

ABP-5 orientado a la integración del programa de Bioquímica en el Grado en Biología.

Cuando lo dulce se vuelve amargo

Alicia Megías Fresno. Mercedes Oñaderra Sánchez.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Complutense de Madrid. C/ José Antonio Novais, 12. 28040 Madrid.
amegias@bbm1.ucm.es mos@bbm1.ucm.es

Resumen: en este problema los estudiantes deben aplicar los conocimientos adquiridos a lo largo del curso para la resolución de un caso de cierta complejidad que integra diferentes áreas de la asignatura. Aunque se ha diseñado para primer curso del Grado en Biología, es válido para el aprendizaje de Bioquímica en otras titulaciones y puede ser fácilmente modificado para su utilización en asignaturas como Regulación del Metabolismo e Inmunología. El caso cuenta la historia de María, una estudiante de 18 años que ha comenzado el primer curso de Medicina y espera llegar a ser cardióloga en el futuro. En los últimos meses, María ha experimentado una notable pérdida de peso sin causa aparente, por lo que decide acudir al médico. Tras realizar las pruebas pertinentes, la Dra. Muñiz, especialista del Hospital Clínico, le diagnostica diabetes tipo 1. A partir de este escenario, los estudiantes deben investigar las causas de esta patología, comprender el papel fundamental de la insulina en la regulación del metabolismo, y relacionar la estructura de la hormona y de los análogos obtenidos por tecnología de DNA recombinante con sus propiedades farmacocinéticas. De esta forma, al aplicar una variedad de conocimientos para la resolución de las cuestiones planteadas en el caso, los alumnos consiguen una visión integrada de la asignatura y constatan la importancia de la Bioquímica para el entendimiento de diversas patologías.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*. Insulina. Péptido C. Glucagón. Regulación hormonal. Señalización celular/Transducción. Cetosis. Análogos de insulina. Punto isoeléctrico.

OBJETIVOS EDUCATIVOS

Objetivos generales

- Conseguir que los estudiantes aprecien la importancia de la Bioquímica para el entendimiento de las bases moleculares de diversas patologías.
- Favorecer la comprensión del papel de las hormonas en la regulación del metabolismo.

- Apreciar la importancia de la investigación como herramienta fundamental para el avance de la Ciencia, y discutir la viabilidad y aspectos éticos de nuevas terapias.

Objetivos específicos

Después de realizar el problema ABP, los estudiantes serán capaces de:

- Comparar y contrastar diferentes aspectos de la diabetes tipo 1 y tipo 2.
- Definir y entender términos como lipólisis, lipogénesis, cetosis, hiperglucemia, etc.
- Explicar el papel de la insulina y el glucagón en la regulación del metabolismo.
- Comprender la relación entre el déficit de insulina y la diabetes.
- Entender la relación entre composición y secuencia de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas con sus propiedades químico-físicas y funcionales.
- Entender la utilidad de la tecnología de DNA recombinante para la producción de compuestos de interés terapéutico.

METODOLOGÍA

- Actividad de aprendizaje cooperativo: Equipos formados por 3 alumnos.
- Presentación del problema en clase y puesta a disposición de los alumnos a través de la plataforma de docencia virtual (Campus Virtual de la UCM).
- Requisitos: el ABP debería plantearse al final del período académico para que los alumnos puedan integrar los conocimientos adquiridos a lo largo del curso.
- Tiempo disponible para la resolución del problema: 3 semanas.
- Tutorías: 2 horas en el aula. Se puede optar por la realización de tutorías externas formalizadas en grupos poco numerosos.
- Discusión del problema y evaluación del aprendizaje: sesión única en el aula de 2 horas de duración. Presentación de Power Point interactiva y sistema de respuesta con mandos electrónicos. Aconsejable la presencia de un profesor adicional para la asistencia técnica.

PROBLEMA ABP

CUANDO LO DULCE SE VUELVE AMARGO¹

Los síntomas

María López es una estudiante de 18 años que ha comenzado el primer curso de

¹ Nota: Los personajes y documentos presentados en este ABP son totalmente ficticios.

Medicina y espera llegar a ser cardióloga en el futuro. Es una alumna brillante, aficionada a los deportes al aire libre y voluntaria de la Cruz Roja. En las últimas semanas, se siente algo cansada y ha adelgazado bastante. Este lunes está con su amiga Inma en la biblioteca de la Facultad preparando el examen de Anatomía.

Inma: María, cierra ya el libro y vamos corriendo al laboratorio que no llegamos a las prácticas.

María: perdona, no me daba cuenta de la hora. Antes tengo que ir al baño. Creo que con esto de los exámenes estoy algo nerviosa y voy a orinar cada dos por tres.

Inma: pues será por los nervios de los exámenes o porque no comes pero te estás quedando más delgada que Victoria Beckham.

María: tienes razón. Toda la ropa me ha quedado grande pero te aseguro que no hago ningún régimen ni nada. Al revés, como mucho más que antes. Y beber, ni te digo. Mi madre también está todo el día con lo mismo pero yo creo que esto es cosa de los nervios y de que me estoy pasando un poco con los cafés. Seguro que cuando acabemos el curso, me recupero.

El diagnóstico

El curso ha acabado hace dos semanas y nuestra amiga no sólo no ha mejorado sino que se encuentra peor: no le apetece ir a natación porque se encuentra muy cansada, nota calambres en las piernas, ha adelgazado más, y sigue orinando con mucha frecuencia a pesar de que ha suprimido totalmente el café. Su madre está muy preocupada y María empieza a sospechar que puede padecer hipertiroidismo. En vista de la situación, acuden al médico quien, después de escuchar los síntomas, envía a María a Urgencias del Hospital Clínico. Allí le hacen análisis de sangre y de orina y a la vista de los resultados, queda ingresada en el Centro. Al poco tiempo entra en la habitación la Dra. Muñiz, del Servicio de Endocrinología del Hospital.

Dra. Muñiz: ¿María López?

María: sí doctora. ¿Ya tienen los resultados? ¿Por qué me han ingresado? ¿Es grave?

Dra. Muñiz: siento decirte que el diagnóstico es diabetes mellitus tipo 1. Me han informado de que eres estudiante de Medicina y, precisamente, de este Hospital. Supongo que querrás ver tus análisis y seguramente no necesitarás muchas explicaciones. Es un caso claro.

Madre de María: ¿Diabetes? Pero si no hay ningún caso en la familia. Y además, ¿no es cierto que la diabetes afecta a personas mayores y obesas? María es muy joven y ya ve usted lo delgada que está.

Dra. Muñiz: tiene razón en parte. La diabetes a la que usted se refiere es la tipo 2. La de María es la tipo 1. Aunque la denominación es la misma, las causas son completamente distintas. La tipo 2 es la que padecen el 90% de los diabéticos. La tipo 1 es menos frecuente y afecta generalmente a niños y jóvenes. No les voy a

engañar: es una patología grave pero se puede tratar con insulina y María podrá hacer una vida normal.

Madre de María: entonces, ¿se puede curar con la insulina?

María: no mamá. Por lo que yo sé, la diabetes tipo 1 no tiene cura. Voy a tener que inyectarme insulina el resto de mi vida.

Dra. Muñiz: en efecto. Y deberás tener un buen control de tu enfermedad para evitar las complicaciones que provoca. Afortunadamente desde que se descubrió la insulina en el siglo pasado, se han producido muchos avances científicos y técnicos que han proporcionado una mejor calidad de vida de los pacientes diabéticos. Ahora lo urgente es instaurar el tratamiento para normalizar tus parámetros. En unos días, podrás regresar a tu casa. Te dejo aquí los análisis por si quieres examinarlos.

| Servicio de Urgencias | | | |
|--|------------------|---|------------------------------|
| ANALÍTICA | | | |
| Parámetros | Resultado | Unidades | Valores de referencia |
| Hematocrito | 37.4 | % | 36.00-51.00 |
| Hematíes | 4.120.000 | / μ L | 3.800.000-5.300.000 |
| Hemoglobina | 12.1 | g/dL | 12.5-17.00 |
| Glucosa | 390 | mg/dL | 65-105 |
| Colesterol | 220 | mg/dL | 140 - 200 |
| Triglicéridos | 185 | mg/dL | 40-170 |
| Urea | 50 | mg/dL | 10-40 |
| Ácido úrico | 7.4 | mg/dL | 3.0-7.0 |
| Cuerpos cetónicos | 2.8 | mmol/L | < 0.5 |
| Det. Hormonales | | | |
| | Resultado | Unidades | Valores de referencia |
| T4 (RIA) | 6.7 | μ g/dL | 4-11 |
| T3 (total) | 102 | ng/dL | 75-175 |
| TSH | 2.1 | mU/L | 0.2-5 |
| Electrolitos | | | |
| | Resultado | Unidades | Valores de referencia |
| Sodio (Na ⁺) | 125 | mmol/L | 135 - 145 |
| Cloruro (Cl ⁻) | 101 | mmol/L | 96 - 110 |
| Potasio (K ⁺) | 6.5 | mmol/L | 3,8 - 5,2 |
| Calcio (Ca ²⁺) | 2.2 | mmol/L | 2,0 - 2, 6 |
| Fosfato (PO ₄ ³⁻) | 1.22 | mmol/L | 0,84 -1,45 |
| Magnesio (Mg ²⁺) | 0.65 | mmol/L | 0,73 - 1,06 |
| Bioquímica de orina | | Tira reactiva (Método cualitativo) | |
| Glucosa | | ++ | |
| Cuerpos cetónicos | | + | |
| Proteínas | | Negativo | |

Figura 1. Resultados de los análisis de sangre y de orina realizados a María en el Hospital Clínico.

A la vista de los resultados de los análisis, María ha entendido perfectamente todos los síntomas que presentaba y no se explica cómo no sospechó que podía tratarse de diabetes. A los cinco días del ingreso, los parámetros se han normalizado y nuestra amiga recibe el alta y un informe que le indica el tratamiento a seguir.

| Servicio de Endocrinología |
|--|
| Diagnóstico: Diabetes tipo 1 |
| Tratamiento: 6-8 U Insulina Lispro antes de cada comida; 14 U Insulina Glargina a las 12:00 horas. |
| Observaciones: Control diario de la glucemia. Acudirá al Servicio dentro de 15 días para reajuste de las dosis de los análogos de insulina y determinación del nivel plasmático de péptido C. |
| Revisiones: Inicial a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses para control de Hemoglobina-A1c. |

Figura 2. Ficha de alta hospitalaria y tratamiento prescrito por el Servicio de Endocrinología.

La Dra. Muñiz le explica cómo y cuando debe inyectarse la insulina, la importancia de controlar diariamente la glucemia y qué debe hacer si se produjeran episodios de hipoglucemia. También le informa de que realmente no utilizará la hormona natural sino unos análogos sintéticos de insulina obtenidos mediante tecnología de DNA recombinante que permiten un mejor control de los niveles de glucosa sanguínea. Cuando regrese a consulta, le hará un análisis para determinar los niveles de péptido C y valorar la función residual de las células β pancreáticas. Y cada 6 meses, deberá realizarse un análisis de sangre para controlar el nivel de hemoglobina A1c (HbA1c).

Conviviendo con la diabetes

Un mes después, María ya se encuentra muy bien. Ha recuperado 4 kilos y se ha familiarizado con el manejo de su diabetes. Consigue mantener su glucemia en márgenes razonables. En alguna ocasión tuvo episodios de hipoglucemia pero sólo uno fue tan intenso que requirió la inyección de glucagón.



Figura 3. Glucómetro para la medición de glucemia y pluma para inyección de insulina.

CUESTIONES (I)

1. ¿Qué es la diabetes mellitus? ¿Qué diferencias hay entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2? ¿Cuál es más frecuente?
2. ¿Cuál es la función de la insulina en relación con el metabolismo? ¿Qué relación hay entre insulina y diabetes? María presentaba unos síntomas claros que condujeron a su ingreso hospitalario: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, calambres musculares y cetosis. ¿Cómo se relacionan estos síntomas con su patología? Los resultados de los análisis os pueden ayudar a razonar la respuesta.
3. Uno de los análisis realizados a María fue la determinación de los niveles del péptido C. ¿Qué es el péptido C y cómo se origina? ¿Cuál es la utilidad de su determinación? Hay diversas proteínas que adquieren su actividad biológica por un mecanismo semejante al de formación del péptido C. Cita algunos ejemplos.
4. María tuvo un episodio de hipoglucemia intensa que requirió la inyección de glucagón. ¿Qué es el glucagón y por qué se utilizó en esta situación?
5. ¿Por qué es tan importante un buen control de los niveles de glucemia? Un indicador del grado de control es el nivel de HbA1c. ¿Qué es la HbA1c? ¿Qué otros tipos de hemoglobina conocéis?

Parte 2. Investigando sobre la diabetes

María y su amiga Inma están en la piscina aprovechando los últimos días de vacaciones. Pronto comenzará un nuevo curso.

María: gracias a la insulina todo ha vuelto a la normalidad.

Inma: menos mal que alguien la descubrió. ¿Sabes quien fue?

María: pues no. Y me gustaría saberlo porque si no fuera por su descubrimiento no podría sobrevivir. Pero, ¡qué pesado es tener que inyectarse insulina 4 o 5 veces cada día! Ya podía inventarse algún otro sistema.

Inma: a lo mejor lo están investigando. Yo he oído algo de que se podría arreglar con células madre. Por cierto, ¿no me dijiste que utilizas una especie de hormonas sintéticas que funcionan mejor que la natural?

María: más o menos. La Dra. Muñiz dice que son más eficaces para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre. La que me pincho antes de las comidas es una insulina rápida y la de por la noche es una insulina lenta.

Inma: ¿y en qué se diferencian de la insulina verdadera?

María: pues ahora que me preguntas... no lo sé. En el curso nos explicaron lo importante que era la insulina para regular el metabolismo pero no nos contaron nada de todo esto. Podríamos investigarlo porque como puedes suponer a mi me interesa mucho.

Inma: a mi también porque me empiezo a plantear hacer el MIR en Endocrinología. Seguro que en la biblioteca de la Facultad encontramos información. Y también podemos mirar en Internet.

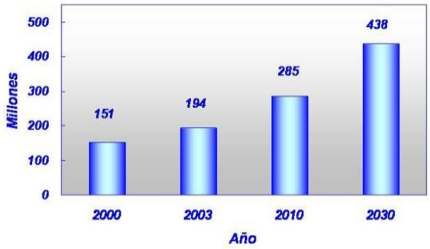
María: de acuerdo. Esta semana empezamos.

Poco tiempo después, Inma y María han descubierto información interesante:

MADRID AL DÍA. Edición Digital 14 de Octubre

14 de Octubre: DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES

Hoy, 14 de Octubre se celebra en todo el mundo el día contra la diabetes. Esta iniciativa surgió para concienciar a la población y a los poderes públicos de la importancia de esta patología que afecta ya a más de 280 millones de personas.



| Año | Millones |
|------|----------|
| 2000 | 151 |
| 2003 | 194 |
| 2010 | 285 |
| 2030 | 438 |

Crecimiento del número de diabéticos en el mundo desde el año 2000. Fuente: Diabetes Atlas de la Int. Diabetes Federation.

Diversos organismos internacionales como la Internacional Diabetes Federation estiman que en 2013 habrá 430 millones de enfermos en todo el mundo. Particularmente preocupante es el hecho de que en los últimos años está habiendo un crecimiento espectacular en los países desarrollados del número de niños y jóvenes afectados por diabetes tipo 1. También aumentan extraordinariamente los pacientes de diabetes tipo 2, lo que se relaciona con el modo de vida y los hábitos de consumo en los países occidentales. Es fundamental que el Ministerio de Sanidad y Consumo organice campañas de información y detección precoz de la diabetes ya que así se podrían evitar muchas de las graves complicaciones asociadas a esta patología.

Boletín Médico Sanitatis. N° 28

DESCUBRIMIENTO Y PRODUCCIÓN DE LA INSULINA

En 1921, los fisiólogos canadienses **Banting** y **Best** extrajeron por primera vez la Insulina del tejido pancreático de perros. En enero de 1922, los investigadores inyectaron 7.5 ml de un extracto de insulina a Leonard Thompson, un niño diabético de 14 años que pesaba 29 Kg y se encontraba al borde de la muerte. Se desarrollaron abscesos pero su glucemia se redujo de 440 a 320 mg/dL. Seis semanas después, consiguieron un preparado más purificado que resultó efectivo para el control de la glucemia sin provocar estos efectos adversos. Leonard vivió una vida relativamente saludable durante 13 años más, falleciendo de una neumonía a los 27 años.

Banting y Best cedieron sus derechos a la Universidad de Toronto por un dólar. Inicialmente la insulina fue producida por esta Universidad bajo el nombre de "Connaught". El 30 de Mayo de 1922, la Compañía Lilly firmó un acuerdo para pagar royalties a la Universidad y producir y comercializar la insulina. Desde entonces, la administración de Insulina exógena ha salvado la vida a muchos diabéticos. Por su descubrimiento Banting fue galardonado en 1923 con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina compartido con Macleod. (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/banting-bio.html).

Los primeros viales de insulina contenían 10 U de la hormona y se inyectaban de una vez 3-5 cc. El dolor y la aparición de abscesos eran comunes hasta que se pudo disponer de insulina más purificada. Desde los años 30 hasta los 70, la hormona se obtenía a partir de cerdos o vacas. Cuando se conoció la secuencia de la insulina humana, se pudo modificar la insulina porcina, de forma que con este preparado se evitaba la formación de anticuerpos. Los avances científicos permitieron obtener en 1982 insulina humana por tecnología de DNA recombinante. De hecho, **la insulina fue la primera proteína producida por ingeniería genética aprobada para uso en humanos.**

Figura 4. Reseñas de la prensa local con motivo del día mundial de la diabetes.

ANÁLOGOS DE INSULINA: UN PASO MÁS EN LA LUCHA CONTRA LA DIABETES

Las innovaciones biotecnológicas de los últimos 25 años han permitido un rápido desarrollo del sector farmacéutico. La insulina terapéutica es uno de los productos biofarmacéuticos más importantes ya que las ventas en todo el mundo generan 4.5 billones de dólares anuales. Dentro de este mercado, los análogos de insulina, obtenidos por tecnología de DNA recombinante, adquieren una importancia creciente. Permiten un control adecuado de la glucemia que es difícil de conseguir con la administración de insulina humana exógena ya que ésta no mimetiza la respuesta de la hormona endógena a la ingestión de alimentos, ni su lenta y constante liberación para regular la lipólisis y la liberación de glucosa hepática.

Los análogos de insulina se obtienen modificando ciertos residuos de la hormona natural para variar sus propiedades y conseguir distintos perfiles farmacocinéticos.

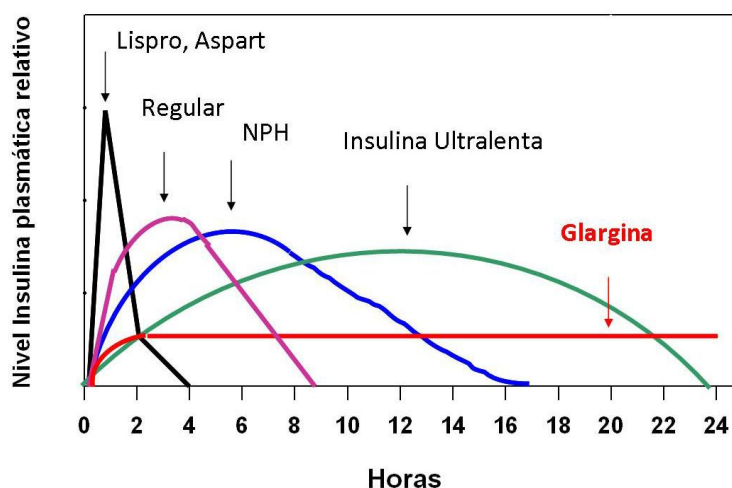


Figura 5. Perfiles farmacocinéticos aproximados de la insulina humana (regular) y de distintos análogos de insulina. Se muestran los niveles plasmáticos relativos que alcanzan las diferentes formas tras la inyección subcutánea y la duración de su acción, que presenta una notable variabilidad interindividual. Fuente de los datos utilizados para elaborar la Figura: Hirsch, J. B. 2005. *N Engl J Med.*, 352:174-183.

Los análogos ASPART o LISPRO (“insulinas rápidas”) alcanzan su pico de acción rápidamente tras la inyección, por lo que se administran inmediatamente antes de las comidas. El análogo GLARGINA (“insulina lenta”) se introdujo en 2001. Su comportamiento difiere del de la insulina regular y las insulinas rápidas porque los niveles plasmáticos aumentan ligeramente tras la inyección y se mantienen constantes durante 24 horas, mimetizando la secreción basal de insulina endógena. La GLARGINA se produce por modificación de la molécula de insulina según muestra la Figura 6.

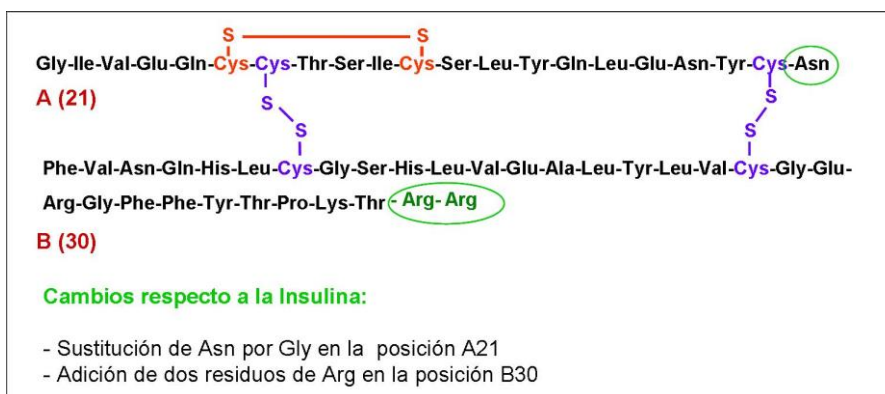


Figura 6. Estructura de la molécula de insulina y cambios introducidos en el análogo Glargina.

CUESTIONES (II)

6. ¿Por qué la insulina ha de inyectarse y no puede ingerirse por vía oral?
7. ¿Cómo se podrían romper los puentes disulfuro que unen las cadenas A y B de la insulina?
8. Los dos residuos de arginina que se añaden a la cadena B de la insulina para formar la Glargina, ¿están unidos al extremo N-terminal o al C-terminal? ¿Qué tipo de interacciones podrían establecer los residuos de arginina en el seno de una proteína?
9. La modificación de la molécula de insulina conduce a una variación del punto isoeléctrico (pI). ¿Cuáles son los pI de la insulina y de la Glargina? ¿Qué consecuencia tiene este cambio y cuál es su relación con el perfil farmacocinético de la Glargina?
10. ¿Se están investigando actualmente alternativas para el tratamiento de la diabetes? ¿Conoce alguna otra aportación de la Bioquímica que haya sido útil para la identificación de las causas o el tratamiento de enfermedades?

| Restos ionizables por molécula | pK | Insulina humana Nº residuos | Glargina Nº residuos |
|--------------------------------|------|--------------------------------|-------------------------|
| α-COOH | 4.7 | 2 | 2 |
| α-NH ₂ | 7.8 | 2 | 2 |
| Asp yGlu | 4.7 | 4 | 4 |
| Tyr | 9.9 | 4 | 4 |
| His | 6.5 | 2 | 2 |
| Lys | 10.2 | 1 | 1 |
| Arg | 12.0 | 1 | 3 |

Tabla 1. Número de residuos ionizables por molécula y valores aproximados de pKs de dichos residuos para el cálculo de los valores de pI de la insulina humana y de la Glargina.

SESIÓN DE EVALUACIÓN: PRESENTACIÓN INTERACTIVA

A continuación se muestran fragmentos del Power Point presentado en clase en el curso 2011-2012. Como en los ejemplos anteriores, este caso puede adaptarse para su utilización en docencia de Bioquímica de otras titulaciones y en asignaturas como Regulación del Metabolismo o Inmunología.

Diabetes Mellitus

Casos diagnosticados

DM 1
~ 10%

La más grave (ausencia de insulina)
 Aparece en niños y jóvenes
 Comienza brusco
 Requerimiento absoluto de insulina exógena para sobrevivir
 Causa: procesos de **autoinmunidad**

DM 2
~ 90%

Responde a hipoglucemiantes orales
 Aparece en adultos
 Desarrollo gradual
 Necesidad o no de insulina exógena para controlar la hiperglucemia
 Asociada a **obesidad (80% pacientes)**

Producción industrial de Insulina

Años 30 hasta 1978

Insulina de cerdo o vaca

1960: Secuencia completa de la insulina humana

Insulina humana

Un páncreas de cerdo rinde la cantidad de insulina necesaria para tratar a 1 diabético durante 3 días

Diabetes Atlas de la IDF (Internacional Diabetes Federation)

| Año | Millones |
|------|----------|
| 2000 | 151 |
| 2005 | 194 |
| 2010 | 285 |
| 2011 | 438 |

En los países industrializados se requieren **5000 Kg de insulina anuales**

C2

¿Qué es la insulina?

- A.- Una proteína estructural
- B.- Una hormona esteroídica
- C.- Una hormona catabólica
- D.- Una hormona anabólica
- E.- Un polisacárido de reserva

C4

Para purificar la insulina recombinante hay que separarla de diversos contaminantes para lo cual se utiliza una cromatografía de penetrabilidad. Prediga el orden de elución de la insulina y los contaminantes A, B y C sabiendo que sus pesos moleculares son: Insulina: 5600 Da; A: 12000 Da; B: 130000 Da; C: 50000 Da

- A.- Insulina, A, C, B
- B.- A, B, C, Insulina
- C.- A, C, B, Insulina
- D.- Insulina, A, C, B
- E.- B, C, A, Insulina

C7

El pI aproximado de la insulina humana es 5.7. ¿Cuál es el pI aproximado de la insulina Glargina?

- A.- 4.3
- B.- 7.0
- C.- 12.5
- D.- 5.7
- E.- 7.5

C8

Los pI de la Insulina y de la Glargina son distintos ¿Qué consecuencia tiene este cambio y cuál es su relación con el perfil farmacocinético de la Glargina?

- A.- La Glargina se desnaturaliza y por eso no funciona (perfil plano)
- B.- Al hacerse más básica forma enlaces iónicos con la hemoglobina sanguínea y otras proteínas plasmáticas y se inactiva
- C.- Al subir el pI puede ser degradada por enzimas proteolíticas y se liberan lentamente péptidos activos
- D.- La Glargina precipita en el tejido subcutáneo (pH=7.4) y se va liberando lentamente a partir de los microprecipitados formados
- E.- El cambio de pI con respecto a la insulina humana es tan pequeño que sólo hay diferencias después de la ingesta de alimentos

Figura 7.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía básica

- Champe, P. C.; Harvey, R. A. y Ferrier, D.R. 2008. *Bioquímica*. 4ª edición. Ed. Wolters Kluwer Health España S.A.
- Devlin, T. 2004. *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. 4ª edición, Ed. Reverté.
- Nelson, D. L. y Cox, M. M. 2009. *Lehninger. Principios de Bioquímica*. 5ª edición. Ed. Omega.
- Voet, D.; Voet, J. G. y Pratt C. W. 2007. *Fundamentos de Bioquímica*. 2ª edición. Ed. Panamericana.

Bibliografía específica

- Nokoff, N. J.; Rewers, M. y Cree Green M. 2012. The interplay of autoimmunity and insulin resistance in type 1 diabetes. *Discov Med.*, 13: 115-122.
- Kelly, M. A.; Rayner, M. L.; Mijovic, C. H. y Barnett, A. H. 2003. Molecular aspects of type 1 diabetes. *J Clin Pathol: Mol Pathol.*, 56: 1-10.
- Tripathy, D. y Chavez, A. O. 2010. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.*, 10: 184-191.
- Alan R.; Saltiel, A. R. y Kahn, C.R. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414: 799-806.
- Heller, S.; Kozlovski, P. y Kurtzhals, P. 2007 Insulin's 85th anniversary. An enduring medical miracle. *Diabetes Res Clin Pract.*, 78: 149-158.
- Hirsch, M. D. 2005. Insulin Analogues. *N Engl J Med.*, 352: 174-183.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

Información divulgativa sobre diversos aspectos de la diabetes (en español):

<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/12/12v51n03a13059768pdf001.pdf>

<http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/endocrinologicas/diabetes-mellitus-tipo-1>

http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/CAEIP/diabetes_informe_junio2010_es.pdf

http://www.fundaciondiabetes.org/diabetesinfantil/la_diabetes/hipoglucemia.htm

Recibido: 21 diciembre 2011.

Aceptado: 4 septiembre 2013.