2.3.1 Generalidades. Los oligoelementos son metales que se encuentran en los líquidos orgánicos en concentraciones inferiores a 1µg por gramo de peso húmedo. La mayoría son elementos nutritivos esenciales para el ser humano. Otros son esenciales para algunas especies, y podrían ser necesarios para el hombre.

Las funciones de estos oligoelementos y de metales más abundantes (Sodio,Potasio,Calcio,Magnesio) vienen determinadas, en parte, por sus cargas, movilidad y constantes de unión a los ligandos biológicos. (2,3)

El grupo integrado por el Fe, Zn, Cu y otros, forman fuertes complejos estáticos con proteínas y enzimas convirtiéndose en componentes integrales de las mismas.

2.4 Cobre

2.4.1 Fuentes y requerimientos. El cobre se encuentra distribuido en los alimentos. Las fuentes más abundantes son los mariscos, el hígado, el riñón,

el cerebro, las nueces, las leguminosas secas, las pasas y el cacao. Los requerimientos diarios para una persona adulta son de 2 a 3 mg, y los niveles en suero oscilan entre 0.7 -1.4 mg/l.⁽¹⁰⁾

2.4.2 Metabolismo

Absorción. El cobre se absorbe primariamente en el tracto gastrointestinal aunque pequeñas cantidades pueden ser incorporadas por medio de inhalación y contacto con la piel, la absorción se realiza a través de las células en borde de cepillo de la mucosa intestinal y estas subsecuentemente lo transfieren por medio de la membrana basolateral a fluidos intersticiales.

Una porción del cobre absorbido, es perdido durante el intercambio en las células intestinales el cual es eliminado por las heces.

El cobre absorbido en las células endoteliales es “secuestrado” por la metalotioneína que es una proteína con 62 aminoácidos y dos dominios ricos en cisteína los cuales pueden aceptar más de 12 átomos de cobre, o puede pasar a la circulación portal. ⁽⁷⁾

En el pulmón la absorción ocurre a través de la inhalación de drogas o polvos que contengan cobre (spray), estos factores pueden incrementar la absorción y acumulación del elemento. (7)

Usos tópicos de compuestos de cobre, que se utilizan como tratamiento para la prevención de infecciones microbianas, pueden incrementar su absorción.(7)

El balance de cobre está controlado por el aporte alimenticio y por las variaciones de eliminación por las heces. Si las reservas orgánicas están saturadas, la absorción puede reducirse del 80 al 90%.

La capacidad de absorción está influenciada por muchos factores alimenticios como cadmio, cobalto, molibdeno, hierro, zinc, fibra y proteína. La absorción del cobre disminuye cuando es grande el aporte de zinc, dado que ambos minerales compiten por la formación de compuestos con las proteínas.(2,7)

Transporte. El hígado es el órgano que tiene mayor distribución de cobre en los mamíferos.

En sangre el cobre esta distribuido en las células rojas, en plasma está asociado con proteínas y un pool labil de moléculas complejas de bajo peso molecular. En humanos aproximadamente 80-90 por ciento del cobre plasmático está unido a la ceruloplasmina, mientras que el resto está unido a la albúmina y aminoácidos.

El cobre es absorbido en el duodeno pasa a vía sanguínea y es capturado por la albúmina o aminoácidos, a esta unión se le llama cobre de reacción directa, o puede unirse a las cuproproteinas en el hígado en donde es ligado a la ceruloplasmina que desempeña funciones antioxidantes, esta unión es conocida como cobre de reacción indirecta. (7,10)

Excreción. Aproximadamente el 80% del cobre se excreta vía biliar, se elimina por el intestino y va a las heces. Un 16% es excretado directamente por la mucosa intestinal y el 4% por los riñones.(9,10)

Mínimas cantidades de cobre son perdidas por sudoración. Esta pérdida se cree no es suficiente para alterar el balance normal del cobre.

2.4.3 Funciones. La función del cobre en el metabolismo humano incluye la

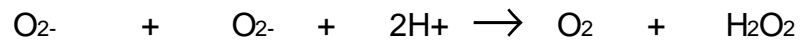
producción de energía en las mitocondrias, el entrecruzamiento de la elastina y el colágeno, la formación de melanina, la hematopoyesis y el desarrollo del tejido nervioso y óseo.

El cobre es un constituyente de varias proteínas, muchas de las cuales son enzimas importantes entre las cuales se encuentran:

Superoxido Dismutasa. (CuZn SOD) Es una enzima encontrada en varios compartimientos de las células. La enzima citosólica, compuesta de dos subunidades similares que contienen cada una un equivalente de Cu^{2+} y Zn^{2+} , en tanto que en la enzima mitocondrial contiene Mn^{2+} .

La CuZnSOD es la quinta proteína más corriente del organismo humano. Se encuentra en muchas células y tejidos como eritrocitos, cerebro e hígado, de donde ha recibido los nombres de eritrocupreína, cerebrocupreína y hepatocupreína, respectivamente.⁽²⁾

Esta enzima cataliza la descomposición del anión radical libre superóxido y por consiguiente tiene una importante función en la protección de las células contra los efectos nocivos de este ion.⁽²⁾



Ceruloplasmina. Es una proteína plasmática, que tiene un peso de 160 000 daltons, se sintetiza en el hígado y tiene 8 átomos de cobre por molécula. Su concentración normal en plasma es de 30 mg/dl.

La ceruloplasmina regula los niveles plasmáticos de las hormonas adrenalina, noradrenalina, serotonina y melatonina, y además es necesaria para la producción de glóbulos rojos.⁽¹⁰⁾

La carencia de cobre puede llevar a un almacenamiento de hierro en el hígado que impide su transporte a las células sanguíneas, contribuyendo a la oxidación más fácil del hierro y a la formación de radicales peróxidos en las células. ⁽⁷⁾ La ceruloplasmina tiene efecto antioxidante y puede neutralizar estos radicales.

Citocromo-oxidasas. Es un sistema enzimático de extraordinaria importancia para el metabolismo.

Es el componente terminal del conjunto del transporte electrónico, reoxida el

citocromo c, reduce el oxígeno y tiene alto potencial redox.

La oxidasa contiene cobre, además de un sistema hierro-porfirinas. El cobre también experimenta una reacción de oxido-reducción ($\text{Cu}^{2+} + e \leftrightarrow \text{Cu}^{+}$) durante el transporte de electrones. (10,11)

2.4.4 Deficiencia de cobre. Las dietas pobres en cereales no refinados, legumbres, granos, frutos secos e hígado y el uso de suplementos de zinc sugieren una deficiencia alimentaria.

Se encuentran niveles de cobre sérico disminuidos en la malnutrición proteica en prematuros alimentados exclusivamente con leche de vaca, en la alimentación parenteral prolongada, en el síndrome de Menkes, donde hay un defecto determinado genéticamente y ligado al cromosoma X de la absorción intestinal de cobre, síndrome de mala absorción, y en el síndrome nefrótico con pérdida de proteínas, entre otros estados.

En la deficiencia intensa de cobre es frecuente encontrar la aparición de anemia por estar deprimida la síntesis del grupo hemo. También aparecen trastornos neurológicos relacionados con una síntesis disminuida de mielina.

2.4.5 Exceso de cobre. Se han encontrado concentraciones aumentadas de cobre en infecciones agudas o crónicas, en la enfermedad de Parkinson y diabetes mellitus.^(2,11) Estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 han mostrado alteraciones en el metabolismo del cobre. Concentraciones aumentadas de este oligoelemento fueron observadas en pacientes diabéticos con complicaciones de retinopatía, hipertensión, enfermedad macrovascular o la combinación de las tres.⁽¹⁾

El exceso de origen alimenticio se sospecha por el uso de suplementos de cobre de venta libre. ⁽²¹⁾

3. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio hace parte de la línea de investigación del proyecto de "Medición de los niveles séricos de Mg, Cu, Zn, Mn, y enzimas relacionadas con el metabolismo de éstos, en diferentes patologías, realizado por el departamento de Química, Bioquímica y Nutrición de la Pontificia Universidad Javeriana. Haciendo referencia en éste estudio a la asociación de niveles de cobre sérico en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia .

La hipoglucemia es un síndrome poco frecuente en nuestro medio, debido a su difícil diagnóstico clínico y paraclínico por los estrictos criterios de inclusión como lo son tener una glucemia menor de 50 mg/dl⁽⁴⁾ asociada a una sintomatología clínica típica; sin embargo es muy común encontrar pacientes que presentan sintomatología de hipoglucemia y sus niveles de glucemia se encuentran por encima de 50 mg/dl y por debajo de 65 mg/dl, siendo este último el valor límite inferior considerado como normal.

En este estudio se buscó dar respuesta al interrogante: si en los pacientes con hipoglucemia existe alguna alteración en el metabolismo del cobre,

teniendo en cuenta que en pacientes con diabetes la concentración de cobre se encuentra alterada; aportando así nuevas expectativas o resolviendo interrogantes en cuanto a la relación cobre-hipoglucemia.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Asociar los niveles séricos de cobre (Cu^{2+}) en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y grupo control, en la población consultante del Hospital Universitario San Ignacio y la Institución Prestadora de Servicios "Javesalud", durante los periodos comprendidos entre los meses de noviembre y diciembre del año 2000 y de enero a abril del año 2001

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar los niveles séricos de cobre en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y en personas sanas.
- Relacionar las concentraciones de cobre en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y en el grupo control con la edad, sexo, ingesta de alcohol y habito de fumar.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Analítico experimental

Procedimiento metodológico mediante el cual, un grupo de individuos o conglomerado ha sido dividido aleatoriamente en grupos de estudio y control (o testigos) y analizados con respecto a algún factor de protección, medida preventiva , plan de tratamiento o diagnóstico.

5.2. HIPÓTESIS

5.2.1 Hipótesis nula

Los niveles séricos de cobre en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia son iguales a los del grupo control.

5.2.2 Hipótesis alternativa

Los niveles de cobre en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia son diferentes a los del grupo control.

5.3. POBLACIÓN EN ESTUDIO Y MUESTREO

5.3.1 Población en estudio

Pacientes con diagnóstico de hipoglucemia, atendidos en el servicio de consulta externa del Hospital Universitario San Ignacio y la Institución Prestadora de Servicios "Javesalud", durante el periodo comprendido entre los meses de noviembre y diciembre del año 2000 y enero a abril del año 2001.

5.3.2 Muestra

Para la realización de éste estudio se utilizó el sistema de muestreo aleatorio simple, el cual tiene como base el tamaño de muestra en la estimación de una media poblacional.

Formula:

$$n = \left[\frac{Z_0 \sigma}{E} \right]$$

Donde:

$$\sigma = 3.05$$

$$Z_0 = 2$$

$$E = 0.8$$

Tamaño poblacional = 60 (grupo experimental y grupo control)

Error máximo permitido = 0.8

Nivel de confianza = 95%

Tamaño de la muestra = 30 grupo experimental

30 grupo control

El total de los pacientes respondieron una encuesta (Véase el Anexo A) la cual contenía una serie de preguntas relacionadas con el síndrome hipoglucémico y las diferentes variables estudiadas, luego se les dio a conocer un consentimiento informado (Véase el Anexo B) el cual firmaron si

deseaban colaborar voluntariamente en el estudio; a continuación se les tomaron las muestras correspondientes a una glicemia basal (en ayunas) y una glicemia dos horas poscarga de 75 g de glucosa, bajo la supervisión constante del paciente durante el intervalo de tiempo que requería la prueba.

Las muestras obtenidas fueron centrifugadas, con el suero obtenido se procesaron las glicemias. Posteriormente los sueros se llevaron a una temperatura de congelación para su conservación y final medición del oligoelemento en estudio.

Las muestras ya analizadas fueron decontaminadas con hipoclorito de sodio al 5% para su posterior eliminación.

5.3.3 Criterios de Inclusión.

Grupo I. Pacientes con hipoglucemia

1. Hombres y mujeres con edades entre 15 y los 50 años, atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio y la Institución Prestadora de Servicios "Javesalud". Con diagnóstico de hipoglucemia, para lo cual se utilizaron como base diagnóstica la historia clínica y los exámenes paraclínicos.

2. Pacientes que no estaban recibiendo ningún tipo de tratamiento médico que tuviese cobre.

3. Pacientes que no presentaron problemas de malabsorción en el momento de inclusión al estudio.

4. Pacientes que no presentaban patologías asociadas.

Grupo II Personas sanas

1. Hombres y mujeres con edades entre los 15 y 50 años.

2. Que cumplieron con lo criterios clínicos de buen estado de salud.

3. Que no recibieran suplementos que tuvieran cobre.

5.3.4 Criterios de exclusión.

Grupo I. Pacientes con hipoglucemia

1. Pacientes con antecedente de diabetes mellitus y que recibieran manejo

con hipoglucemiantes orales.

2. Mujeres en estado de embarazo.

3. Pacientes que presentaron problemas de malaabsorción.

4. Pacientes que estuvieron recibiendo tratamiento con suplemento de cobre.

5. Paciente que estuvieran cursando una infección activa.

II. Personas sanas

1. Personas que no cumplieron con criterios clínicos de buen estado de salud.

2. Que cursaban con algún tipo de infección.

3. Que estuvieron consumiendo suplementos que tuviesen cobre.

5.4 EQUIPO

5.4.1 Tipo de equipo

Espectrofotómetro de Absorción Atómica (EAA) Simadzu A.A 640-13.

5.4.2 Condiciones del equipo.

Tabla 1. Condiciones del equipo

LONGITUD DE ONDA	324.7 nm
PRESION DE AIRE	1.4 kg/cm²
PRESION DE ACETILENO	0.5 kg/cm²
FLUJO DE AIRE	9 l/min
FLUJO DE ACETILENO	2 l/min
ALTURA DEL QUEMADOR	5mm
CORRIENTE DE LAMPARA	7 miliamperios

5.5 METODOS

Para la realización de este estudio se tomó una población de 30 sueros de pacientes con hipoglucemia y 30 personas sanas. Los datos de los pacientes fueron aportados por la Unidad de Estadística del Hospital Universitario San Ignacio y la Institución Prestadora de Servicios "Javesalud". Fueron contactados vía telefónica y citados para la toma de la muestra.

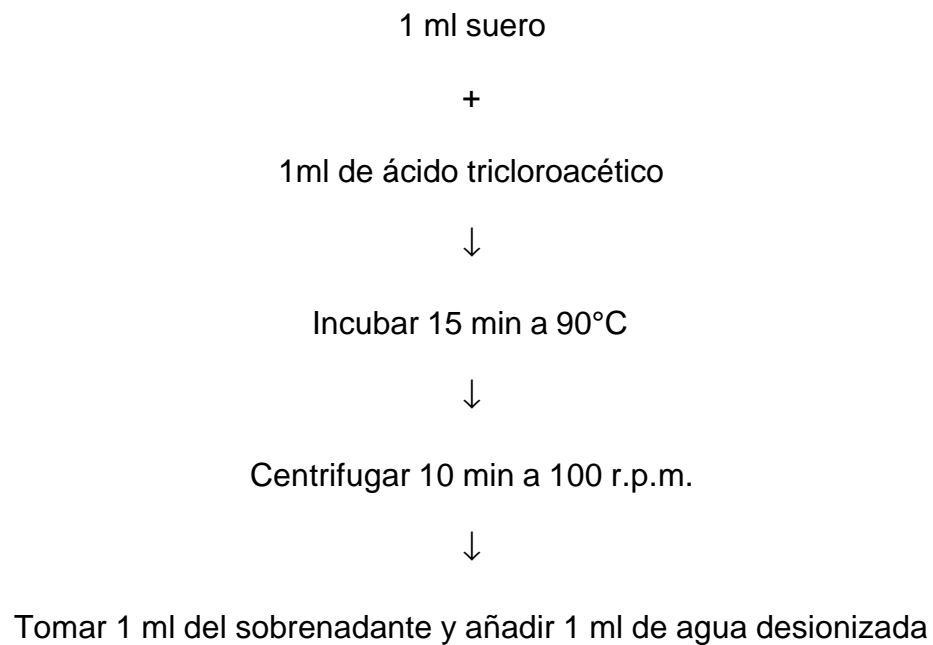
Para la selección de los pacientes con aparente hipoglucemia se tuvo en cuenta rangos de edad entre 15 y 50 años, historia clínica con diagnóstico de hipoglucemia y valores de glicemia basal y posprandial menores de 65mg/dl.

Para la selección de muestras del grupo control, se escogieron personas con edades entre los 15 y 50 años, consideradas sanas de acuerdo a su historia clínica y contestando una encuesta realizada previamente.

Se procesaron las glicemias basal y post sobrecarga de 75 g de glucosa por el método de la Glucosa Oxidasa (GOD) utilizando el equipo RA-50,(Véase el Anexo E) se congelaron a -20°C hasta el momento de hacer la medición del cobre por la técnica de absorción atómica.

Para el control de calidad, se recolectaron muestras de personas sanas, y se hizo un pool de sueros para medir concentración de cobre.

Para el proceso de la medición de cobre, las muestras se desproteinizaron con ácido tricloroacético (ATA al 20% v/v), para evitar que las proteínas contenidas en el suero interfirieran en la lectura del cobre en el Espectrofotómetro de Absorción Atómica.



Para realizar la medición del cobre se realizaron 2 patrones como base de

lectura, los cuales tenían concentraciones de 1 y 2 ppm con sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) y agua desionizada con un volumen final de 100 ml, y un blanco que contenía agua desionizada y ATA al 20% con un volumen final de 100 ml.

Las lecturas de los patrones y el cobre sérico del pool control de calidad se repitieron 20 veces.

Se procedió a realizar una curva de calibración con las lecturas de las absorbancias y las concentraciones de los patrones.(Véase el Anexo C)

En ésta curva se extrapolan las lecturas de las absorbancias del pool control de calidad, obteniéndose las concentraciones finales. Estas concentraciones se utilizan para realizar la curva de Levy Jennings, y luego se distribuyen en alícuotas para ser congeladas y usadas cada vez que se haga lectura de cobre en las muestras a analizar.(Véase el anexo D)

Realizado el control de calidad se prosigue a realizar las lecturas de los niveles de cobre en los 30 pacientes con hipoglucemia y los 30 controles normales.

Utilizando la curva de calibración ya realizada se obtuvieron las concentraciones finales de cobre sérico en los pacientes con diagnóstico de hipoglucemia (Véase tabla 2), y en el grupo control (Véase Tabla 3).

El análisis estadístico de los datos se realizó por ANOVA (Análisis de varianza), con el modelo multivariado que evalúa el efecto independiente de cada variable y el efecto combinado entre las variables en estudio. El programa en el cual se realizaron estos análisis fue SPSS/PC.

6. RESULTADOS

Tabla 2. Absorbancias y concentraciones de cobre sérico en pacientes hipoglucémicos.

NUMERO DE MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION mg/l	NUMERO DE MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION mg/l
1	0.051	0.90	16	0.059	1.02
2	0.045	0.78	17	0.049	0.80
3	0.046	0.80	18	0.040	0.70
4	0.097	1.70	19	0.037	0.64
5	0.050	0.88	20	0.041	0.72
6	0.054	0.94	21	0.035	0.60
7	0.020	0.34	22	0.045	0.78
8	0.062	1.08	23	0.060	1.04
9	0.045	0.78	24	0.036	0.62
10	0.055	0.96	25	0.035	0.60
11	0.041	0.72	26	0.034	0.58
12	0.056	0.98	27	0.041	0.72
13	0.035	0.60	28	0.046	0.80
14	0.041	0.72	29	0.030	0.52
15	0.044	0.76	30	0.024	0.42

Rango de concentraciones de cobre en el grupo experimental: 0.34-1.70 mg/l

Media de concentraciones de cobre en el grupo experimental: 0.740 mg/l.

Tabla 3. Absorbancias y concentraciones de cobre sérico en el grupo control.

NUMERO DE MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION mg/l	NUMERO DE MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION mg/l
1	0.060	1.04	16	0.085	1.48
2	0.038	0.66	17	0.039	0.68
3	0.042	0.74	18	0.051	0.84
4	0.038	0.66	19	0.032	0.56
5	0.041	0.72	20	0.072	1.24
6	0.050	0.88	21	0.036	0.62
7	0.040	0.70	22	0.039	0.68
8	0.036	0.62	23	0.023	0.40
9	0.029	0.50	24	0.022	0.38
10	0.032	0.56	25	0.037	0.64
11	0.040	0.70	26	0.024	0.42
12	0.030	0.52	27	0.020	0.34
13	0.056	0.98	28	0.030	0.52
14	0.048	0.84	29	0.033	0.58
15	0.068	1.16	30	0.049	0.98

Rango de concentraciones de cobre en el grupo control: 0.34-1.48 mg/l

Media de concentraciones de cobre en el grupo control: 0.70 mg/l

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS/PC, en donde una prueba es significativa cuando el p o nivel de significancia se encuentra por debajo de 0.05.

Las variables estudiadas en este estudio fueron hipoglucemia, cobre, edad, sexo, hábito de fumar e ingesta de alcohol.

Tabla 4. Relación de los niveles de cobre entre el grupo experimental y grupo control.

Variable	N	GRUPO	Media	Error Estándar	95% Intervalo de Confianza		P
					Límite Inferior	Límite Superior	
COBRE	30	Normal	.702	.058	.583	.820	.325
	30	Hipoglucemia	.740	.058	.620	.859	

*Como puede observarse, en la tabla se hace una comparación entre los niveles séricos de cobre en el grupo experimental y grupo control, anotándose que el p fue mayor de 0.05 lo cual indica que no existen diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5. Grupos y sexo

Variable	GRUPO	N	SEXO	Media	Error Estándar	95% Intervalo de Confianza		P
						Límite Inferior	Límite Superior	
COBRE	Normal	25	Mujeres	.739	.066	.604	.874	.971
		5	Hombres	.620	.115	.384	.856	
	Hipoglucemia	25	Mujeres	.811	.067	.674	.948	
		5	Hombres	.584	.115	.348	.820	

* La variable sexo no muestra diferencias significativas en los niveles de cobre en los grupos por tener un p mayor de 0.05.

Tabla 6. Grupos y hábito de fumar

Variable	GRUPO	N	FUMAR	Media	Error Estándar	95% Intervalo de Confianza		P
						Límite Inferior	Límite Superior	
COBRE	Normal	18	No	.634	.082	.467	.801	.320
		12	Si	.742	.079	.581	.903	
	Hipoglucemia	24	No	.704	.069	.563	.845	
		6	Si	.800	.105	.585	1.015	

*La variable fumadores no muestra diferencias significativas en los niveles de cobre entre los grupos control y experimental, por tener un p mayor de 0.05.

Tabla 7. Grupos e ingesta de alcohol

Variable	GRUPO	N	ALCOHOL	Media	Error Estándar	95% Intervalo de Confianza		P
						Límite Inferior	Límite Superior	
COBRE	Normal	25	No	.686	.066	.551	.821	.270
		5	Si	.736	.115	.500	.972	
	Hipoglucemia	22	No	.812	.073	.663	.962	
		8	Si	.667	.091	.481	.854	

*La variable ingesta de alcohol no muestra diferencias significativas en los niveles de cobre entre los grupos control y experimental, por tener un p mayor de 0.05.

Tabla 8. Grupos y edad

Variable	GRUPO	N	RANGO EDAD	Media	Error Estándar	95% Intervalo de Confianza		P
						Límite Inferior	Límite Superior	
COBRE	Normal	12	16-23	.596	.096	.399	.793	.660
		8	24-35	.894	.115	.658	1.130	
		7	36-45	.552	.116	.315	.790	
		3	>46	.820	.149	.516	1.124	
	Hipoglucemia	9	16-23	.675	.126	.418	.933	
		9	24-35	.725	.115	.490	.960	
		4	36-45	.853	.136	.575	1.131	
		8	>46	.726	.099	.523	.929	

* La variable edad no muestra diferencias significativas en los niveles de cobre entre los grupos control y experimental por tener un p mayor de 0.05

7. DISCUSIÓN

Estudios realizados por Walter et al. han mostrado que los niveles de cobre en suero y plasma se encuentran aumentados o normales en pacientes con hiperglucemia, debido quizás a la alteración del metabolismo de éste oligoelemento en el desarrollo de la enfermedad.

Autores como Beshgetoor y Hambidge sugieren que el incremento en las concentraciones de cobre en suero se encuentran en respuesta a estrés, inflamación, infección, enfermedad de Parkinson y diabetes mellitus, sin embargo en pacientes con hipoglucemia no se han realizado estudios sobre su relación con las concentraciones de cobre en plasma o suero por lo que no se conoce realmente su alteración en este síndrome.

En este estudio se quiso encontrar la asociación de los niveles séricos de cobre en pacientes hipoglucémicos, observándose que no hay diferencia significativa entre el grupo control y el grupo experimental, lo cual sugiere que el síndrome en estudio no se relaciona con el metabolismo del cobre.

Basado en el estudio realizado por Ceriello et al, en el que se demuestra que los niveles de cobre se alteran debido a la variación de los niveles de glucosa, la cual al estar aumentada puede estimular la producción de radicales libres aumentando así enzimas antioxidantes que contienen cobre como la superóxido dismutasa, que conlleva al aumento de este oligoelemento en el plasma, y debido a que en pacientes hipoglucémicos y normoglicémicos no existe éste estímulo, los niveles de cobre permanecen sin alteraciones como se observa en este estudio.

8. CONCLUSIONES

En este estudio se obtienen:

- Diferencias no significativas entre los dos grupos, concluyéndose que no existe alteración de los niveles de cobre en la hipoglucemia.
- La concentración de cobre sérico en pacientes con hipoglucemia oscila entre 0.34-1.70 mg/l con una media de 0.74 mg/l.
- Algo similar ocurre en el grupo control en donde la concentración sérica de cobre oscila entre 0.34-1.48 mg/l con una media de 0.70mg/dl.
- En cuanto a las variables independientes como la edad, el sexo, el hábito de fumar y el consumo de alcohol entre los grupos experimental y control, no muestran ninguna diferencia significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beshgetoor D, Hambidge M. Clinical conditions altering copper metabolism in humans. Am J Clin Nutr. 1998;67 (suppl): 1017S-1021S.
2. Bhagavan N. Bioquímica. 2da ed. Interamericana. 1983.
3. Bohinski R. Bioquímica. 2da ed. Fondo educativo interamericano, S.A.1988.
4. Bolli G, Fanelli G. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. Endocrinology and metabolism clinics of North América. 1999; 28(3): 467-493.
5. Cerelio A, Russo P, Amstad P, Cerutti P. High glucose induces antioxidant enzymes in human endotelial cells in culture. Diabetes. 1996; 45: 471-477.
6. Curtis H, Barnes N. Biología. 5ta ed. Medica Panamericana. 1993.
7. Enviromental Healt Criteria 200. Cooper. Word Healt Organization Geneva. 1998.
8. Díaz –Rubio. Tratado de Medicina Interna. Tomo 2. 1994.
9. Harrison T. Principios de Medicina Interna. 11va ed. Interamericana Mc Graw Hill. 1989.

10. Herrera E. Bioquímica. Interamericana Mc Graw Hill. 1996.
11. Horton R. Bioquímica. Prentice may Hispanoamericana. México. 1995.
12. Milne D. Assessment of Cooper Nutritional Status. Clinical Chemistry. 1994; 40(8): 1479-1484.
13. Milne D. Cooper Intake and Assessment of Cooper Status. Am J Clin Nutr. 1998; 67(suppl): 1041S-1045S.
14. Montgomery R. Bioquímica. 3ra ed. 1984.
15. Murria R. Bioquímica de Harper. 14^a ed. Manual Moderno. 1997.
16. Orten J, Neuhaus W. Bioquímica humana. 10^a ed. Medica Panamericana. 1984.
17. Stryer L. Bioquímica. 3ra ed. Publicaci{on Barcelona Reverte. 1998.
18. Torres N, Carminatti H. Bioquímica general. Librería "El ateneo" Argentina 1983.
19. Walter R, Uriu J, Lewis K, Oster M, et al. Copper, Zinc, Manganese and Magnesium Status and Complications of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1991; 14: 1050-1056.
20. Wapnir R. Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr. 1998; 67 (suppl): 1054S-1060S.
21. Wyngaarden, Smith, Bennett. Tratado de Medicina Interna. 19^a ed. Interamericana Mc Graw-Hill. 1994.

Anexo A. Encuesta.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS SELECCIÓN DE PACIENTES
ESTUDIO DE OLIGOELEMENTOS

NOMBRE: _____
EDAD: _____ DIRECCIÓN: _____
TELEFONO: _____ FECHA: _____

1. ALGUNA VEZ LE HAN DIAGNOSTICADO HIPOGLUCEMIA?
SI__ NO__
2. QUE SÍNTOMAS PRESENTA?
__ DOLOR DE CABEZA
__ SUDORACIÓN
__ TAQUICARDIA
__ PALPITACIONES
__ ANSIEDAD
__ VISION BORROSA
__ SENSACIÓN DE HAMBRE
__ CANSANCIO
__ INCOORDINACION
3. LE HAN PRACTICADO ALGUNA VEZ LA CURVA DE GLICEMIA O GLICEMIA PRE Y POST 75g DE GLUCOSA?
SI__ NO__
- RECUERDA USTED SI SU RESULTADO FUE:
- a. GLICEMIA (AZUCAR EN SANGRE) BAJA
 - b. GLICEMIA NORMAL
 - c. GLICEMIA ELEVADA

4. QUE ENFERMEDADES HA PADECIDO O PADECE?
-

5. USTED SUFRE DE:

__ INSUFICIENCIA RENAL
__ TUMORES
__ DIABETES

__ DÉFICIT HORMONAL
__ HIPERINSULINISMO
__ INSUFICIENCIA HEPÁTICA

7. TIENE EL HABITO DE FUMAR?
SI__ NO__
8. FRECUENTEMENTE INGIERE ALCOHOL?
SI__ NO__
8. HA RECIBIDO EN EL ULTIMO MES SUPLEMENTO MULTIVITAMINICO?
SI__ NO__
9. HA CONSUMIDO EN LA ULTIMA SEMANA PRODUCTOS MARINOS?
SI__ NO__
10. SE ENCUENTRA EN EMBARAZO?

Anexo B. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO _____ IDENTIFICADO CON C.C
No _____ DE _____, DESEO PARTICIPAR
VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO A REALIZAR ACERCA DE
CONCENTRACIONES SERICAS DE GLUCOSA PRE Y POST CARGA DE
GLUCOSA, ZINC Y COBRE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
HIPOGLUCEMIA.

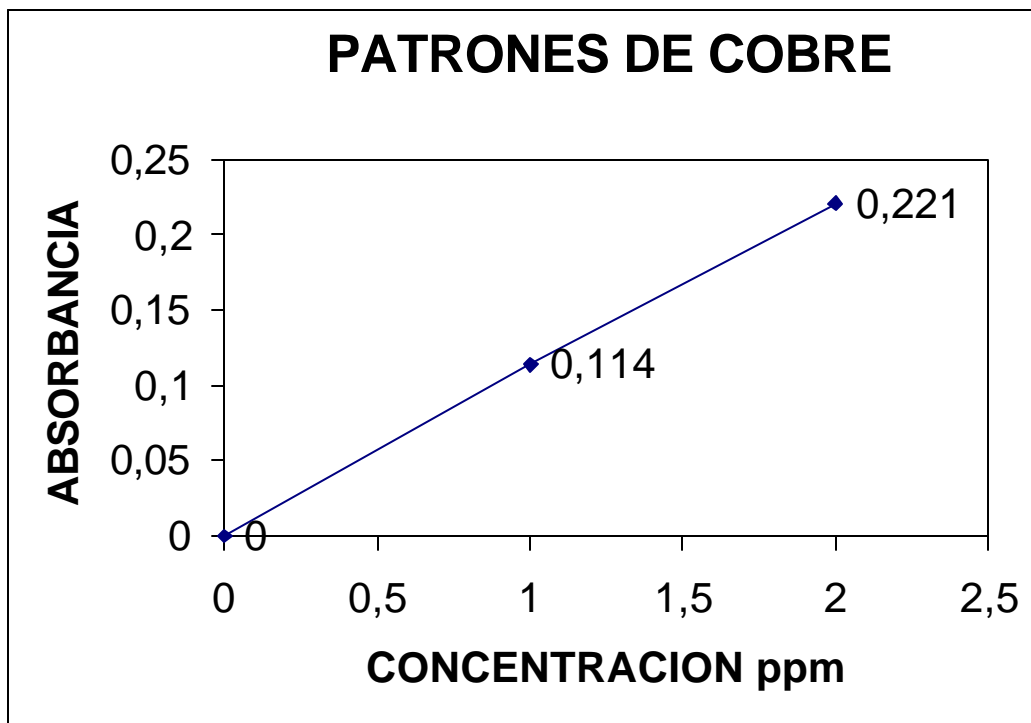
LA PRUEBA CONSISTE EN TOMAR UNA MUESTRA DE SANGRE EN
AYUNAS E INMEDIATAMENTE INGERIR LOS 75g DE GLUCOSA, A
PARTIR DE ESTE MOMENTO SE CONTARAN DOS HORAS EN LAS
CUALES SE RECOMIENDA QUE EL PACIENTE ESTE EN REPOSO, PARA
FINALMENTE TOMAR UNA NUEVA MUESTRA DE SANGRE.

ME COMPROMETO A COLABORAR

_____.

FIRMA

Anexo C. Curva de calibración para patrones de cobre



PATRONES	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN
	Eje Y	Eje X
1	0,114	1 ppm
2	0,221	2ppm

Anexo E. Glicemias pre y post 75 g de glucosa en grupo experimental.

NUMERO DE MUESTRA	GLICEMIA BASAL (mg/dl)	GLICEMIA POST (mg/dl)	NUMERO DE MUESTRA	GLICEMIA BASAL (mg/dl)	GLICEMIA POST (mg/dl)
1	59.3	65.4	16	61.0	56.0
2	54.4	62.5	17	62.0	63.0
3	59.0	65.0	18	62.0	59.0
4	57.8	65.0	19	62.0	60.0
5	57.6	54.1	20	54.9	60.0
6	65.4	56.3	21	56.0	63.0
7	57.3	55.9	22	53.0	65.0
8	55.8	56.6	23	52.0	58.0
9	57.8	65.0	24	50.0	55.0
10	57.0	61.0	25	56.0	53.0
11	56.0	64.0	26	51.0	60.0
12	53.0	61.0	27	56.0	61.0
13	62.0	64.0	28	52.0	50.0
14	52.0	60.0	29	50.0	56.0
15	50.0	62.0	30	57.0	52.0

Anexo E. Continuación. Glicemias pre y post 75 g de glucosa en grupo control.

NUMERO DE MUESTRA	GLICEMIA BASAL (mg/dl)	GLICEMIA POST (mg/dl)	NUMERO DE MUESTRA	GLICEMIA BASAL (mg/dl)	GLICEMIA POST (mg/dl)
1	70.0	72.0	16	98.0	83.0
2	80.0	90.0	17	92.0	97.0
3	70.0	76.0	18	95.0	76.0
4	84.0	84.0	19	77.0	80.0
5	78.0	76.9	20	80.0	106.0
6	74.7	101.1	21	75.0	84.0
7	83.0	71.0	22	89.0	106.0
8	70.0	92.0	23	70.0	84.0
9	97.0	82.0	24	100.0	87.0
10	104.0	94.0	25	90.0	81.0
11	83.0	95.0	26	104.0	88.0
12	86.0	92.0	27	84.0	87.0
13	80.0	81.0	28	88.0	71.0
14	93.8	75.0	29	74.0	72.0
15	76.0	88.0	30	79.0	76.0

