

11262

4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"EL TRATAMIENTO INTENSIVO-CORTO CON INSULINA
DISMINUYE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y CORRIGE
LA FALLA SECUNDARIA TEMPRANA DE LOS
HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN PACIENTES
DIABETICOS TIPO 2".

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :
FRANCISCO RAFAEL ANAYA GOMEZ

TUTOR: DR. NIELS H. WACHER RODARTE
COLABORADORES: JOSE DE JESUS AGUILAR COTA
ARTURO PALACIOS SAAVEDRA



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION

DISCONTINUA

**“EL TRATAMIENTO INTENSIVO-CORTO CON INSULINA
DISMINUYE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y
CORRIGE LA FALLA SECUNDARIA TEMPRANA DE
LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2”**

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque sin él nada podemos hacer.

A mi amada esposa Angélica: Tu amor y comprensión hicieron de este tiempo una experiencia hermosa. Gracias, nuestro esfuerzo no ha sido en vano.

A mis hijos: José Rafael, Angélica Zurisadai y Dulce Hefziha, porque son el estímulo para alcanzar mis metas y con su alegría me hicieron el camino más fácil.

A mis padres Gloria y José Rafael.

RECONOCIMIENTOS

A los pacientes que participaron en este estudio, porque a pesar del sufrimiento que constituye padecer esta terrible enfermedad (la diabetes mellitus), aceptaron participar. Espero en beneficio de otros, que los resultados nos acerquen más al entendimiento de la misma y a establecer un día el mejor tratamiento.

A mi tutor el Dr. Niels Wachter, por ser profesor y amigo, siempre un ejemplo de constancia y disciplina.

A mis colaboradores: El Dr. José de Jesús Aguilar Cota y el Dr. Arturo Palacios Saavedra, por su disposición y ayuda incondicional.

A mis profesores, por su paciencia, entrega y amor a la excelencia académica. Cada una de sus recomendaciones fueron siempre constructivas y profesionales; en especial a:

El Dr. Juan Garduño Espinoza; la Dra. Marcia Hiriart Urdanivia; el Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg; el Dr. Juan Antonio Rull Rodrigo; el Dr. Jorge Escobedo de la Peña.

Al personal médico de la Unidad de Medicina Familiar No. 1, del IMSS. Al personal del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", del Centro Médico Nacional "Siglo XXI"; en sus áreas de: Laboratorios Central, Laboratorio de Medicina Nuclear y la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. En especial nuestro agradecimiento para Brenda Vázquez, Margarita Jiménez Villarruel y Rosa Souza.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
SUMMARY	3
INTRODUCCIÓN	5
Morfología y fisiología del páncreas endocrino	
Principales hormonas del islote de Langerhans	7
Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2	18
Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS	34
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	35
Definición del universo	
Diseño de la muestra	
Criterios de selección	
Diseño del estudio	36
Variables	37
Procedimientos	39
Análisis estadístico	41
Recursos	42
ASPECTOS ÉTICOS	43
RESULTADOS	44
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFIA	55
ANEXOS	69

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS

FIGURA 1. LOS ISLOTES DE LANGERHANS	6
FIGURA 2. BIOSÍNTESIS DE INSULINA	8
FIGURA 3. METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN EL HÍGADO	9
FIGURA 4. MECANISMO IÓNICO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA	10
FIGURA 5. ACCIÓN DE INSULINA Y METABOLISMO DE NUTRIENTES	11
TABLA 1. FACTORES REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA	12
FIGURA 6. LA DEPURACIÓN DE INSULINA POSTERIOR A SU UNIÓN AL RECEPTOR	13
FIGURA 7. MECANISMO DE TRASDUCCIÓN DE LA SEÑAL DE INSULINA	15
FIGURA 8. ACCIÓN DE LA INSULINA Y METABOLISMO EN MÚSCULO	16
FIGURA 9. BIOSÍNTESIS Y PROCESAMIENTO DEL GLP-1	17
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	18
FIGURA 10. MECANISMOS DE RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA	19
TABLA 3. DOSIS INICIAL Y MÁXIMA DE SULFONILUREAS DE 2ª GENERACIÓN	23
GRÁFICA 1. COMPARACIÓN DE CAPTACIÓN TOTAL DE GLUCOSA	45
GRÁFICA 2. COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE INSULINA	46
GRÁFICA 3. COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PÉPTIDO C	47
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y TRATAMIENTO DEL GRUPO DE ESTUDIO	48

Resumen

Objetivo

Estudiar la sensibilidad periférica a la insulina, la secreción de insulina y la eficacia de los hipoglucemiantes orales, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria temprana a los hipoglucemiantes orales, antes y después de un tratamiento intensivo-corto con insulina.

Pacientes, material y métodos

Se estudiaron 64 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, descontrol glucémico y sospecha de falla secundaria temprana a los hipoglucemiantes orales (no más de tres meses de evolución). Después de excluir todos los pacientes que no tenían falla secundaria, sino desapego al tratamiento e infecciones asintomáticas, solo 10 pacientes (15.6%) tuvieron este diagnóstico. La concentración de glucosa plasmática de este grupo fue de 14.8 (12.3-15.8) mmol/l y la hemoglobina glucosilada de 11.3 (10-12.6) %.

La sensibilidad periférica a la insulina y la secreción de insulina, fueron medidas en dos ocasiones, antes y después de un tratamiento intensivo con insulina intermedia NPH por 14 días.

Después del tratamiento con insulina, todos los pacientes reiniciaron el tratamiento con hipoglucemiantes orales, durante este periodo fueron vigilados en su casa, con mediciones capilares en ayuno de la concentración de glucosa. Un mes después, se midieron en ayuno las concentraciones de glucosa plasmática, insulina y péptido C.

Resultados

En la medición basal cuatro pacientes tuvieron concentraciones elevadas de péptido C y en seis pacientes identificamos hiperinsulinemia.

Durante y después del tratamiento con insulina, la concentración de glucosa plasmática disminuyó a 7.4mmol/l.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Después del tratamiento con insulina, la tasa de captación de glucosa estimulada por la insulina aumentó desde 1.06 (0.5-1.7), hasta 2.97 (2.1-4.03) mg/kg/min ($p=0.005$). Al mismo tiempo la concentración de insulina en ayuno disminuyó desde 227.4 (61.8-791.8) pmol/l, hasta 100.8 (86.4-120.9) pmol/l ($p=0.07$) y la concentración de péptido C disminuyó desde 0.7 (0.6-1.5) nmol/l, hasta 0.5 (0.4-0.8) nmol/l ($p=0.01$).

Al final de un mes de tratamiento con hipoglucemiantes orales, siete pacientes mantuvieron un control glucémico adecuado. Tres pacientes recayeron en falla secundaria, dos semanas después del tratamiento con insulina; en uno de ellos la recaída se asoció con una elevada resistencia a la insulina, ya que en la medición basal su concentración de insulina en ayuno fue elevada y su tasa de captación de glucosa estimulada por la insulina fue la más mas baja del grupo de estudio; en los otros dos casos, se encontró en la medición basal una disminución de la tasa de captación de glucosa estimulada por la insulina y concentraciones bajas de insulina y péptido C.

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren, que la falla secundaria temprana a los hipoglucemiantes orales, se asocia con resistencia a la insulina parcialmente reversible, más que con un defecto en la secreción de insulina. La alteración de la captación de glucosa estimulada por la insulina, puede ser relacionada con glucotoxicidad y puede ser corregida con un tratamiento intensivo-corto de insulina.

SUMMARY

Objective

To study insulin sensitivity, insulin secretion and the efficacy of oral drug therapy, before and after a short period of insulin therapy, in patients with type 2 diabetes and early secondary oral drug failure.

Research Design and Methods

64 type 2 diabetic patients with uncontrolled glycaemia, and suspected early secondary oral drug failure (less than three months), were evaluated. After exclusion of all patients without secondary oral drug failure (they were diagnosed with non-compliance to treatment or asymptomatic infections), only 10 patients (15.6%) had oral drug failure. Plasma glucose concentration of this group was 14.8 (12.3 – 15.8) mmol/l and glycated hemoglobin concentration was 11.3 (10-12.6) %.

Insulin sensitivity and insulin secretion were estimated twice, at baseline and after 14 days of NPH insulin treatment.

After insulin treatment, all patients returned to oral drug therapy, during this period we watched over all patients at home, with capillary measures of fasting glucose concentrations. One month later fasting blood glucose, insulin, and C-peptide were measured again.

Results

At baseline, we found increased C-peptide concentrations in four patients, and six with hyperinsulinemia. During and after insulin treatment, the mean plasma glucose concentration fell to 7.4 mmol/l.

After insulin treatment, Insulin-stimulated glucose uptake increased from 1.06 (0.5–1.7), to 2.97 (2.1–4.03) mg/kg/min ($p = 0.005$). At the same time insulin concentrations fell from 227.4 (61.8–791.8) pmol/l, to 100.8 (86.4–120.9) pmol/l ($p = 0.07$);

and C-peptide levels fell from 0.7 (0.6–1.5) nmol/l, to 0.5 (0.4–0.8) nmol/l ($p = 0.01$).

Seven patients did not have secondary oral drug failure 1 month after insulin therapy. Three patients returned to secondary oral drug failure, 2 weeks after insulin therapy; one of them had the highest baseline insulin resistance of the study group and hyperinsulinemia; the other two had a low Insulin-stimulated glucose uptake and low baseline insulin and C-peptide concentrations.

Conclusions

Our results suggest that early secondary oral drug failure, is associated with partially reversible insulin resistance rather than to a fixed defect of pancreatic β -cell secretion. This impairment of insulin induced glucose uptake, may be related to glucotoxicity and could be corrected by a short treatment period of intensive insulin therapy.

INTRODUCCIÓN

Morfología y fisiología del páncreas endocrino

En 1869, Paul Langerhans describió por primera vez unas estructuras semejantes a islotes en el tejido pancreático, ya que están constituidas por grupos de células epiteliales endocrinas, separadas de la porción exocrina por una capa de fibras de colágena (Ver figura 1). Estas unidades glandulares, se encuentran en un número que varía, en el individuo adulto, de 500,000 a 1,000 000; su volumen apenas comprende el 1.2% del total de la glándula, equivalente a 1g de tejido. El tamaño de los islotes varía por su contenido celular, de menos de 40 μm de diámetro (unas cuantas células), a cuerpos esféricos de más de 400 μm (unas 5, 000 células aproximadamente)¹.

Los islotes de Langerhans son estructuras heterogéneas, altamente vascularizadas e innervadas, que están distribuidas de forma regional por su contenido de células: α ó PP. Aquellos que tienen células α , están limitados a la cola y el cuerpo (páncreas dorsal); mientras que los que contienen células PP, se encuentran en la cabeza y el proceso uncinado (páncreas ventral)².

En el tejido insular hay cuatro tipos celulares, comunes en todas las especies: β , productoras de insulina; α , productoras de glucagon; δ , productoras de somatostatina; PP, productoras de polipéptido pancreático. Con el advenimiento de técnicas específicas de inmunohistoquímica, se han podido identificar otros péptidos, como: péptido inhibitorio gástrico, colecistoquinina, secretina, corticotropina, hormona liberadora de tirotrina y glicentina; su función en el islote aún no es clara^{1,2}.

Las células en los islotes de mamífero, tienen un patrón de organización consistente (no aleatoria), en el que las células α , δ o PP, se encuentran alrededor de un grupo de células β , formando una capa con un grosor discontinuo de una a tres células. Esta distribución indica una base funcional, relacionada probablemente con la regulación

hormonal, a través, de los efectos paracrinos, la estimulación nerviosa y el flujo sanguíneo en el islote²

La estrecha cercanía de las células insulares, permite un efecto paracrino que regula la secreción hormonal. Este efecto, está relacionado de forma directa con la corriente sanguínea del islote, que va de la porción central rica en células β , a la porción periférica rica en células α , por lo que el mismo estímulo que provoca la liberación de insulina en las células β , tienen un efecto inhibitor sobre la células α , δ o PP. Es probable que la células β , no estén expuestas a un efecto paracrino de la células periféricas, por el mecanismo del flujo sanguíneo; pero sí, por los flujos de líquido intersticial¹. En este sentido, los canales en los sitios de unión intercelulares, tienen una función de sincronización o amplificación de la secreción hormonal, que ha hecho pensar por sus funciones, en el islote como un órgano²⁻⁴.

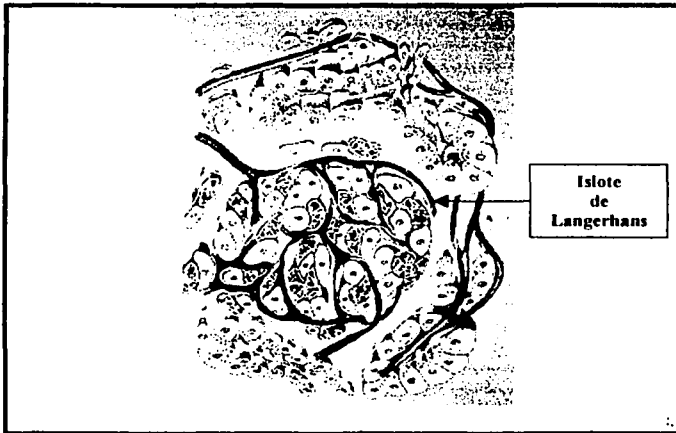


Figura 1. Los islotes de Langerhans. Tomado de la Enciclopedia Compton Interactiva. The Learning Company Inc. 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Principales hormonas del islote de Langerhans

La insulina y el glucagón, son dos hormonas pancreáticas con efectos metabólicos opuestos, que participan en la homeostasis de los procesos metabólicos del individuo. La concentración de estas hormonas en el plasma, depende de sus tasas de secreción y de depuración; mientras que su función es producto de la concentración de la hormona biológicamente activa y su unión a receptores específicos en sus órganos blanco⁵.

Biosíntesis, secreción y depuración de la insulina

Las células β son las más abundantes en el islote pancreático (70-80%). En circunstancias normales estas células tienen insulina almacenada, lista para ser secretada ante el estímulo de la elevación de glucosa sanguínea. El proceso es dinámico, ya que cualquier secreción de insulina, promueve un incremento en su biosíntesis⁵⁻⁷.

La molécula de insulina tiene dos cadenas polipeptídicas, la A que contiene 21 aminoácidos y la B que contiene 30 aminoácidos; ambas cadenas están unidas por puentes disulfuro a nivel de A-Cis7/B-Cis7 y A-Cis20/B-Cis19. La cadena A tiene además un puente disulfuro que une A-Cis6/A-Cis11^{1,5,7}.

La biosíntesis de insulina se inicia en el núcleo, con el proceso de *transcripción* del gen localizado en la región p13 del cromosoma 11^{1,7}. Durante el proceso de *traducción*, el ARNm pasa al citoplasma y se une a los ribosomas en el retículo endoplásmico rugoso, donde se produce el precursor de la hormona: la preproinsulina. Este precursor tiene un péptido señal de 23 aminoácidos, que le permite la entrada al lumen del retículo endoplásmico rugoso. En este sitio la preproinsulina se transforma rápidamente (no más de 30 segundos), en proinsulina por la acción de enzimas proteolíticas que degradan el péptido señal. La proinsulina es transportada al aparato de Golgi, en pequeñas vesículas llamadas elementos transicionales, que en este lugar se transforman en gránulos maduros de secreción. Es en estos gránulos donde se remueve el péptido conector o péptido C, separándolo de la molécula de insulina^{1,7,9}. La biosíntesis

de insulina está regulada por el metabolismo de la glucosa, en los procesos de *transcripción* y de *traducción*^{6,7,9} (Ver figura 2).

La secreción de insulina es regulada por las concentraciones de glucosa en el plasma. La glucosa entra en la célula β por difusión facilitada, por un transportador de alta capacidad como el GLUT 2 en ratas y probablemente el GLUT 1 en humanos, de la misma forma como sucede en los hepatocitos (Ver figura 3). En el interior de la célula, la glucosa es metabolizada, con lo que se incrementa la relación ATP/ADP, que regula la actividad eléctrica de la célula β . La actividad eléctrica de la célula β , es el resultado de cambios temporales en la permeabilidad de la membrana celular a varios iones. Esta permeabilidad está controlada por proteínas de membrana, conocidas como canales iónicos, los cuales intervienen en el movimiento de carga, a uno y otro lado de la membrana celular^{3,6,10}.

La elevación de ATP, cierra los canales de potasio sensibles a ATP y con ello permite la despolarización de la membrana celular, estimulando la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que incrementa las concentraciones de calcio intracelular, que es estimulador de la secreción¹⁰.

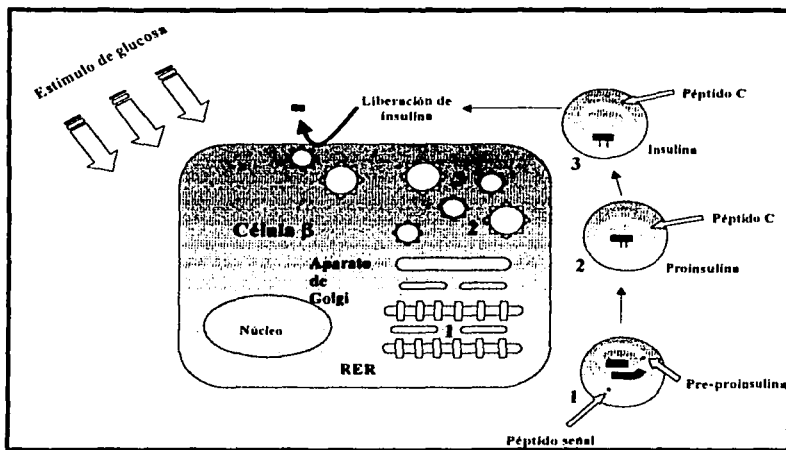
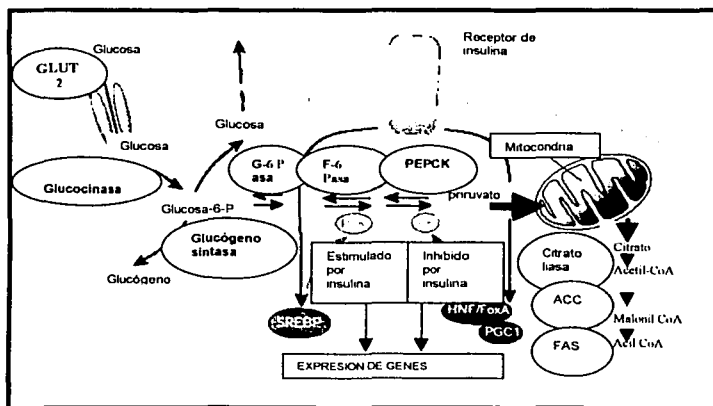


Figura 2. Biosíntesis de insulina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El incremento de calcio en el citosol, estimula la movilización de los gránulos de secreción que contienen insulina, hasta la superficie celular, los cuales están relacionados con microtúbulos, que interaccionan con la red de microfilamentos de actina corticales. La secreción de insulina se produce por un mecanismo de exocitosis, que incluye la movilización de los gránulos de secreción, su anclaje en la membrana celular, la fusión del gránulo con la membrana y la liberación de la hormona⁵.

El calcio dentro de la célula β , se une rápidamente a la proteína calmodulina que se une a las cinasas de calmodulina II, localizadas en los gránulos de secreción. Estas cinasas pueden fosforilar proteínas tales como: la proteína cinasa unida a microtúbulos (MAP-2) y la sinapsina I; relacionadas con la exocitosis de las microvesículas semejante a sinapsis (SLMV). También regulan las proteínas relacionadas con el anclaje de los gránulos como v-SNARES (sinaptobrevina y celubrevina) y t-SNARES (SNAP-25 y syntaxina). El complejo de anclaje se une a la proteína de fusión sensible a N-etilmaleimida (NSF) y a α -SNAP (proteína de acomplamiento soluble de la NSF). La NSF con actividad de trifosfatasa de adenosina, permite la formación de gránulos competentes para la fusión, que liberan la hormona al inicio de la primera fase de secreción^{5,7}. A este mecanismo se le ha denominado "mecanismo clásico" de la secreción de insulina^{7,9,11-13} (Ver figura 4).



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Metabolismo de la glucosa en el hígado. Adaptada de la referencia 15

Con todo, los efectos de la glucosa sobre la secreción de insulina, no pueden explicarse completamente por la despolarización de la membrana y se ha postulado que existen otros mecanismos, en la secreción de insulina, como son:

- 1) El incremento de calcio en el citosol por su liberación de los depósitos del retículo endoplásmico rugoso, ante el estímulo de mediadores lípidicos como el fosfatidil inositol trifosfato o el diacilglicerol que activa a la proteína cinasa C;
- 2) El efecto del péptido-I parecido a glucagon (GLP-1), que estimula la secreción de insulina mediante la producción del AMPc, y la activación de la enzima proteína cinasa-A dependiente de AMPc^{5,10}.

Secreción de insulina

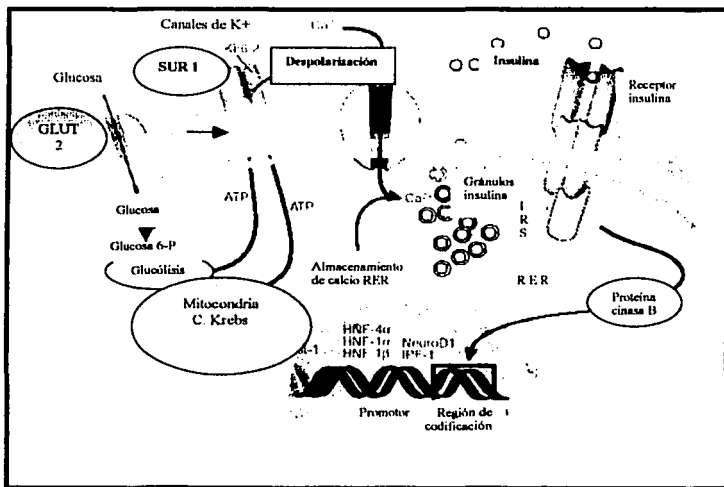


Figura 4. Mecanismo iónico de la secreción de insulina. Puede observarse en el gráfico los receptores de sulfonilureas (SUR). Adaptado de la referencia 12.

La insulina se secreta en la vena porta, en pulsos coordinados de la misma magnitud cada 10 a 13 minutos y en pulsos sobrepuestos que elevan la concentración de la hormona hasta 4 o 5 veces la concentración basal, que duran de 80 a 150 minutos, inducidos por las comidas y algunos otros estímulos. Se piensa que el metabolismo hepático de la glucosa, mantiene casi sin variación las concentraciones de insulina en la circulación general. La concentración normal de insulina plasmática en ayuno es de 5 a 20 $\mu\text{U/ml}$ ^{5,13-14}.

La insulina es una hormona anabólica, que participa en la síntesis y almacenamiento de glucógeno, lípidos y proteínas que se obtienen de la alimentación⁽¹⁵⁾ (Ver figura 5). Durante la fase cefálica de la digestión (por estimulación vagal), se secreta una pequeña cantidad de insulina, que inhibe la producción hepática de glucosa. Un estímulo adicional se produce por factores intestinales, que reciben el nombre genérico de incretina, como el péptido inhibitorio gástrico y el péptido-1 semejante a glucagon; estos factores estimulan la captación hepática y periférica de glucosa. Con la elevación de las concentraciones de glucosa y aminoácidos en el plasma, la secreción alcanza su concentración más alta y con ello se logra mantener la euglucemia^{5,14-19}.

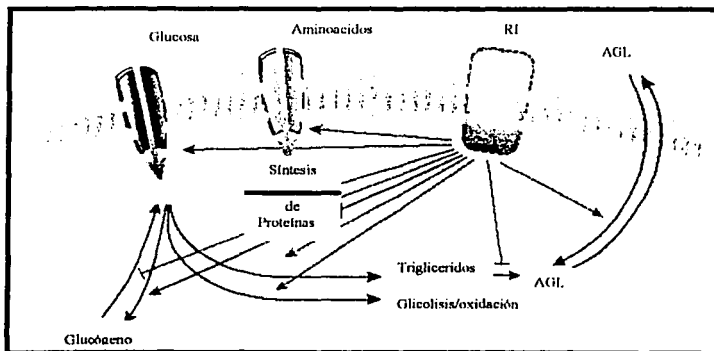


Figura 5. Acción de insulina y metabolismo de nutrientes. Adaptado de la referencia 15.

Otros factores reguladores de la secreción de insulina, clasificados como hormonales (glucagon) y neurales (acetilcolina) se especifican en la tabla 1.

La depuración de la molécula de insulina se inicia en los tejidos blanco, con su unión al receptor de membrana celular, ya que el complejo es internalizado y degradado por la acción de proteasas lisosomales (Ver figura 6). El principal órgano depurador es el hígado donde se degrada más del 50%. En el riñón la insulina se une también a su receptor, pero además se depura por la excreción renal. La proinsulina y el péptido C, se depuran solamente por esta última vía⁵.

Factores Reguladores	Efectos sobre las hormonas pancreáticas		
	Glucagon	Insulina	Somatostatina
HORMONAS DE LOS ISLOTES			
Glucagon	↓	↑	↑
Insulina	↓	↑	↓
Somatostatina	↓	↓	↓
METABOLITOS/NUTRIENTES			
Glucosa	↓	↑	↑
Aminoácidos	↑	↑	↑
Ácidos grasos	↓	↑	↑
MEDIADORES NEURALES			
α-adrenérgico	↑	↓	↓
β-adrenérgico	↑	↑	↑
colinérgico	↑	↑	↓
HORMONAS INTESTINALES			
Gastrina	↑	↑	↑
Colecistoquinina	↑	↑	↑
Péptido inhibitorio gástrico	↑	↑	↑
Secretina	↓	↑	↑
Péptido liberador de gastrina	0	↑	↑
Péptido intestinal vasoactivo	↑	↑	↑

↓, inhibe secreción; ↑, aumenta secreción; 0, sin efecto.

Tabla 1. Factores reguladores de la secreción de insulina. Adaptada de la referencia 5.

Acción de la insulina

La insulina tiene efectos inmediatos (en segundos), a la unión con su receptor: relacionados con el transporte de glucosa y el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; efectos intermedios (5 a 60 minutos): induce la expresión de genes y la síntesis proteica (vg. la ornitid Descarboxilasa y la tirosina aminotransferasa); y efectos de largo plazo (varias horas a días): estimula la síntesis de DNA, la proliferación y diferenciación celular^{5,16,17,18}.

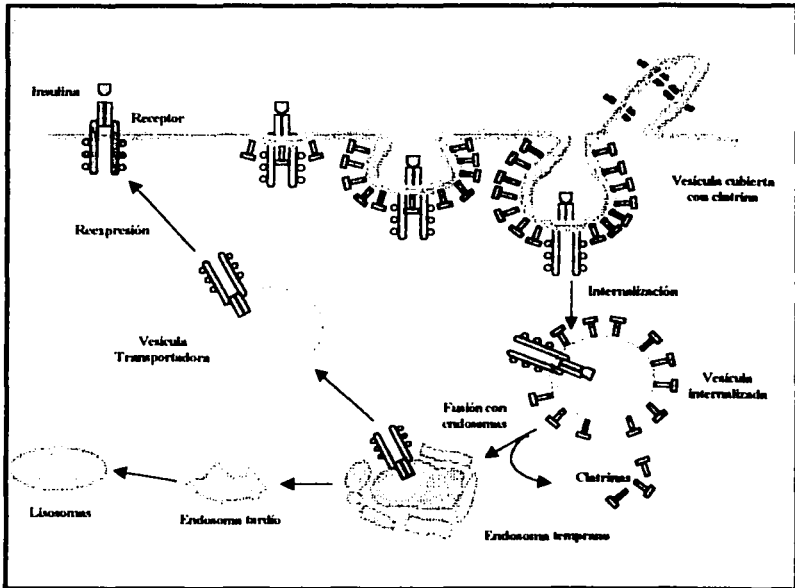


Figura 6. La depuración de insulina posterior a su unión con el receptor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El receptor de insulina es un heterotetrámero (β - α - α - β), formado por dos subunidades α (de 135,000 Da cada una) y dos β (de 95,000 Da cada una), unidas por puentes disulfuro. Ambas subunidades son codificadas de un solo gen, en el brazo corto del cromosoma 19, por lo que provienen de un solo precursor: el prorreceptor, que contiene la secuencia completa de las cadenas α y β , separadas por sitios de procesamiento de 4 aminoácidos. Las subunidades están especializadas en las dos funciones principales del receptor: las α son extracelulares y contienen los sitios de unión con la insulina; las β son proteínas transmembranales y tienen actividad de tirosina cinasa en sus porciones intracelulares. Una proteína cinasa, es una enzima que cataliza la transferencia de grupos fosfato de ATP a residuos de tirosina en ciertas proteínas^{10,19}.

Cuando la insulina se une a su receptor, este se activa por autofosforilación y fosforila a su vez, a proteínas sustrato citosólicas, entre las que se encuentran las del grupo llamado sustrato del receptor de insulina (IRS): IRS 1, IRS 2, IRS 3, IRS 4; y las proteínas GAB1 y Shc. Estas proteínas de 60 a 185 kDa, tienen características similares. En su extremo aminoterminal tienen dos dominios: la homología plextrina (PH) y la de unión a fosfotirosina (PTB), que les permite una unión de alta afinidad con el receptor. En su molécula, tienen residuos de tirosina dispersos, que son rápidamente fosforilados después de la estimulación de la insulina y participan en la cadena de trasducción de la señal, al funcionar como sitios de acoplamiento para otras proteínas y promover la interacción proteína-proteína en sitios de fosforilación de tirosina, llamados dominios SH2 (dominios de homología src)^{5,15,20} (Ver figura 7).

Las tres proteínas SH2 mejor estudiadas son: la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3-K), que interviene en la translocación de los transportadores de glucosa y en la síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos; la fosfotirosina fosfatasa llamada SHP2, que induce el crecimiento celular; y la molécula adaptadora GRB2, que activa una cascada de cinasas de serina intracelulares en la vía del complejo Ras, relacionadas con la proteína cinasa de microtúbulos MAPK. La PI3-K, es la enzima más relacionada con las acciones metabólicas de la insulina^{5,16,21-24}.

La insulina estimula la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, a través, de un mecanismo de translocación (dependiente de temperatura y energía), que transporta vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras de glucosa a la superficie de la membrana celular. El efecto es reversible, ya que una vez que la insulina es removida el transportador vuelve al medio intracelular^{5,13,21-28}.

Los transportadores de glucosa (GLUT) son glicoproteínas de 45 a 55 KDa, cuya estructura molecular aún no se conoce, pero se propone que contiene 12 dominios transmembranales α helicoidales, que en conjunto forman un canal por donde pasa la glucosa. Se desconoce el mecanismo que acopla la activación de la cinasa del receptor, con la translocación de los transportadores; se sugiere que en este mecanismo podrían participar la PI3-K y la serina cinasa Akt^{5,14,25-30}.

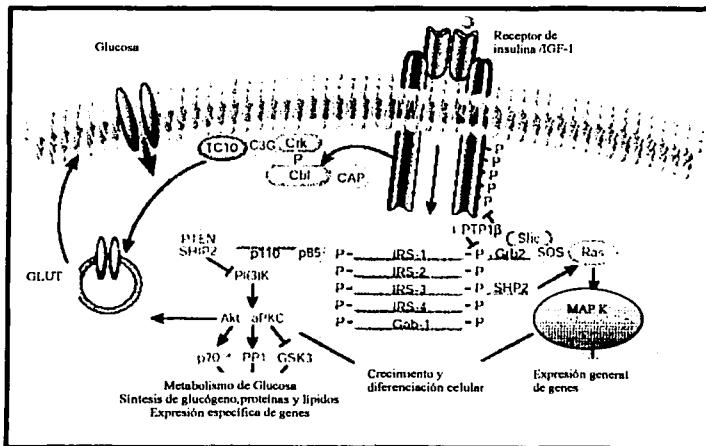


Figura 7. Mecanismos de transducción de la señal de insulina. Adaptada de la referencia 15.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Siete transportadores de glucosa han sido secuenciados y clonados. Cinco de ellos se asocian con el transporte facilitado de glucosa independiente de sodio y dos de ellos con el cotransporte con sodio en el intestino y en la reabsorción del túbulo renal.

GLUT 1 se expresa en eritrocitos, en el endotelio de la membrana hematoencefálica y en células de hepatoma en cultivo. GLUT 2 se encuentra en los hepatocitos y en las células β , donde participa en la secreción de insulina estimulada por glucosa. GLUT 4 se expresa en los tejidos sensibles a la insulina que incluyen el músculo estriado, el músculo cardíaco y el tejido adiposo^{13,23,24,25,29,30}. Los otros transportadores se expresan en músculo fetal, intestino delgado y otros tejidos adultos⁵.

En la célula muscular, la insulina está relacionada con incremento en la translocación de GLUT 4 y por lo tanto con el incremento en la tasa de transporte de glucosa; por este mecanismo, la insulina se ha relacionado con un incremento en la tasa de glucólisis³¹⁻³⁴ (Ver figura 8).

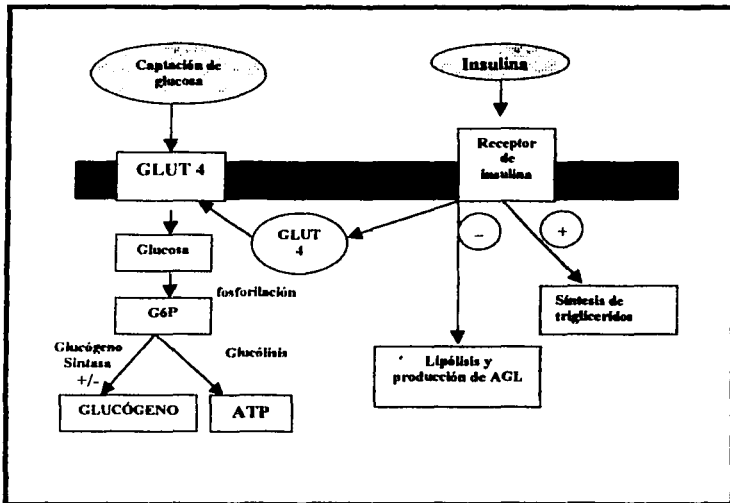


Figura 8. Acción de la insulina y metabolismo de la glucosa en músculo.

Glucagon

El precursor de esta hormona se llama proglucagon y es sintetizado en la célula α del páncreas y en el tracto gastrointestinal. Las células L intestinales producen también glicentina, oxintomodulina y péptido-1 parecido a glucagon tipo 1, este último con función de incretina^{5,34,35} (Ver figura 9).

El glucagon estimula la gluco-genólisis, gluconeogénesis y cetogénesis hepáticas. Su función es de particular importancia, durante la ingestión de alimentos ricos en proteínas, ya que evita la hipoglucemia. También mantiene la producción hepática de glucosa durante el ayuno y el ejercicio prolongado³⁶.

La concentración en plasma de glucagon es de 25-50 pg/ml. Como en el caso de la insulina, la secreción de glucagon puede ser regulada por factores diversos. Es estimulada por hormonas intestinales, la activación del sistema nervioso autónomo y la ingestión de aminoácidos. Es inhibida por la ingestión de glucosa, a través, del efecto paracrina de la insulina secretada ante este estímulo. La ingestión de ácidos grasos libres también inhiben la secreción de esta hormona, pero los mecanismo fisiológicos no son claros⁵⁻³¹.

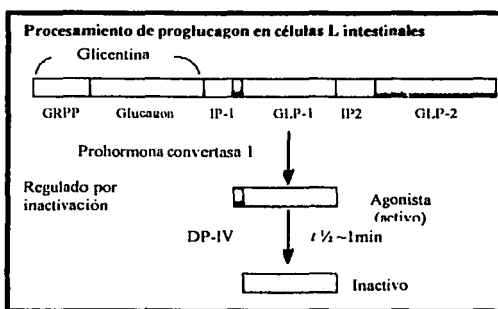


Figura 9. Biosíntesis y procesamiento del péptido semejante a glucagon I (GLP-I). Adaptada de la referencia 35.

Somatostatina

Es una hormona polipeptídica de 14 aminoácidos y una semivida extraordinariamente corta, de tan sólo 3 minutos en la sangre circulante. Se produce en las células δ del páncreas y en células gastrointestinales. Se secreta ante el estímulo de casi cualquier tipo de nutriente; el de de hormonas gastrointestinales (vg. gastrina, colecistoquinina, etc.); y el beta adrenérgico. Tiene un efecto paracrino, inhibitorio de la secreción de insulina y glucagon; y disminuye la motilidad del estómago, duodeno y la vesícula biliar. Se ha propuesto que su función principal es retrasar la utilización de nutrientes ^{5,36}.

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus es un conjunto de síndromes heterogéneos caracterizados por hiperglucemia; en el caso de la tipo 2, atribuida a una deficiencia relativa o absoluta de insulina y/o un exceso de glucagon^{37,38}(Ver tabla 2).

Clasificación etiológica	Características
I. Tipo 1A Tipo 1B	Mediada por mecanismos inmúlogicos Deficiencia de insulina, no autoinmune
II. Tipo 2	Resistencia a la insulina \pm deficiencia en la secreción de insulina
III. Otros tipos específicos	Mitocondrial, diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), lipoatrófica, resistencia a la insulina tipo A, endocrinopatías, inducida por medicamentos, etc.
IV. Diabetes gestacional	Intolerancia a la glucosa que se reconoce por primera vez al inicio del embarazo

Tabla 2. Clasificación de la diabetes mellitus. Adaptada de la clasificación de 1997 de la Asociación Americana de Diabetes; vigente en el reporte de recomendaciones clínicas prácticas del año 2000.

La diabetes mellitus tipo 2, esta relacionada entonces con una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina o resistencia a la insulina; y una disfunción de la secreción de la célula β ³⁹⁻⁴⁵.

La resistencia a la insulina está presente en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en algún momento de su evolución ^{39,44-51}. Es producida por defectos en la unión de la insulina con su receptor en los tejidos blanco y en los mecanismos de transmisión de la señal que siguen a esta unión ^{5,13,31,52-58} (Ver figura 10).

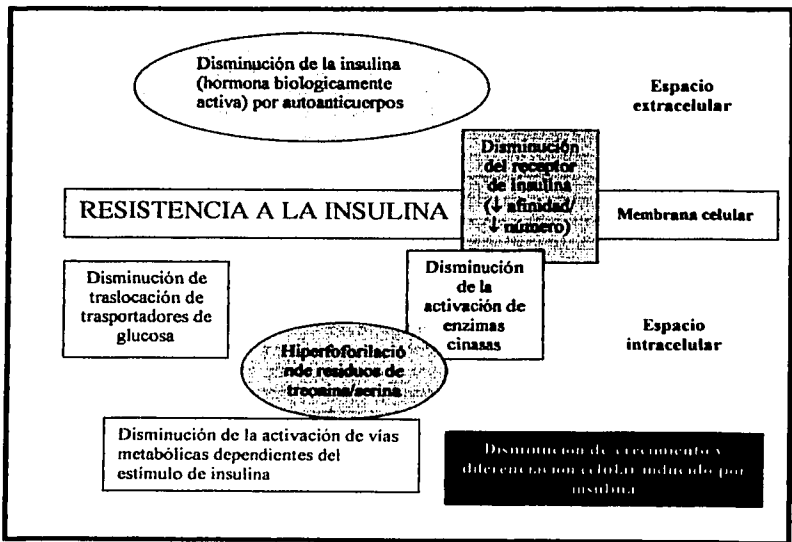


Figura 10. Mecanismos de resistencia periférica a la insulina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La disminución del número de receptores de insulina, por la internalización del complejo insulina-receptor y la degradación de ambos; así como, la disminución de la afinidad de los receptores, constituye un sistema de regulación negativa, en respuesta a concentraciones elevadas de insulina, que ha sido observado en pacientes obesos con resistencia a la insulina¹⁵. Es muy probable que el incremento en la secreción de insulina encontrado en algunos pacientes, sea compensatorio a los defectos en su acción^{31,41,42,57}.

Actualmente el defecto en la acción de la insulina, se centra en la disfunción de tirosina cinasa del receptor y en la fosforilación de los substratos intracelulares^{5,56}. Se han identificado polimorfismos genéticos (que pudieran alterar la función) de proteínas, tales como: IRS 1, PI3 cinasa, RAS, GRB2, AcetilCoA carboxilasa cinasa, ATP-citrato-liasa cinasa, MAP cinasa, rat cinasa, 6S ribosomal cinasa, piruvato deshidrogenasa, triacilglicerol lipasa, fosforilasa y fosforilasa-cinasa^{48,58}; algunas proteínas relacionadas con el sistema de translocación de transportadores de glucosa^{40, 53-55}; y con la síntesis de glucógeno, como la alteración de la glucógeno sintasa, el principal componente del metabolismo no oxidativo de la glucosa⁴¹⁻⁴⁵.

Al igual que los pacientes diabéticos tipo 1, muchos pacientes tipo 2 en una etapa antes de la diabetes, cursan con intolerancia a los carbohidratos y sus concentraciones de insulina basal y estimulada, pueden encontrarse elevadas. Esto sugiere fuertemente que la resistencia a la insulina precede a la disfunción secretora^{5, 42-47}. En esta etapa se pueden encontrar defectos en la unión insulina-receptor y en la acción de la insulina. La hiperglucemia de ayuno sugiere falta de inhibición de la gluconeogénesis. Se piensa que también en esta etapa antes de la diabetes, los pacientes pueden cursar con un defecto en la secreción de insulina, especialmente una incapacidad de la célula β para responder a una carga de glucosa, sin alteración en la capacidad de respuesta ante otros secretagogos (vg. isoproterenol, arginina y secretina). Esta alteración se atribuye a la pérdida de la primera fase de secreción, probablemente por los efectos adversos de la hiperglucemia crónica y de la elevación de algunos ácidos grasos libres, lo que se ha

llamado glucotoxicidad y lipotoxicidad respectivamente^{5,40, 59,60}.

Se considera que los efectos combinados de la resistencia a la insulina y la disfunción en la secreción, causan el estado de hiperglucemia, que define a la enfermedad^{40,41,57}.

Estudios en modelos animales y en cultivos celulares, han demostrado que los defectos en la transmisión de la señal, pueden ser secundarios a diferentes alteraciones metabólicas, presentes en los pacientes diabéticos tipo 2. La hiperglucemia, ya sea directamente o, a través, de productos intermediarios como la glucosamina, pueden contribuir al incremento de la resistencia a la insulina. De esta manera, tal como los defectos en la secreción de insulina, los defectos en la acción de la hormona pudieran ser parcialmente reversibles cuando la diabetes es tratada y las alteraciones metabólicas son corregidas^{5,61-63}.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Dieta y ejercicio

El tratamiento de la enfermedad esta basado en medidas no farmacológicas.

Se indica al paciente seguir una dieta balanceada de carbohidratos (50 a 60%), proteínas (20%) y grasas (30%); con menos del 10% de grasas saturadas; alta en fibra (30g). Con 200 a 300 mg/día de colesterol, si el paciente tiene hipercolesterolemia; acorde a la edad, estado nutricional, severidad del trastorno metabólico y grado de actividad física; así como a factores educacionales, sociales, culturales y económicos. La dieta se ajusta para reducción de peso, cuando el paciente es obeso (20-25Kcal/Kg de peso ideal) y para el mantenimiento del peso, cuando el paciente es delgado (30-35Kcal/Kg de peso ideal)⁶⁴⁻⁶⁶.

Se recomienda ejercicio individualizado, moderado y constante, adecuado a la edad y actividad previa de cada paciente. Se ha observado una mejoría moderada de la tolerancia a la glucosa, durante un programa de ejercicio en algunos pacientes diabéticos tipo 2. Esta mejoría se ha relacionado con el aumento de la translocación de GLUT4 en el

músculo.^{5,69,71}

Tratamiento farmacológico

Este tratamiento incluye hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa y las tiazolidinedionas; y el uso de insulina^{70-72,81}.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son fármacos relacionados con las sulfonamidas, que se han usado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por más de 50 años. Su efecto hipoglucemiante, fue descubierto en forma accidental por Janbon y colaboradores en 1942, cuando estudiaban la eficacia de una sulfonamida en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Auguste Loubatières un colega suyo, demostró que el efecto hipoglucemiante depende de la presencia del páncreas y postuló que la sulfonamida estimulaba la secreción de insulina. Por esta razón sugirió el uso de sulfonilureas, en la diabetes relacionada con una disfunción secretora de insulina¹⁰.

La clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y acetohexamida, pertenecen a la primera generación de sulfonilureas; algunas de ellas ya no se utilizan. Los agentes de segunda generación, como gliburida (glibenclamida), glipizida, y glimepirida, son casi 100 veces más potentes mg a mg y se prefieren por su alto índice terapéutico^{76,77} (Ver tabla 3).

La absorción de las sulfonilureas es rápida, ya que pueden detectarse concentraciones séricas de estos fármacos, una hora después de su administración. El 99% del fármaco se une a proteínas, principalmente albúmina. La vida media de los fármacos de primera generación va desde 7 horas, hasta 24 a 48 horas; mientras que la vida media de los de segunda generación, esta éntre 3 a 5 horas. Las sulfonilureas son metabolizadas y convertidas a metabolitos inactivos en el hígado y el riñón^{70,73,80,81}.

Se ha postulado que estos fármacos tienen efectos extrapancreáticos, lo cuál aún es controversial; sin embargo, es una evidencia muy dura en contra, el hecho de que no exista efecto de estos, en modelos animales pancreatectomizados^{77,82}.

El uso de sulfonilureas está recomendado en pacientes mayores de 30 años,

obesos y delgados^{76,77}. Es probable que estos fármacos no detengan la progresión del deterioro metabólico, ya que se ha encontrado que durante este tratamiento, la hemoglobina glucosilada y las concentraciones de glucosa e insulina, permanecen elevadas⁷⁷.

Efectos de las sulfonilureas y su receptor

Las sulfonilureas mejoran el control metabólico por sus efectos insulínotropicos. Estimulan la secreción de insulina en forma bifásica: En forma aguda, su efecto eleva rápidamente la insulina, por lo que deben tomarse poco antes de las comidas; con el tratamiento crónico la elevación de insulina es menos abrupta y más sostenida⁸. El efecto se atribuye al aumento de sensibilidad de la célula β al estímulo de la glucosa, a través, de un receptor para sulfonilureas (SUR). Los SUR son glucoproteínas, con una secuencia idéntica a las de la superfamilia cassette que unen ATP (ABC); y están relacionadas con las proteínas de multiresistencia a fármacos (MDRs)^{10,77}.

El SUR 1, es una subunidad auxiliar de los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana de la célula β , que funciona con un rectificador entrante $K_{IR}6.2$. La unión de la sulfonilurea y el receptor en la región citoplasmática del canal, produce el cierre del canal y con ello la despolarización de la membrana, que desencadena el "mecanismo clásico" de la secreción de insulina^{10,13,82,83} (Ver figura 4),

Sulfonilurea	Dosis de inicio(mg/día)	Dosis máxima(mg/día)
Glipizida	5	40
Glibenclámda	2.5	20
Glibenclámda micronizada	1.5-3	12

Tabla 3. Dosis inicial y dosis máxima de la sulfonilureas de segunda generación más utilizadas en México.

Se han identificado otros SUR en células miocárdicas llamado SUR2A, cuyo rectificador interno es también $K_{IR6.2}$; y el de células de músculo liso o SUR 2B, que funciona con un rectificador $K_{IR6.1}$ o uno $K_{IR6.2}$. Ambos SUR2, son de baja afinidad para las sulfonilureas, ya que solo altas concentraciones de estos fármacos, pueden cerrar los canales de potasio en estas células^{10,83}.

Los SUR tienen además actividad de receptores de los nucleótidos de adenosina y de las moléculas que abren el canal de potasio (KCOs), como el diazóxido, pinacidil y cromakalim. Esta función se atribuye a cambios conformacionales, producidos por la unión de los nucleótidos o la hidrólisis que se produce por la unión de los KCOs, aún esto no ha sido bien definido¹⁰.

Los canales de potasio tienen actividad espontánea, que puede ser inhibida por ATP y estimulada por ADP en presencia de Mg^{2+} . El rectificador entrante, determina la duración promedio de las aperturas y cierres en un ciclo, mientras que el subtipo de SUR, la tasa de transición del ciclo de actividad a un estado inactivo^{10,83}.

Las sulfonilureas afectan la secreción de glucagon y somatostatina, pero los mecanismos son aún inciertos⁷⁷.

Falla del tratamiento con sulfonilureas

Se ha reportado una incidencia del 5 al 30%, de falla primaria al tratamiento con sulfonilureas (la incapacidad para lograr el control glucémico con estos fármacos)⁷⁷; tanta variación se explica por la heterogeneidad de los criterios diagnósticos en los diferentes estudios. Esta falla se atribuye a: Un diagnóstico incorrecto de los pacientes, que probablemente son diabéticos tipo 1 de inicio tardío, para los cuales el tratamiento con hipoglucemiantes orales es inadecuado; el desapego a las medidas de tratamiento no farmacológico; y la ingestión de fármacos que alteran el metabolismo de los carbohidratos^{74,77,78}.

La falla secundaria al tratamiento con sulfonilureas, se define como la incapacidad para lograr un control glucémico adecuado, habiéndolo logrado previamente

por meses o años, aún con dosis máximas de estos fármacos. Su incidencia se estima del 5 al 10% cada año, de tal forma que después de 10 años, solo el 50% de los pacientes tienen un control glucémico adecuado⁶⁴. Las causas de la falla secundaria incluyen: la disfunción de la célula β , por efecto de glucotoxicidad y probablemente lipotoxicidad^{40,59,60}; la falta de apego a otras medidas no farmacológicas; la presencia de infecciones asintomáticas; y el uso de fármacos que disminuyen la sensibilidad a la insulina y contrarrestan el efecto secretagogo de insulina de las sulfonilureas, como: la nicotina, las tiazidas, los β -bloqueadores y los corticoesteroides,^{77,80,85-93}

En relación a la disfunción secretora de la célula β , algunos autores proponen que, el término de glucotoxicidad y el término agotamiento de la célula β , no se usen como sinónimos, sino que el primero se refiera a la alteración inicial de la disfunción, que probablemente es reversible; y el segundo sea utilizado cuando hay un daño severo e irreversible de la función. Separando ambos del concepto de desensibilización, que es un estado fisiológico temporal, de disminución refractaria de la secreción, inducida por repetidas y prolongadas exposiciones a altas concentraciones de glucosa, pero que es reversible, una vez que se restaura la concentración normal de glucosa⁵⁹. El uso de esta terminología, sin embargo, no toma en cuenta la alteración producida en las células periféricas, que ha sido demostrada en modelos animales y humanos, por la exposición a elevadas concentraciones de glucosa, que alteran la sensibilidad a la insulina y que se denomina también glucotoxicidad^{40,41, 77, 94-101}.

Meglitinidas

Las meglitinidas son secretagogos de la insulina, derivados del ácido benzoico, sin relación química con las sulfonilureas. Al igual que las sulfonilureas, su absorción es rápida y en menos de 1 hora se encuentra en el plasma. Es depurada en el hígado por oxidación y conjugación con ácido glucurónico. Se recomienda su uso en combinación con biguanidas, pero no con sulfonilureas. El mecanismo de acción es similar a las sulfonilureas, ya que se unen al SUR, sin embargo, su afinidad es diferente, ya que se unen por tiempos cortos y estimulan una secreción rápida, de corta duración¹³⁻⁷⁷.

La dosis que se recomienda está entre 0.5 a 16mg, dividida en 2 a 4 tomas⁸.

Biguanidas

Existen tres derivados de las guanidina: fenformin, metformin y buformin. En México se puede encontrar metformin solo, o en combinación con sulfonilureas; y fenformin únicamente en combinación con sulfonilureas. Ambos están relacionados con el desarrollo de acidosis láctica, sin embargo, con el uso de metformin su aparición es muy rara y esta relacionada con la presencia de insuficiencia renal únicamente^{13,77}.

El metformin es parcialmente absorbido del tracto gastrointestinal, con biodisponibilidad del 50-60%. El fármaco es estable, no se une a proteínas y no se metaboliza, sino que se excreta por la orina y tiene una vida media de 1.7 a 4.5 horas. El metformin tiene un efecto "antihiper glucémico", evita la hiperglucemia en los pacientes diabéticos, pero no tiene efecto en los sujetos sanos⁷⁷. El mecanismo de acción no es claro, pero se ha asociado con: 1) inhibición de la gluconeogénesis; y 2) Incremento de la utilización de glucosa en tejido muscular y su almacenamiento como glucógeno (por estimulación de la translocación de GLUT4)^{102,103}.

A diferencia de las sulfonilureas y la insulina, este fármaco puede disminuir el peso, probablemente por un efecto anorexigénico, por lo que esta recomendado en la terapia de pacientes con obesidad⁷⁷.

Se ha reportado una falla primaria al tratamiento de un 5 a 20%; y una falla secundaria de 5-10% por año. Ambas son atribuidas a las mismas causas que la falla al tratamiento con sulfonilureas⁷⁷.

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) es el estudio de cohorte más importante sobre el tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones a largo plazo. Este estudio mostró que, a pesar del tratamiento continuo con estos fármacos, la glucemia y las cifras de hemoglobina glucosilada, regresan a valores pretratamiento en 6 años. Lo que se ha relacionado con el deterioro de la función de la célula β , a pesar de que el mecanismo de acción se encuentra relacionado con la disminución de la resistencia periférica a la insulina. Este estudio mostró que el metformin comparado con

otros tratamientos, disminuye el riesgo de hipoglucemia^{13,104}.

La dosis de metformin van de 1 a 2g /día, divididas en dosis de 500 y 850mg (según presentaciones), dos o tres veces al día¹³.

Inhibidores de la α -glucosidasa

Este grupo incluye la acarbosa y el miglitol, ambos ya disponibles en México. El mecanismo de acción de ambos fármacos, es la inhibición de la α -glucosidasa del borde en cepillo de la mucosa intestinal, que permite una absorción lenta de carbohidratos. Estudios con ambos fármacos, han mostrado disminución de la hiperglucemia posprandial en diabéticos tipo 1 y 2⁵⁷. Las dosis de ambos fármacos están entre 50 y 100mg con cada alimento. Su efecto causa una leve mejoría de la hemoglobina glucosilada y puede disminuir la ganancia de peso observada en los pacientes tratados con sulfonilureas. En realidad se consideran como un tratamiento preventivo o adyuvante de los antes mencionados^{13,105,106}.

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas, incrementan la sensibilidad periférica a la insulina por un mecanismo aún no muy claro y con esto disminuyen las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma. En nuestro país hay solo dos fármacos disponibles: la rosiglitazona y la pioglitazona. La troglitazona, el prototipo de estos fármacos, fue retirado del mercado por su relación con hepatotoxicidad^{13,77}.

La rosiglitazona se administra en una o dos dosis de 4 a 8mg al día. Este producto favorece el incremento de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad. Se ha relacionado con hepatotoxicidad en casos aislados, dos semanas después del inicio de la terapia. Fue aprobado en los Estados Unidos, para su uso como monoterapia o en combinación con sulfonilureas y metformin¹³.

La pioglitazona se administra a una dosis de 15 a 30mg una vez al día, la dosis máxima es de 45mg. Su efecto en el perfil de lípidos es benéfico, ya que incrementa los niveles de lipoproteínas de alta densidad y disminuyen las concentraciones de triglicéridos. In vitro este fármaco, inhibe el crecimiento de las células de músculo liso

vascular (VSMC) y en modelos animales ha mostrado un efecto protector, en contra del daño vascular agudo y crónico^{13,77,107}.

Las tiazolidinedionas se relacionan con la aparición de edema y con el incremento en peso. No se recomiendan en pacientes con insuficiencia cardiaca. Antes de iniciarlos debe tomarse un control de aspartato aminotransferasa y si esta se encuentra elevada en 2 a 2.5 veces el valor normal, están contraindicados. Una vez iniciados, se sugieren controles de enzimas hepáticas bimetrales, por un año; y después en forma periódica únicamente¹³.

Estos fármaco, se unen a un receptor nuclear llamado receptor proliferador-activado de peroxisoma (PPAR), que regula la transcripción de genes inducidos por la insulina¹³. La unión es específica para la isoforma PPAR- γ , que se encuentra en forma abundante en el tejido adiposo y en cantidades pequeñas en otros tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, el páncreas y el músculo liso. Los PPARs forman heterodímeros con otro receptor nuclear, el receptor X retinoide (RXR). Los agonistas de estos receptores promueven la diferenciación del adipocito y la disminución de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético¹³. Los efectos de estos fármacos dependen de la presencia de insulina, debido a que los factores de transcripción son regulados por esta hormona. La unión al receptor nuclear, va seguida de un incremento en la tasa de transcripción de los genes, que codifican para los transportadores de glucosa^{77,107-110}.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no es la primera opción de tratamiento, a menos que el paciente tenga una enfermedad renal o hepática subyacente, que contraindique el uso de hipoglucemiantes orales o se encuentre en una enfermedad aguda grave. Debido a que la diabetes es progresiva, muchos pacientes requieren el uso de insulina, debido a que tienen una deficiencia relativa de la hormona. Al inicio de su uso, la insulina se administra a dosis bajas (de 0.3 a 0.4 U/Kg/día), en una sola dosis de la presentación NPH intermedia, antes del desayuno o bien antes de ir a dormir; o una dosis de ultralenta, al ir a dormir. Este tratamiento puede usarse como

monoterapia o en combinación con hipoglucemiantes orales, sobre todo con metformin, cuando no hay contraindicaciones^{13,81,84,111-116}. Este enfoque terapéutico suele acompañarse de un aumento ponderal (2.7±3Kg), nocivo en pacientes obesos. El aumento de peso puede incrementar más la resistencia a la insulina^{104, 111} y por este mecanismo, provocar un control glucémico irregular y elevados requerimientos diarios de insulina exógena¹¹⁷.

Otros tratamientos

El tratamiento ideal de la diabetes mellitus tipo 2, probablemente existirá cuando se conozcan con mayor exactitud, los mecanismos fisiopatológicos y su secuencia; de tal forma que los tratamientos restauren la función normal desde el punto de vista molecular. Por lo anterior, han surgido nuevos tratamientos, que aún no están disponibles. Se incluyen los antagonistas de glucagon, que suprimen la producción hepática de glucosa⁷⁷; los agonistas del péptido-1 semejante a glucagon (un potente secretagogo de insulina)¹³; los inhibidores de la oxidación lipídica, que bloquean la estimulación de la gluconeogénesis hepática y disminuyen además la tasa de síntesis de cetonas, colesterol y triglicéridos⁷⁷; y los moduladores de los receptores nucleares PPAR y RXR.

El tratamiento de otras enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina, tal como la obesidad, debe considerarse una prioridad en el tratamiento integral del paciente diabético.

Efectos del tratamiento intensivo y convencional de la diabetes mellitus en las complicaciones crónicas de la enfermedad

En el tratamiento de la diabetes es muy importante el control glucémico, debido a que previene complicaciones agudas en el transcurso de la enfermedad; y tiene un impacto en las complicaciones a largo plazo. Por lo que se piensa que en algunos pacientes, con la capacidad y disciplina para llevar un tratamiento estricto; que puedan reconocer y actuar en caso de hipoglucemia, pudiera establecerse esta conducta terapéutica.

La Asociación de Diabetes Americana (ADA), considera un tratamiento intensivo: "Aquel modo de tratamiento para la persona con diabetes, cuya meta es mantener la

euglucemia o glucemias cercanas a lo normal, usando todos los recursos terapéuticos, que se tengan al alcance¹³.

El UKPDS, comparó el impacto del control glucémico intensivo y convencional con sulfonilureas, biguanidas o insulina, en el riesgo de complicaciones por la diabetes tipo 2. En el brazo de tratamiento intensivo del estudio, se encontró una reducción del 10% en el riesgo de muerte relacionada con la diabetes; una reducción del 25%, en la incidencia de los puntos de corte de la enfermedad microvascular. No hubo reducción significativa en relación a la enfermedad macrovascular. Por otro lado, en este grupo de tratamiento el riesgo de hipoglucemia se incremento de 2 a 2.5 veces; así como, también la ganancia de peso¹¹⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una enfermedad relacionada con tres factores fisiopatológicos fundamentales: Un estado de resistencia a la insulina, disfunción en la secreción de la célula β y una sobreproducción de glucosa hepática¹³. Se postula que al estado de resistencia a la insulina, le sigue un estado de hiperinsulinismo compensatorio y después uno hiperglucémico; este último relacionado con una disfunción de la célula β ^{13,57,119,120}.

La progresión de la resistencia a la insulina, es un mecanismo que ha sido relacionado con el paso de un estado de normalidad al estado diabético⁴¹. Por su parte la disfunción de la secreción de insulina, se atribuye a un efecto de glucotoxicidad sobre la célula β ²³. Debido a esto, es posible que una progresión de la resistencia a la insulina, provoque que el hiperinsulinismo compensatorio, llegue a ser insuficiente para mantener la euglucemia y se permita un estado de hiperglucemia, que dañe la función celular. Si esto es correcto, es probable que otros fenómenos en la evolución de la enfermedad, tal como la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, estén relacionados con la progresión de la resistencia a la insulina, sobre todo cuando la terapia únicamente está enfocada en la estimulación de la secreción de insulina.

Algunos clínicos en nuestro medio, usan en forma empírica un tratamiento con insulina, por un período corto de tiempo, con el propósito de restablecer la eficacia de los hipoglucemiantes orales; ya que en nuestra sociedad el uso de estos fármacos se prefiere al de insulina, debido a que nuestros pacientes relacionan el uso de insulina con la aparición de ceguera.

El estudio de esta conducta terapéutica, ha mostrado que el tratamiento con insulina, puede restablecer la eficacia de los hipoglucemiantes en algunos pacientes; y aunque no ha sido posible predecir por cuanto tiempo, se sabe que puede ser por semanas o meses¹²¹. Este efecto se ha relacionado, con la disminución en la resistencia periférica a la acción de la insulina y con el incremento en la secreción de la hormona, al suspenderse el efecto de la glucotoxicidad. Es probable que la eficacia de este

tratamiento, sea diferente de un paciente a otro, ya que también el grado de alteración en la secreción y en la acción de la insulina, pueden ser diferentes.

La obesidad, es una enfermedad relacionada con la presencia de resistencia a la acción de la insulina³¹. Cuando un paciente padece diabetes y obesidad, es probable que el grado de resistencia a la insulina sea mayor y la eficacia de el tratamiento con insulina disminuya.

De estos hechos surgen la siguientes preguntas:

- 1.- ¿Está la resistencia periférica a la acción de la insulina, relacionada con la falla secundaria de los hipoglucemiantes orales?
- 2.- ¿Restaura la eficacia del tratamiento con hipoglucemiantes orales un tratamiento intensivo-corto con insulina (que mantenga la glucemia por debajo de 7.8mmol/l y que con ello quite el efecto de la glucotoxicidad por hiperglucemia)?
- 3.- ¿Disminuye la resistencia periférica a la acción de la insulina el efecto del tratamiento intensivo-corto con insulina?
- 4.- ¿Aumenta la secreción de insulina el efecto del tratamiento intensivo-corto con insulina?
- 5.- ¿Hay diferencias en la eficacia del tratamiento intensivo-corto con insulina, sobre la sensibilidad periférica a la insulina y la secreción de insulina, en pacientes diabéticos tipo 2 **obesos y no obesos**?
- 6.- ¿Hay diferencias en el efecto del tratamiento intensivo-corto con insulina, sobre la sensibilidad periférica a la insulina y la secreción de insulina, en los diabéticos tipo 2 en quienes se logra restablecer la eficacia de los hipoglucemiantes orales (**respondedores**) y en quienes no se logra (**no respondedores**)?

HIPÓTESIS

- 1.- Un tratamiento intensivo-corto con insulina, mejora la eficacia de los hipoglucemiantes orales, al disminuir la resistencia a la insulina.
- 2.- No existe diferencia en el efecto del tratamiento de insulina intensivo-corto, sobre la sensibilidad periférica a la insulina y la secreción de insulina, entre pacientes diabéticos tipo 2 con falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, **obesos y no obesos**.
- 3.- No existe diferencia en el efecto del tratamiento de insulina intensivo-corto, sobre la sensibilidad periférica a la insulina y la secreción de insulina, entre aquellos pacientes en quienes se logra el restablecimiento de la eficacia de los hipoglucemiantes orales (**respondedores**) y en quienes no se logra (**no respondedores**).

OBJETIVOS

1.- **Objetivo principal:** Comparar la sensibilidad periférica a la insulina, la secreción de insulina y la eficacia de los hipoglucemiantes orales, en pacientes diabéticos tipo 2 con falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, antes y después de un tratamiento intensivo-corto con insulina.

2.- **Objetivos secundarios:**

a) Comparar los resultados de los pacientes **obesos y no obesos**.

b) Comparar los resultados de los pacientes **respondedores y no respondedores**.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo

Pacientes diabéticos tipo 2, de la Unidad de Medicina Familiar No. 1, del IMSS; en México, Distrito Federal.

Diseño de la muestra

Se seleccionó un grupo de diabéticos tipo 2, en quienes se demostró falla secundaria temprana (no más de tres meses) a los hipoglucemiantes orales (muestreo por conveniencia).

Criterios de selección

Inclusión

- 1) Pacientes diabéticos tipo 2, de acuerdo con los criterios de la Asociación de Diabetes Americana (ADA)³⁷.
- 2) Con falla secundaria temprana a los hipoglucemiantes orales:
 - a) Sospecha de falla secundaria a los hipoglucemiantes orales no mayor de 3 meses.
 - b) Descontrol metabólico: **HbA_{1c} > 7%** y **glucemia > 7.8mmol/L** (140 mg/dl) a pesar de tomar dosis máximas de hipoglucemiantes orales.
 - c) Apego a la dieta y a los fármacos.
 - d) Ausencia de infecciones, enfermedades graves o ingestión de fármacos que se relacionan con hiperglucemia (vg glucocorticoides, diuréticos tiazídicos).
 - e) Control glucémico previo con hipoglucemiantes orales, al menos durante 6 meses, registrado en el expediente clínico.

- 3) Cualquier género.
- 4) 40 a 70 años de edad
- 5) Capaces y dispuestos a someterse a un régimen de tratamiento intensivo con insulina de acción intermedia y/o rápida durante 14 días.
- 6) Que acepten participar en el estudio mediante firma de carta de consentimiento informado.

No inclusión

- 1) Pacientes con falla primaria a los hipoglucemiantes orales (nunca se demostró control glucémico durante el tratamiento con hipoglucemiantes orales.
- 2) Hipersensibilidad a las sulfonilureas y biguanidas (erupción cutánea)
- 3) Enfermedades crónicas graves (insuficiencia cardíaca y/o angina de pecho, insuficiencia hepática, insuficiencia renal)
- 4) Enfermedades agudas (infecciones)
- 5) Falta de apego al tratamiento: no farmacológico y farmacológico

Exclusión

- 1) Infección durante el tratamiento intensivo con insulina.
- 2) Hipoglucemia sintomática durante el tratamiento intensivo con insulina.
- 3) Hipersensibilidad a la insulina.
- 4) Falta de apego al tratamiento: no farmacológico y farmacológico.

Diseño del estudio

Estudio clínico cuasiexperimental, donde cada caso es su propio control (antes y después de la maniobra experimental), prospectivo y longitudinal.

Variables

1.- Definición conceptual

Independiente:

Tratamiento intensivo-corto con insulina: Uso de insulina de acción intermedia con el que se mantiene el control glucémico requerido, por un período corto de tiempo.

Dependientes:

- 1.- Secreción de insulina: Se consideró en función de la concentración plasmática de insulina y péptido C en ayuno.
- 2.- Sensibilidad a la insulina: Se consideró en función de la utilización de glucosa a nivel periférico, estimulada por la administración de insulina en una concentración constante.
- 3.- Eficacia del tratamiento con hipoglucemiantes orales: Efecto de control glucémico con el uso de hipoglucemiantes orales, a las dosis recomendadas en forma habitual.

Variable de confusión:

Obesidad: Aumento excesivo de grasa corporal.

2.- Definición operativa

independiente:

Tratamiento intensivo-corto con insulina a: Administración de insulina NPH, recombinante humana, de acción intermedia; por vía subcutánea; en dosis ajustada en cada paciente, con la que se logró un control glucémico por abajo de 7.8mmo/l; durante 14 días.

Dependientes:

1.- Secreción de insulina: Se consideró una variable continua. Se midió como:

a) Concentración de insulina en el suero, determinada por radioinmunoensayo, después de ayuno de 12 horas. Se expresa en pmol/l y los valores normales son: **24-144pmol/l** μ U/ml.

b) Concentración de péptido C en el suero, determinada por radioinmunoensayo, después de ayuno de 12 horas. Se expresa en nmol/l y los valores normales son: **0.4-1.3nmol/l**.

2.- Sensibilidad a la insulina: Se consideró una variable continua. Cantidad de glucosa metabolizada (tasa de consumo de glucosa), expresada como un **Índice Metabólico (IM)** en mg/Kg/min, durante el período estable, de la prueba de "pinza euglicémica-hiperinsulinémica" ("clamp"). Se han reportado valores normales de **7-21mg/Kg/min**.

3.- Eficacia del tratamiento con hipoglucemiantes orales: En función del control glucémico con el uso de hipoglucemiantes orales a dosis habituales. Se consideró **presente** o **ausente** (una variable categórica).

Esta variable dividió a los pacientes en **respondedores** y **no respondedores** (clasificación por conveniencia) al tratamiento intensivo-corto con insulina, en base a los siguientes criterios:

a) Se definió como **respondedor**: El paciente que después del tratamiento con insulina, mantuvo el control glucémico con hipoglucemiantes orales por un mes.

b) Se definió como **no respondedor**: El paciente que después del tratamiento con insulina, no logró mantener el control glucémico con hipoglucemiantes orales por un mes.

Variable de confusión:

Obesidad: Se consideró paciente **obeso** o **no obeso** (una variable categórica). Se definió como:

a) Paciente obeso a todo aquel que tuviera **IMC igual o mayor a 27Kg/m²**

b) Paciente no obeso a aquel con **IMC menor a 27Kg/m²**

Procedimientos

El estudio fue aceptado por el Comité Local de Investigación, del Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepulveda Gutierrez", del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del IMSS; en México, Distrito Federal.

Se solicitó el apoyo de las autoridades y el personal médico de la Unidad de Medicina Familiar No. 1 del IMSS, para el envío de los pacientes candidatos. Se estudiaron 64 pacientes, con diabetes mellitus tipo 2 y sospecha de falla secundaria temprana (no mayor de tres meses) de los hipoglucemiantes orales.

Se revisaron los expedientes de los pacientes enviados y se registraron sus antecedentes de importancia como: Tiempo de evolución de la enfermedad; complicaciones de la enfermedad; enfermedades concomitantes; tratamientos y dosis; y resultados de laboratorio y gabinete. Se corroboró que tuvieran diabetes mellitus tipo 2 y que por lo menos durante seis meses, hubieran tenido un adecuado control glucémico con hipoglucemiantes orales.

Se seleccionaron los pacientes con descontrol glucémico y dosis máximas de hipoglucemiantes orales. Se entrevistó a cada enfermo y se le realizó una historia clínica completa, una evaluación odontológica y exámenes de laboratorio (vg. biometría hemática completa, química sanguínea, hemoglobina glucosilada, examen general de orina y medición de colesterol y triglicéridos del suero); estos últimos, para corroborar el descontrol glucémico y descartar infecciones asintomáticas. Se aplicaron cuestionarios semicuantitativos de recordatorio de dieta, actividad física y barreras para el tratamiento farmacológico, que miden apego al tratamiento y que están ya validados¹²²⁻¹²⁴. Una vez que se corroboró que el paciente tenía diabetes mellitus y falla secundaria temprana a los hipoglucemiantes orales, se le explicó el propósito del proyecto, los procedimientos que habrían de seguirse y los posibles riesgos del tratamiento con insulina. Todos los pacientes que aceptaron entrar al estudio firmaron una carta de consentimiento informado.

Mediciones principales

Todas las pruebas se realizaron de enero a diciembre de 1999, en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepulveda Gutiérrez", del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del IMSS; en México, Distrito Federal.

Las concentraciones de insulina y péptido C en suero, se midieron en ayuno de 12 horas. Una vez tomada la muestra, se envió inmediatamente para su procesamiento al laboratorio de Medicina Nuclear, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con kits de radioinmunoensayo para péptido C e insulina (Oris Group B:P:32-F9119 GIF-SUR-YVETTE CEDEX/FRANCE), este último con 40% de reactividad cruzada con proinsulina.

La sensibilidad a la insulina, se midió en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, usando una técnica modificada de la "pinza euglicémica-hiperinsulinémica"^{98,125,126}. En la administración de glucosa e insulina, se usaron dos bombas electrónicas de infusión Abbot Life Care. Minutos antes de cada prueba, se calculó la infusión de insulina de los primeros 10 minutos y la de mantenimiento posterior, en: $120\text{mU/m}^2/\text{min}$ y $40\text{mU/m}^2/\text{min}$ respectivamente. Durante "la pinza" se midió la glucosa plasmática cada 5 minutos, con un glucómetro Beckman Glucose Analyzer 2 (Beckman Instruments, Inc. Diagnostic System Group. 92621-6209 Brea, California, USA). Se hizo un programa de computadora, con las fórmulas usadas por Andrés en su reporte original¹²⁵, para el cálculo de las modificaciones en la infusión de glucosa y se cargó en nuestra computadora personal Acerpower 4100. Se utilizó un colchón térmico (kaz Heating pad HP 100 120 VAC 50/60Hz, Listed 562 B, Model 7788R E26869), con el que obtuvimos una temperatura local de 60°C en el antebrazo, para arterializar la sangre venosa. Al finalizar cada prueba de "pinza", tomamos muestras de suero, para medir las concentraciones de insulina y péptido C, y corroborar que se tuvo una concentración por arriba de $100\mu\text{U/ml}$ durante la prueba.

Todos los pacientes fueron tratados en forma ambulatoria durante 14 días. Durante este periodo se les aplicó por vía subcutánea, insulina humana intermedia NPH a

una dosis de 0.6UI/Kg por día. La dosis total se administró en una o dos dosis según las indicaciones de uso habitual. La dosis y la posología de la insulina, fueron ajustadas en forma individual durante los primeros cinco días de tratamiento.

Todos los pacientes fueron vigilados en forma estrecha. Por las mañanas en ayuno, los pacientes se realizaron una determinación de glucosa capilar con un glucómetro (Reflolux S Boehringer Mannheim y Haemo-Glukotest 20-800R test strips). Por las tardes y noches nos comunicamos por vía telefónica, para interrogar acerca de algún síntoma (ya explicado) de hipoglucemia o alguna otra alteración. En este sentido, los pacientes tenían la indicación de acudir inmediatamente a la unidad de estudio, si se registraba alguna determinación de glucosa menor de 80mg/dl (4.4mmol/l) o mayor de 140mg/dl (7.8mmol/l), y en ambos casos realizar ajustes inmediatos de la dosis de insulina.

Al término del tratamiento intensivo-corto con insulina y durante el tratamiento con hipoglucemiantes orales durante un mes, continuó el procedimiento de vigilancia. Durante este período, las determinaciones matutinas de glucosa capilar se indicaron cada tercer día.

Análisis estadístico

La descripción de los resultados y el análisis de los datos, se realizaron con el programa SPSS versión 10.0 para Windows 98 (SPSS Inc. Chicago, Illinois. Version 10.0). Se estimaron sesgo y curtosis de cada variable y se hicieron pruebas de homogeneidad de varianzas. Se describieron las variables con mediana y percentilas, ya que la distribución de las variables no se ajustó a los supuestos de normalidad. Se usó la prueba de Rangos Señalados de Wilcoxon, para las comparaciones de las variables relacionadas, antes y después del tratamiento con insulina. Para las comparaciones de las variables no relacionadas (obesos vs. no obesos y respondedores vs. no respondedores), se usó la prueba de Kruskal Wallis. Los resultados se corroboraron mediante ANOVA de dos

factores. Se efectuó una regresión lineal simple en relación a la sensibilidad a la insulina basal y las concentraciones basales de insulina y péptido C en ayuno, para otras variables como: edad, peso, altura, IMC y antecedente de tabaquismo; el promedio de las tres últimas glucemias antes del estudio; hemoglobina glucosilada basal; Kcal/Kg de peso ideal en la dieta; y tiempo de evolución de la enfermedad.

Recursos

Se obtuvieron recursos de la Coordinación de Investigación Médica del IMSS, a través, del Fondo de Fomento a la Investigación con la asignación FP 0038-240 .

ASPECTOS ÉTICOS

1.-Los procedimientos terapéuticos que se propusieron en este protocolo (tratamiento intensivo con insulina) son los que de cualquier manera estarían indicados en esta situación.

2.-Este tratamiento se asocia con un riesgo pequeño, pero conocido de hipoglucemia (alrededor de 6%). Todos los pacientes y sus familiares, recibieron entrenamiento en la detección y solución de la hipoglucemia y hubo personal disponible en Admisión Continua del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI", durante las 24 horas para su atención.

Los procedimientos de medición especial, no se aplican habitualmente en estos enfermos. La técnica de "pinza euglucémica-hiperinsulinémica", teóricamente podría complicarse con hipoglucemia, aunque en varios miles de pruebas realizadas en el mundo, no se ha informado aún un sólo caso. Durante la prueba se hicieron mediciones frecuentes de la glucemia (cada 5 minutos). Hubo siempre un médico calificado capaz de identificar esta reacción; así como, medicamentos y equipo apropiado para corregirla inmediatamente. Cómo la prueba se hace con insulina de acción rápida por vía intravenosa, su efecto dura sólo unos minutos (en promedio 9 minutos), de manera que una sola inyección de glucosa hipertónica, resuelve esta contingencia de manera rápida y definitiva. La prueba está diseñada para asegurar una glucemia normal, media hora después de que terminó la infusión de insulina e incluye una medición final de glucosa que demuestre que no hay hipoglucemia.

3.-Todos los enfermos conocieron estos hechos y firmaron carta de consentimiento informado para que se les considerara candidatos al estudio.

4.-El protocolo fue aprobado previamente por el Comité Local de Investigación del hospital y se apega a las normas internacionales y nacionales establecidas para la investigación en humanos¹²⁷.

RESULTADOS

Pacientes

Diez pacientes (el 15.6%), tuvieron falla secundaria a los hipoglucemiantes orales: 3 hombres (1 obeso) y 7 mujeres (5 obesas); con edad promedio de 64 ± 16 años, peso de 69.5 ± 12 Kg e IMC de 27.2 ± 4 Kg/m². El consumo promedio de calorías de la dieta fue de 2100 ± 400 kcal y la actividad física se calificó como moderada en todos ellos. El promedio de sus tres últimas glucemia antes del estudio, fue de 14.2 ± 2.6 mmol/l y la concentración de hemoglobina glucosilada de $11.0 \pm 1.3\%$ (Ver tabla 4)

48 pacientes (75%), fueron excluidos del estudio por desapego a la dieta indicada; 6 (9.3%) por infecciones asintomáticas no tratadas: 4 (6.2%) de vías urinarias; y 2 (3.1%) odontológicas.

Después del tratamiento intensivo-corto con insulina, los 10 pacientes tuvieron un adecuado control glucémico, sin embargo, tres de ellos recayeron en falla secundaria a los hipoglucemiantes orales dos semanas después. Siete pacientes tuvieron un adecuado control glucémico con hipoglucemiantes orales, un mes después de iniciado este tratamiento.

Sensibilidad a la insulina

Consistencia y validez de la técnica de "pinza euglucémica-hiperinsulinémica":

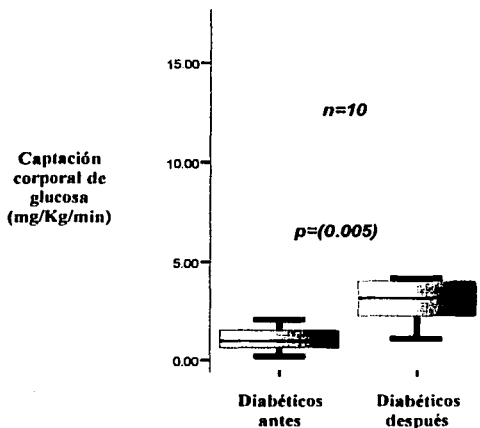
Consideramos que nuestros métodos son confiables. La glucosa en los periodos estables de las "pinzas", antes y después del tratamiento con insulina, fue de 6.4 ± 0.18 y 6.27 ± 0.15 mmol/l, respectivamente. Los coeficientes de variación fueron de 2.8 y 2.5% respectivamente (lo que indica que se las concentraciones de glucosa tuvieron poca variación) de manera que la tasa de infusión de glucosa, refleja realmente el metabolismo inducido por la insulina.

Resultados de la prueba

La mediana de la tasa de captación de glucosa o índice metabólico, se elevó de 1.06 (0.5-1.7) a 2.9 (2.1-4.3) mg/Kg/min ($p=0.005$) (Ver gráfica 1).

En la comparación del incremento en la captación periférica de glucosa o índice metabólico, entre los **respondedores** y **no respondedores**, al final del tratamiento con insulina, se encontró una mayor elevación de este índice en el grupo de **respondedores** ($p=0.01$).

Comparación de la captación total de glucosa en mg/kg/min

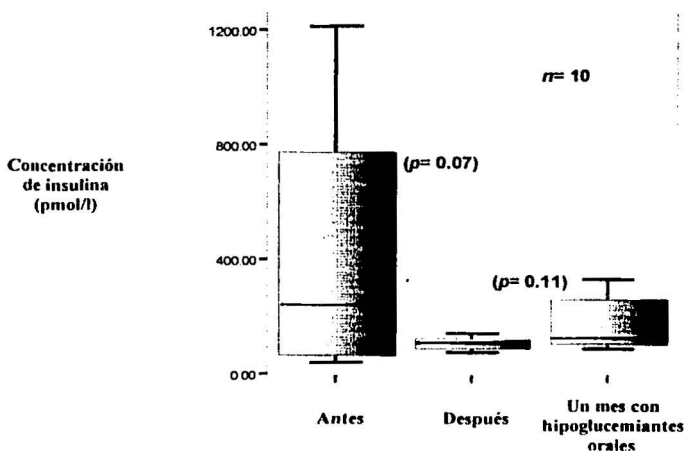


Gráfica 1. Comparación de la captación total de glucosa en mg/kg/min, entre pacientes con diabetes mellitus antes y después del tratamiento intensivo -corto con insulina. Gráfica de cajas (Medianas y rangos intercuartílicos).

Concentraciones de insulina y péptido C en ayuno

En la medición basal se encontró hiperinsulinemia en seis de los diez pacientes, de ellos sólo cuatro tuvieron concentraciones elevadas de péptido C. Cuatro pacientes tuvieron concentraciones normales de insulina y péptido C, consideradas bajas respecto de los estados de hiperglucemia que cursaban. La mediana y desviación cuartílica de las concentraciones de Insulina, antes y después del tratamiento intensivo-corto y un mes después de restablecer la terapia con hipoglucemiantes orales, fueron de: 227.4 (61.8-791.8) pmol/l, 100.8 (86.4-120.9) pmol/l y 118.5 (100.8 - 259.5) pmol/l respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.07$). Ver gráfica 2.

Comparación de las concentraciones de insulina en ayuno

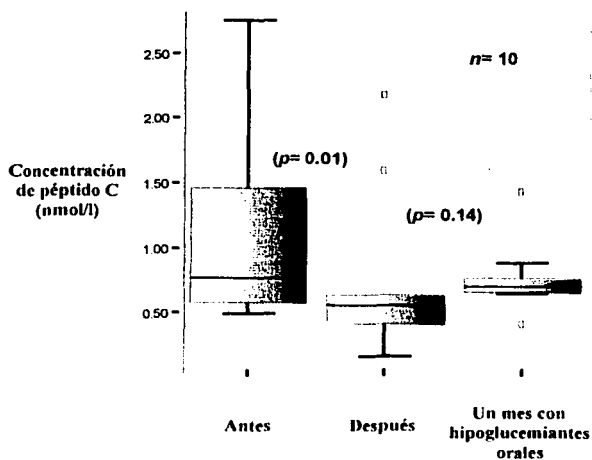


Gráfica 2. Concentraciones de insulina en ayuno de pacientes diabéticos antes y después del tratamiento intensivo-corto con insulina y un mes después del tratamiento con hipoglucemiantes orales. Gráfica de cajas (Mediana y desviaciones intercuartílicas).

En estos mismos períodos las concentraciones de péptido C fueron de 0.74 (0.6 – 1.5)nmol/l, 0.55 (0.4 – 0.8)nmol/l y 0.68 (0.6 – 0.8) nmol/l. Solo la diferencia entre los primeros 2 períodos fue significativa ($p=0.01$).

No hubo diferencias significativas, en las comparaciones que se hicieron entre las concentraciones de insulina en **obesos** y **no obesos**; y **respondedores** versus **no respondedores**, antes y después del tratamiento intensivo-corto con insulina. Pero se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$), en la comparación de las concentraciones de péptido C entre **respondedores** y **no respondedores**; debido a una disminución mayor de las concentraciones de péptido C.

Comparación de las concentraciones de péptido C en ayuno



Gráfica 3. Comparación de las concentraciones de péptido C en ayuno, entre pacientes diabéticos antes y después del tratamiento intensivo-corto con insulina y un mes después del tratamiento con hipoglucemiantes orales.

Gráfica de cajas (Mediana y rangos intercuartílicos). || Valores extremos.

Otras mediciones

En la regresión lineal simple se buscó la asociación de las variables independientes y algunas otras variables secundarias, obtenidas como antecedentes de los pacientes y se encontró lo siguiente: Existe una relación estadísticamente significativa, negativa, de la captación de glucosa a nivel periférico o índice metabólico, obtenido en la medición basal, con el tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0.01$) y el IMC ($p=0.001$). Una relación significativa positiva entre las concentraciones de insulina en la medición basal, con la hemoglobina glucosilada basal ($p=0.003$) y las concentraciones de colesterol ($p=0.005$). Una relación significativa positiva, entre la media de las tres glucemias medidas antes del estudio y las concentraciones basales de péptido C ($p=0.003$).

Grupo de estudio

No. de paciente	Características demográficas							Tipo de tratamiento
	Género	Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (m)	IMC (Kg/m ²)	Evolución (años)	Otras Enfermedades	Sulfonilurea/ biguanida
1	M	64	56	1.6	21	8	No	Glibenclamida
2	F	70	68	1.6	26.9	13	No	Glibenclamida
3	F	57	77	1.5	33.4	5	No	Glibenclamida
4	F	50	71	1.5	32.2	18	Hipertensión, hiperuricemia, dislipidemia	Glibenclamida
5	F	48	72	1.6	27.1	3	Hiperuricemia	Glibenclamida
6	M	59	68	1.7	24	14	No	Glibenclamida
7	M	37	92	1.7	31	5	No	Glibenclamida/ fenformin
8	F	70	48	1.4	26	8	Hiperuricemia	Glibenclamida
9	F	48	76	1.7	27	5	Dislipidemia	Metformin
10	F	57	65	1.6	23	4	Hipertensión	Glibenclamida

Tabla 4. Características demográficas y tipo de tratamiento de los 10 pacientes del grupo de estudio

DISCUSIÓN

Se estudiaron 10 pacientes con falla secundaria a los hipoglucemiantes orales. El resto de los pacientes fueron excluidos, debido a que se identificó una posible causa de descontrol glucémico. En la mayoría de los casos se encontró desapego a las recomendaciones de la dieta indicadas por su médico; esto concuerda con lo reportado en la literatura^{72,87,88,128}.

Nuestros criterios diagnósticos fueron muy estrictos, ya que los pacientes tenían sospecha de falla terapéutica reciente y era necesario confirmarla.

En cuatro pacientes, pudimos identificar una elevación de las concentraciones de péptido C y de insulina en ayuno; y en dos pacientes más, solo elevación de las concentraciones de insulina. Esto es contrario a lo que se reporta en la literatura, donde habitualmente se relaciona a la falla secundaria de los hipoglucemiantes orales, con una disminución de la concentración de insulina, que se interpreta como daño irreversible de la función secretora^{70,86,88,89,92}.

La medición de péptido C se considera una prueba muy específica de la secreción de insulina. El péptido C es secretado en cantidades equimolares con la insulina, pero su concentración en el plasma es más alta, debido a que su vida media es más larga (30 vs. 5 minutos); en su medición no influye la reactividad cruzada con proinsulina, como sucede en la medición de insulina^{5,7,57, 129}.

Por lo tanto consideramos, que sólo los pacientes que tuvieron una alta concentración de péptido C, tenían hiperinsulinemia. Atribuimos los resultados en los otros dos, a una probable medición falsa, ya que el kit que utilizamos tiene un alto porcentaje de inmunorreactividad cruzada con proinsulina.

Se midió la captación de glucosa a nivel periférico, con la prueba reconocida como el estándar de oro en la medición de la sensibilidad a la insulina^{57,125,126, 129-134}. Encontramos después del tratamiento intensivo-corto de insulina, un aumento de casi 3 veces, en la captación de glucosa a nivel periférico y una disminución en las

concentraciones de péptido C (estadísticamente significativa) e insulina (estadísticamente no significativa). Esto fue asociado con la recuperación de la eficacia de los hipoglucemiantes orales, a pesar de un modesto y no significativo aumento de peso corporal (en promedio 1Kg), en pacientes diabéticos tipo 2 de la ciudad de México.

En nuestro estudio, el tratamiento intensivo-corto con insulina, incrementó la captación de glucosa a nivel periférico en forma significativa, pero no hasta valores reportados en sujetos sanos¹²⁵. Esto sugiere: la existencia de mecanismos fisiopatológicos de resistencia periférica a la insulina que son irreversibles, aún cuando se suspenda el efecto de las concentraciones elevadas de glucosa. Estos mecanismos podrían estar relacionados, con polimorfismos genéticos proteínas que participan en la transmisión de la señal estimulada por la insulina; como podría ser el receptor de insulina, que debido a esta alteración, tendría un defecto en su función de tirosina cinasa⁴⁰; sin embargo, este defecto sería mucho menor al que presentan los pacientes con síndromes de resistencia a la insulina severa, como el Leprechaunismo y el Síndrome de Rabson-Mendenhal, debido a mutaciones en diferentes partes del gen del receptor de insulina⁴⁶. En este sentido, se han reportado variaciones frecuentes en la secuencia del IRS 1, en pacientes diabéticos tipo 2^{61,135}.

Por otra parte, se ha observado en modelos animales, que el deterioro reversible de la sensibilidad a la insulina por glucotoxicidad, pudiera ser dependiente de la dosis⁵⁵, lo que sugiere que esta alteración, se relaciona más con las proteínas inducidas en los mecanismos de transmisión de la señal, posterior a la unión de la insulina y el receptor. Entre los que destacan: La alteración de la translocación de los transportadores de glucosa sobre todo GLUT4, que está regulado por la insulina y es el más abundante en músculo y tejido adiposo (en estos tejidos existe otro transportador: el GLUT 1, relacionado con el transporte de glucosa basal, independiente de insulina)^{29,30}; un defecto de la síntesis de glucógeno, probablemente en la enzima limitante de esta vía no oxidativa de la glucosa: la glucógeno sintasa; la inhibición de la actividad de tirosina cinasa del receptor y la alteración del metabolismo posterior a la unión insulina con el

receptor, por el incremento en las concentraciones de factor de necrosis tumoral α y ácidos grasos libres^{95,135}

Nosotros creemos que en una etapa tardía de la diabetes mellitus, la falla secundaria de los hipoglucemiantes orales, puede ser consecuencia también de la disfunción secretora de la célula β , ya que esta se atribuye a glucotoxicidad, posterior a un estado de resistencia a la insulina⁶⁵.

En nuestro estudio, después del tratamiento intensivo-corto con insulina, que suponemos eliminó el efecto de las concentraciones altas de glucosa, encontramos en nuestros pacientes: Un aumento de la sensibilidad a la insulina y una tendencia a la disminución en la secreción de insulina; eficacia de los hipoglucemiantes orales en los 10 pacientes al menos durante dos semanas y en siete pacientes por un mes. Al mejorar la acción periférica de la hormona, menores cantidades de ella (estimuladas por los hipoglucemiantes orales) fueron suficientes para disminuir la glucosa plasmática. Desde el punto de vista clínico, nuestro estudio demuestra la eficacia de un tratamiento intensivo-corto con insulina, en la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales.

Probablemente la recaída en falla secundaria en algunos pacientes se debe, a que el defecto primario de resistencia a la insulina que la originó, no se corrigió cuando administramos hipoglucemiantes orales con función secretagoga. Estos fármacos pudieran además, disminuir la respuesta de la célula β en forma selectiva, como lo demuestran en modelos animales Karam y colaboradores¹³⁶. Al final de un mes de tratamiento con hipoglucemiantes orales, nosotros observamos un incremento (no significativo) de las concentraciones de insulina y péptido C, por lo que consideramos que es el cambio en la sensibilidad a la insulina, lo que en realidad restaura la eficacia de los hipoglucemiantes orales.

Otros estudios que usan la técnica de la pinza euglucémica hiperinsulinémica y las pruebas de estimulación con glucagon, en la medición de la sensibilidad periférica a la insulina, han sugerido que tanto la disfunción de la célula β , como la sensibilidad periférica a la insulina, pueden mejorar después de un tratamiento corto con insulina⁹⁶.

Ciertas diferencias deben ser notadas en nuestro estudio. Nosotros estudiamos pacientes con falla secundaria temprana, mientras que otros han estudiado pacientes en una etapa tardía, ya que han usado como un criterio diagnóstico las concentraciones bajas de insulina y péptido C ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Es evidente que usando este criterio, los reportes publicados previamente pueden estar sesgados, al tener casos de pacientes con un defecto muy severo de la función secretora.

Otro aspecto que puede influir en las diferencias de nuestros resultados, respecto de otros estudios, es la existencia de diferentes subgrupos de pacientes diabéticos tipo 2, sensibles a la insulina, como se ha reportado acerca de escandinavos no obesos y afroamericanos; en estos pacientes, el defecto principal puede ser una disfunción secretora³⁹. En los México-americanos, la alteración principal en la diabetes mellitus, pudiera ser la resistencia a la insulina¹³⁷. Es probable que en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y defectos de la sensibilidad a la insulina en forma predominante, la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, se presente con mayor frecuencia. A esto atribuimos las diferencias en la incidencia reportada⁸⁴.

Se ha demostrado en modelos animales y en seres humanos, que el tratamiento con insulina a largo plazo disminuye la sensibilidad a la insulina. Este efecto se ha atribuido al aumento de peso y la disminución en el número de receptores por un mecanismo de retroalimentación negativa^{31,138}. Nuestros pacientes tuvieron un pequeño aumento de peso (no significativo), durante el tratamiento intensivo-corto con insulina, que no afectó el incremento en la sensibilidad a la insulina. Por lo que consideramos que: Un esquema de tratamiento corto con insulina, mejora el control glucémico y la sensibilidad a la insulina en los pacientes diabetes mellitus tipo 2 con falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, sin el efecto del aumento de peso.

En cuatro pacientes encontramos hiperinsulinismo, a pesar de la pérdida de la eficacia de las sulfonilureas, lo que indica fuertemente la relación con la resistencia a la insulina. Tres pacientes recayeron en falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, dos

semanas después de haber reiniciado este tratamiento; uno de ellos (una mujer obesa) en la medición basal tuvo la mayor resistencia a la insulina del grupo de estudio; los otros dos (un hombre delgado y una mujer obesa), tuvieron en la medición basal concentraciones bajas de péptido C e insulina y ambos tenían el mayor tiempo de evolución de la enfermedad (18 y 13 años). Estos dos casos pudieran ser similares a aquellos incluidos en otros estudios, con bajas concentraciones de péptido C^{89,90-92}.

Los pacientes que respondieron al tratamiento intensivo-corto con insulina (respondedores), disminuyeron más las concentraciones de péptido C y tuvieron un mayor incremento en la sensibilidad periférica a la insulina (ambos significativos), respecto de los pacientes que no tuvieron respuesta (no respondedores). Esto apoya la hipótesis de que la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, se debe a una exacerbación de la resistencia a la insulina.

Nuestros resultados sugieren que hay un grupo de pacientes, en quienes la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales se relaciona con la progresión de la resistencia a la insulina, aunque no se puede descartar una falla relativa en la secreción. En estos pacientes la corrección de la hiperglucemia con un tratamiento intensivo-corto con insulina, mejora la sensibilidad periférica a la insulina y la eficacia del tratamiento con hipoglucemiantes orales. Por el momento la duración de este efecto no puede predecirse.

Debido a que la alteración principal en la diabetes mellitus tipo 2, pudiera ser la resistencia a la insulina, el tratamiento ideal de esta enfermedad deberá incluir medidas que la disminuyan. Aunque hay conductas terapéuticas que han sido relacionadas con la disminución de la resistencia a la insulina, tales como: Cambios en la dieta^{42,85-68}; realización de ejercicio⁶⁹; consumo a dosis bajas de alcohol¹³⁹; y el uso de vanadato¹⁴⁰ o iloprost¹⁴¹. Sus mecanismos de acción no se conocen con exactitud y por el momento solo se recomiendan la dieta y el ejercicio. El tratamiento intensivo-corto con insulina, pudiera ser usado en algunos pacientes, con el objetivo de mantener el tratamiento con hipoglucemiantes orales, sobre todo aquellos que disminuyan la resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

1. La corrección de la falla secundaria temprana de los hipoglucemiantes orales, se asoció con una disminución de la resistencia a la insulina, más que con un aumento de la secreción de insulina en los pacientes estudiados; sin embargo, no puede descartarse con este estudio, que el tratamiento con insulina mejore también la capacidad de respuesta secretora de la célula β , ante concentraciones elevadas de glucosa. La alteración de la captación periférica de glucosa estimulada por la insulina, puede estar relacionada con glucotoxicidad y puede ser corregida de forma parcial por un tratamiento intensivo-corto con Insulina en algunos pacientes.
2. La disfunción severa en la secreción de insulina, se asoció con una mayor tiempo de evolución de la enfermedad y con un descontrol glucémico mayor. Esta alteración puede relacionarse con la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales irreversible, en etapas avanzadas de la enfermedad.
3. La prevalencia verdadera de la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales, es de solo el 15% de la que se estima con los métodos clínicos habituales. Se requieren mejores métodos de escrutinio (prácticos), en la detección del apego al tratamiento y estrategias que nos permitan corregir esta falla del tratamiento.
4. En nuestro estudio, la obesidad no fue un factor que influenciará la respuesta al tratamiento intensivo-corto con insulina.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernández-Jiménez S, Gómez Pérez FJ. Fisiología del páncreas endocrino. En: Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano-Fernández M (eds). Páncreas. 1ª ed. México: McGraw Hill Interamericana editores, 2000: 55.
2. Bonner-Weir S. Morphology of the endocrine pancreas. En: Becker KL, Bilezikian JP, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar WR, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L (eds). Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1292.
3. Mears D, Atwater I. Electrophysiology of the pancreatic β -cell. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 47.
4. Charollais A, Gjinovci A, Huarte J, Bauquis J, Nadal A, Martín F, Andreu E, Sánchez-Andrés JV, Calabrese A, Bosco D, Soria B, Wolheim CB, Herrera PL, Meda P. Junctional communication of pancreatic β cells contributes to the control of insulin secretion and glucose tolerance. *J Clin Invest* 2000;106: 235.
5. Weir GC, Halban PA. Islet cell hormones: production and degradation. En: Becker KL, Bilezikian JP, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar WR, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L (eds). Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1296.
6. Leibigger B, Wählender K, Berggren P-O, Leibigger IB. Glucose-stimulated insulin biosynthesis depends on insulin-stimulated insulin gene transcription. *J Biol Chem* 2000; 275 (39): 30153.
7. Rhodes CJ. Processing of the insulin molecule. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:20.
8. Maechler P, Wolheim CB. Mitochondrial function in normal and diabetic β -cells. *Nature* 2001; 414: 807.

9. Newgard CB, Johnson JH. The role of glucose transport and phosphorylation in glucose stimulated insulin secretion. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 38.
10. Bryan J, Aguilar-Bryan L. Sulfonylurea receptors, ATP-sensitive potassium channels, and insulin secretion. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 61.
11. Pratley RE, Weyse C. The role of impaired early insulin secretion in pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 291.
12. Bell GI, Polonsky KS. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in β -cell function. *Nature* 2001; 414: 788.
13. Powers AC, Diabetes Mellitus. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. International edition: McGraw Hill, 2001: 2109.
14. Byrne MM, Sturis J, Cavaghan M, O'Meara NM, Polonsky KS. Insulin secretion in humans: Physiologic regulation and alterations in disease states. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 105.
15. Saltiel AR, Kahn R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799.
16. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: Metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell signal* 1999; 11 (8): 563.
17. Vaulont S, Vasseur-Cognet M, Kahn A. Glucose regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 2000; 275 (41): 31555.
18. Webb GC, Akbar MS, Zhao C, Steiner DF. Expression profiling of pancreatic β cells: Glucose regulation of secretory and metabolic pathway genes. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97 (11): 5773.

19. Ueki K, Kahn CR. The biochemistry of insulin action. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 183.
20. Flier JS, Mantzoros CS. Syndromes of extreme insulin resistance. En: Becker KL, Bilezikian JP, ^oHung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar WR, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L (eds). Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1369.
21. Li J, DeFea K, Roth RA. Modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation by an Akt/Phosphatidylinositol 3-Kinase pathway. J Biol Chem 1999; 274 (14): 9351.
22. Funak M, Katagiri H, Inukai K, Kikuchi M, Asano T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. Cell Signal 2000; 12: 135.
23. Whitehead JP, Clark SF, Urso B, James DE. Signalling through the insulin receptor. Curr Opin Cell Biol 2000; 12: 222.
24. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 2.
25. Karlsson M, Thom H, Parpal S, Strålfors P. Insulin induces translocation of glucose transporter GLUT4 to plasma membrane caveolae in adipocytes. FASEB J. (December 14, 2001) 10.1096/fj.01-064.fje.
26. Brady MJ, Pessin JE, Saltiel AR. Spatial compartmentalization in the regulation of glucose metabolism by insulin. TEM 1999;10 (10): 408.
27. Emoto M, Klarlund JK, Waters SB, Hu V, Buxton JM, Chawla A, Czech MP. A Role for phospholipase D in GLUT4 glucose transporter translocation. J Biol Chem 2000; 275 (10): 7144.
28. Kahn CR. Banting lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. Diabetes. 1994; 43 (8): 1066.
29. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. J Biol Chem 1999; 274 (4): 1865.

30. Czech MP, Erwin JL, Sleeman MW. Insulin action on glucose transport. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2000: 264.
31. Unger H, Foster D. Diabetes Mellitus. En: Wilson J, Foster D (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992; 1255.
32. Hanson N. Carbohidratos. En Anderson SC, Cockayne S (eds). Química Clínica. México: Interamericana-Mc Graw Hill, 1995: 141.
33. Mayes PA. Glucólisis y la oxidación del piruvato. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (eds). Bioquímica de Harper, 14^a ed, 2^a reimp. México: El Manual Moderno, 1997: 213.
34. Mayes PA. Gluconeogénesis y control de la glucosa sanguínea. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (eds). Bioquímica de Harper, 14^a ed, 2^a reimp. México: El Manual Moderno, 1997: 233.
35. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Nature 2001; 414: 821.
36. Granner DK. Hormonas del páncreas y vías gastrointestinales. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (eds). Bioquímica de Harper, 14^a ed, 2^a reimp. México: El Manual Moderno, 1997: 683.
37. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183.
38. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000. Diabetes Care 23 (suppl 1), 2000.
39. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 562.
40. Rosetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care 1990; 13: 610
41. De Fronzo R, Bonnadona R, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992; 15: 318.

42. Zimmet P. The Pathogenesis and prevention of diabetes in adults. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050.
43. Lilloja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravassin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 1988.
44. Martin BC, Warran JH, Krolewsky AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahan CR. Role of glucose and insulin resistance in development of Type 2 Diabetes Mellitus: Results of a 25 year follow-up study. *Lancet* 1993; 340: 925.
45. Haffner S, Stern MP, Hazuda HPMitchell BD, Patterson JK. Increased insulin concentrations in non diabetic offspring of diabetic patients. *N Eng J Med* 1988; 319: 1297.
46. Lilloja S, Mott DM, Zawadzki JK, Young AA, Abbott WGH, Knowler WC, Benett PH, Bogardus C. In vivo insulin action is a familial characteristic in non diabetic Pima Indians. *Diabetes* 1987; 36: 1329.
47. Gulli G, Haffner S, Ferranini E, De Fronzo RA: What is inherited in NIDD. *Diabetes* 1990; 116.
48. Jaross W. Genetic background of the metabolic syndrome. En: Hanefeld M, Leonhardt W (eds). *The Metabolic Syndrome*, Jena: G Fisher, 1997: 112.
49. Taylor SL, Accili D, Imai Y, Insulin resistance or insulin deficiency: which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes* 1994; 43: 735.
50. O'Rahilly SP, Rudenski AS, Burnett MA, et al. Beta cell dysfunction rather than insulin sensitivity is the primary defect in familial type 2 diabetes. *Lancet* 1986; 11: 3360.
51. Elbern S, Hoffman M, Bragg K, Mayorga R. The genetics of NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1523.
52. Dimitriadis GD, Raptis SA, Newshome EA. Integration of some biochemical and physiologic effects of insulin that may play a role in the control of blood glucose concentration. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:

53. Garvey WT, Huecksteadt TP, Matthaei S, Olefski IM. Role of glucose transporters in the cellular insulin resistance of type II diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1988; 81: 1528.
54. Garvey WT, Kolterman OG. Correlation of in vivo and in vitro actions of insulin and obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus :role of the glucose transport system. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 543.
55. Sasson S, Cerasi E. Substrate regulation of the glucose transport system in rat skeletal muscle. *J Biol Chem* 1986; 261: 16827.
56. Knutson VP, Donnelly PV, Balba Y, Lopez-Reyes M. Insulin resistance is mediated by a proteolytic fragment of the insulin receptor. *J Biol Chem* 1995; 270 (42): 24972.
57. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310.
58. Sigal R, Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Codon 972 Polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene, obesity, and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clinical Endocrinol Metab* 1996; 81: 1657.
59. Robertson RP, Harmon J, Tanaka Y, Sacci G, Tran PO, Gleason C, Poitout V. Glucose toxicity of the β -cell:cellular and molecular mechanisms. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 125.
60. Unger RH, Zhou YT, Orci L. Lipotoxicity. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky HM (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 136.
61. Olefsky JM, Nolan JJ. Insulin resistance and non insulin-dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl4): 980S.
62. Mandarino LJ, Printz RL, Cusi KA, Kinchington P, O'Doherty RM, Osawa H, Sewell C, Consoli A, Granner DK, DeFronzo RA. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am J Physiol*. 1995; 269: E701.

63. Pendergrass M, Koval J, Vogt C, Yki-Jarvinen H, Iozzo P, Pipek R, Ardehali H, Printz R, Granner D, De Fronzo RA, Mandarino LJ. Insulin-induced hexokinase II expression is reduced in obesity and NIDDM. *Diabetes*. 1998; 47: 387.
64. Walshe K, Andrews WJ, Sheridan B, Woods R, Hadden DR. Three months energy restricted diet does not induce peripheral insulin resistance in new diagnosed non insulin dependent diabetics. *Horm Metab Res* 1987; 19: 197.
65. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22: S42.
66. Eckel RH, Hanson AS, Chen AY, Berman JN, Yost TJ, Brass EP. Dietary substitution of medium-chain triglycerides improves insulin mediated glucose metabolism in NIDDM subjects. *Diabetes* 1992; 41: 641.
67. Garg A, Grundy S, Unger R. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 1992; 4: 1275.
68. Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism and non-insulin-dependent diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1992; 327: 707.
69. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1999; 22: S49.
70. Dagogo-Jack S, Santiago JV. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1802.
71. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath J. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: Differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97 (1): 3.
72. Worrall G, Freake D, Kelland J, Pickle A, Keenan T. Care of patients with type II diabetes: A study of family physicians compliance with clinical practice guidelines. *J Fam Pract* 1997;44: 344.
73. Hollander P. New oral agents for type II diabetes. *Diabetes* 1995;98: 110.

74. Tamez H. Hipoglucemiantes orales. *Med Int Mex* 1992; 8: 70.
75. Elkele RS. The effects of oral hypoglycaemic drugs on serum lipids and lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes (NIDDM). *Diabetes Metab* 1991; 17: 197.
76. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998; 55: 225.
77. Goldfine AB, Maratos-Flier E. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. En: Becker KL, Bilezikian JP, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar WR, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L (eds). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1344.
78. Feinglos MN, Bethel MA. Oral agents therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: C61.
79. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 836.
80. Lefebvre PJ, Scheen AJ. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1992; 44: 29.
81. Weir GC. Insulin therapy and its complications. En: Becker KL, Bilezikian JP, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar WR, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L (eds). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1348.
82. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Pedersen O. Mechanisms of action of sulphonylureas with special reference to the extrapancreatic effect: an overview. *Diabetes Med* 1998; 5: 613.
83. Yost CS. Medical intelligence article: potassium channels basic aspects, functional roles and medical significance. *Anesthesiology* 1998; 90 (4): 1186.
84. Johnson J, Wolf S, Kabadi U. Efficacy of Insulin and Sulfonylurea Combination Therapy in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259.
85. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent

- diabetic patients over six years. *Diabet Med* 1998; 15: 297.
86. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998; 15: 290.
 87. Scionti L, Misericordia P, Santucci A. A simple clinical approach to discriminate between "true" and "pseudo" secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Acta Diabetol* 1992; 29: 20.
 88. Clauson P, Linnarsson R, Gottsater A, Sundkvist G, Grill V. Relationship between diabetes duration, metabolic control and beta-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Med* 1994; 11: 794.
 89. Coppack SW, Thursfield V, Dhar H, Hockaday TD. Comparison of indices of islet B-cell function in type 2 diabetes in relation to insulin effectiveness and clinical outcome. *Diabet Med* 1991; 8: 629.
 90. Kahn SE, Porte D, Jr. Islet dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1998; 85: 4.
 91. Rudenski AS, Hadden TR, Atkinson AB, Kennedy L, Matthews DR, Marrett JD, Pockaj B, Turner RC. Natural history of pancreatic islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus studied overt six year by homeostasis model assessment. *Diabet Med* 1988; 5: 36.
 92. Pontiroli A, Calderara A, Maffi P, Bonisoli L, Carenini A, Piatti PM, Monti LD, Gallus G, Pozza G, Illeni MI. Secondary failure to oral hypoglycemic agents in non-obese patients with non-insulin dependent diabetes is related to reduce insulin release. *Diabet Metab* 1989; 15: 79.
 93. Bloomgarden Z. A review of current trends in diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 786
 94. Lorenzi M, Cagliero E, Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture. *Diabetes* 1985; 34: 621.
 95. Groop L, Tolpanen EM. Factors influencing beta-cell function and insulin sensitivity in

- patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 505.
96. Unger R, Grundy S. Hyperglycemia as inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: Implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 119.
97. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvement in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 17(1): 30.
98. Scarlett J, Gray R, Griffin J, Olefsky J, Kolterman O. Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 353.
99. Andrews J, Vazquez B, Nagulesparan M, Kilmes I, Foley J, Unger R, Reaven GM. Insulin therapy in obese non-insulin-dependent diabetes induces improvement in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; 33: 634.
100. Yki-Jarvinen H, Esko N, Eero H, Marja-Riitta T. Clinical benefits and mechanisms of a sustained response to intermittent insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary drug failure. *Am J Med* 1988; 84: 185.
101. Markkola H, Koivisto V, Yki-Jarvinen H. Mechanisms of hyperglycemia induced insulin resistance and whole body and skeletal muscle of type I diabetic patients. *Diabetes* 1992; 41: 571.
102. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701.
103. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 541.
104. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of the type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*

1995; 44(11): 1249.

105. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928.
106. Lam KS, Tiu SC, Tsang MW, Ip TP, Tam SC. Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. *Diabetes Care* 1998; 21: 1154.
107. Kemnitz J, Elson DF, Roecker EB, Baum ST, Bergman RN, Meglasson MD. Pioglitazone increase insulin sensitivity, reduces blood glucose, insulin and lipid levels, and lowers blood pressure in obese insuline resistant rhesus monkeys . *Diabetes* 1994; 43: 204.
108. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405 (25): 421.
109. Zinman B. PPAR γ agonists in type 2 diabetes: how far have we come in preventing the inevitable? A review of the metabolic effects of rosiglitazone. *Diabe Obes Metab* 2001; 3 (suppl.): S34.
110. Kim H-i, Cha J-H, Kim S-Y, Kim J-w, Roh KJ, Seong J-K, Lee NT, Choi K-Y, Kim KS, Ahn Y-h. Peroxisomal proliferator-activated receptor- γ upregulates glucokinase gene expression in β -Cells. *Diabetes* 2002; 51: 676.
111. Helve T, Yki-Jarvinen H, Taskinen M. One year response of evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes. *J Intern Med* 1992; 231: 253.
112. Wright A, Felix Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR: for the U.K. Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57) *Diabetes Care* 2002; 25: 230.
113. Pratipanawatr T, Cusi K, Ngo P, Pratipanawatr W, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Normalization of plasma glucose concentration by insulin therapy improves insulin-stimulated glycogen synthesis in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 462.

114. Landstedt H, Adamson P, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of Bedtime NPH or Preprandial Regular Insulin Combined with Glibenclamide in Secondary Sulfonylurea Failure. *Diabetes Care* 1995; 18: 1183.
115. Li M, Youngren JF, Manchem VP, Kozlowski M, Zhang BB, Maddux BA, Goldfine ID. Small molecule insulin receptor activators potentiate insulin action in insulin-resistant cells. *Diabetes* 2001; 50: 2323.
116. Chow C, Tsang L, Sorensen J. Comparison of Insulin With or Without Continuation of Oral Hypoglycemic Agents in the Treatment of Secondary Failure in NIDDM Patients. *Diabetes Care* 1993; 18: 307.
117. Koopmans S J, Ohman L, Haywood JR.; Mandarino LJ.; De Fronzo RA. Seven days of euglycemic hyperinsulinemia induces insulin resistance for glucose metabolism but not hypertension, elevated catecholamine levels, or increased sodium retention in conscious normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 1572.
118. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837.
119. Quiñones A, Ferranini E. Síndrome de Resistencia a la Insulina. *Med Int Mex* 1993; 1: 685.
120. Hiss RG, Anderson RM, Hess GE, Stepien CJ, Davis WK. Community diabetes care. A 10-year perspective. *Diabetes Care* 1994; 17: 1124.
121. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353.
122. Glasgow RE, Hampson SE, Strycker LA, Ruggiero L. Personal-Model beliefs and social-environmental barriers related to diabetes self-management. *Diabetes Care* 1997; 20: 556.
123. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willet W.

Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998; 40:133.

124. Sallis JF, Haskell WL, Wood PD, Fortmann SP, Rogers T, Blair SN, Paffenbarger RS. Physical activity assessment methodology in the Five-City project. *Am J Epidemiol* 1985; 121:91.
125. De Fronzo R, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A Method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214.
126. Elahi D. In praise of the hyperglycemic clamp: a method for assessment of β -cell sensitivity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19 (3): 278.
127. Declaración de Helsinki. *BMJ* 1996; 313:1448.
128. Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 1997; 20: 7.
129. David CR, Andresen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, Gingerich R, Goldstein D, Widemeyer HM, Haffner S, Hales CN, Jarrett L, Polonski K, Porte D, Skyler J, Webb G, Gallagher K. Task force report: Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 1996; 45: 242.
130. Matzuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462.
131. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Huira Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morh H. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes care* 1999; 22: 818.
132. Hafner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: The Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 1996; 19 (19): 1138.
133. Bergman RN, Prayer R, Volund A, Olefskiy JM. Equivalence of the insulin

sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79: 790.

134. Alpizar Salazar M, Escalante Pulido JM. Minimal model: It's application to evaluate the sensibility to insulin and the function of the beta cell in pancreas in vivo. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 1998; 6:1.
135. Kahn CR. Etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and related disorders. En: Becker KL, Bilezikian JP, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES, Rebar WR, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L (eds). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1315.
136. Karam JH, Sanz N, Salamon E, Nolte MS. Selective unresponsiveness of pancreatic β -cells to acute sulfonylurea stimulation during sulfonylurea therapy in NIDDM. *Diabetes* 1986; 35: 1314.
137. González Villalpando C, Stern MP, Haffner S, Arredondo Pérez B, Matínez Díaz S, Islas Andrade S. The insulin resistance syndrome in Mexico prevalence and clinical characteristics: a population based study. *Arch Med Res* 1995; 26: S9.
138. Kahn CR, Smith RT, Chin WW. Mechanisms of action of hormones that act at the cell surface. En: Wilson J, Foster D (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 8a.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 1255.
139. Facchini F, Chen Y, Reaven G. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994; 17: 115.
140. Malabu U, Dryden S, McCarthy D, Kilpatrick A, Williams G. Effects of chronic vanadate administration in the STZ- induced diabetic rat. *Diabetes* 1994; 43: 1435.
141. Paolisso G, Di Maro G, Dámore A, Passariello N, Gambardella A, Varicchio M, Dónofrio F. Low-dose iloprost infusion improves insulin action in aged healthy subjects and NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 200.

ANEXO 1

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS

"PINZA EUGLUCEMICA-HIPERINSULEMICA"

**DR. FRANCISCO RAFAEL ANAYA GÓMEZ
DR. JOSÉ DE JESÚS AGUILAR COTA
DR. NIELS WACHER RODARTE**

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Es un método para cuantificar la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Consiste en elevar y mantener la concentración de insulina plasmática, en aproximadamente 100uU/ml, por medio de la administración de insulina en infusión (previamente calculada de forma individual); se mantiene un nivel de euglucemia constante, con una infusión variable de glucosa, usando el principio de retroalimentación negativa. Bajo estas condiciones de estabilidad de la glucemia, la tasa de glucosa en infusión administrada, es igual a la tasa de consumo de glucosa por los tejidos y es por tanto una medida de la sensibilidad a la insulina.

PROCEDIMIENTO

1. -Los pacientes serán seleccionados de los diabéticos tipo 2, con sospecha de falla secundaria a los HO, que acuden en forma regular a la consulta externa de Medicina Familiar de la clínica No. 1 del IMSS. Se les explicará en forma clara el propósito del estudio y los procedimientos a los que serán sometidos; si aceptan, firmarán entonces su autorización por escrito en la carta de consentimiento informado.
2. -Se citará a cada uno de ellos en forma personal, a la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, cuatro días antes del evento (Un día antes de la cita se hará recordatorio telefónico).
3. - Se les indicará por escrito una dieta de mantenimiento del peso (30Kcal/Kg de peso) con 200g de carbohidratos por día, durante tres días.
4. -Se suspenderá el día de la prueba, cualquier fármaco HO y cualquier otro que se conozca que altere el metabolismo de los carbohidratos
5. -Los pacientes deberán presentarse en ayuno de 12 horas.
6. -El estudio se llevará a cabo a las 8 A.M. Al llegar se corroborará que el paciente llevó a cabo las indicaciones anteriores.

7. -Se pesará y se medirá al paciente, para el cálculo de la superficie corporal. Se le pide que se acueste en una cama de exploración y se le explicará en que consiste el procedimiento nuevamente.

8. - Se realizará una exploración física breve, en la que deberán corroborarse estabilidad hemodinámica y la ausencia de alteraciones agudas, que requieran de estudio o tratamiento urgente, si este fuera el caso no se llevará a cabo el procedimiento.

9. - Deberá prepararse el instrumental a utilizarse una hora antes de la prueba, que consistirá en:

- a) una mesa para instrumental con ruedas
- b) punzocat del #18(6 piezas)
- c) torundas(1 frasco)
- d) gasas de 10 x 10cm(20 piezas)
- e) iodine espuma(1 frasco)
- f) gorro, bata, guantes de látex estériles del No.8(4 pares)
- g) cinta microporo de 5cm(2 rollos)
- h) heparina de 1000UI/ml (1 frasco)
- i) gradilla para veinte tubos (2 piezas)
- j) tubos de ensaye de vidrio limpios (40 piezas)
- k) palos de madera (100 piezas)
- l) viales de propileno (2 piezas)
- m) frascos de insulina rápida 100 UI/ml (2 frascos)
- n) frascos de albúmina (2 frascos)
- o) equipo de venoclisis con cassette para bomba de infusión (4 piezas)
- p) bomba de infusión estándar(1)
- q) sol .glucosada al 5% de 250cc(2 frascos o bolsas)
- r) sol .glucosada al 50% de 50cc(2 frascos)
- s) sol .salina 0.9% de 250cc(2 frascos o bolsas)
- t) jeringas de 3cc desechables con aguja (40 piezas)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- u) Glucose Analyzer 2 de Beckman(1)
- v) Pipeta Beckman (1)
- w) puntas de pipeta en su caja (50 piezas)

x) reactivo del Glucose Analyzer 2 y la solución acuosa estándar de Beckman (1 frasco)

10 - Realizar la rutina diaria de mantenimiento del Glucose Analyzer 2, que consiste en:
1) pasar el switch de operación a la posición de LAMP TEST y observar que cada lámpara encienda y que las de drenaje/llenado estén iluminadas al apretar el botón correspondiente. Se inspeccionarán el reactivo y que las líneas de drenaje y bombeo estén bien colocadas; 2) se coloca el reactivo "atemperizado" a 34°C y "aereado"; 3) se observa que mangueras de bombeo y tubos de llenado y drenaje se encuentren bien conectados 4) realizar 5 ciclos de drenaje con la tapa del aparato levantada; 5) calibrar la detección de oxígeno, pasando el switch a oxígeno y colocarlo en 450+/-10; 6) calibrar con el estándar de 150mg/dl, pasando el switch a calibrar una vez que se colocó la muestra y llevarlo a nivel de 150; 7) pasar nuevamente el botón a operación y esperar que encienda la lámpara de muestra para empezar.

11.- Al terminar el uso del Glucose Analyzer 2, se conecta el tubo de llenado a solución destilada y se levanta la tapa del aparato levantando el botón de drenaje 5 minutos, para evitar que se quede reactivo en las tuberías, ya que puede obstruirlas. El aparato queda en "standby", al encender la lámpara de drenaje; en caso de que vaya a dejar de usarse por un largo periodo, se desconecta de la línea principal de corriente.

12.- Preparación de las infusiones:

a) Para la infusión de insulina preparar dos frascos de solución isotónica, adicionando 2cc de albúmina humana por cada 50cc de la infusión, en ambos frascos. En el primero se diluye la insulina para obtener una concentración de 300mU/ml, de la siguiente forma: A un frasco de sol. Fisiológica de 250cc se le agrega 67cc de sol fisiológica de otro frasco , 12cc de albúmina humana y 1cc de insulina, con lo que quedan 330cc, a una concentración de 303mU/ml. Se hace el cálculo para la velocidad de infusión en la bomba de infusión de la siguiente forma: Si la solución contiene 303mU/ml, entonces decimos

que hay $100,000\text{mU}/330\text{ml} = X/1\text{ml}/\text{hr}$, lo que se obtenga se dividirá entre 60 para cambiar a minutos y esto a su vez entre los metros de superficie corporal y da el valor en $\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$, se hace otra regla de 3 porque esa velocidad fue para $1\text{ml}/\text{hr}$, entonces si para tantos $\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$ era $1\text{ml}/\text{hr}$, entonces para $120\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$ cuantos ml/hr serán. (vg. $100,000/330=X/12$, $303/60=5$, $5/1.78 = 2.8$, entonces $2.8/1=120/X$ o $2.8/1 = 40/X$, $X=$ a la cantidad de ml/hr a colocar en la bomba de infusión) Al mismo tiempo habrá de calcularse la velocidad en ml/hr para la infusión de $40\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$.

b) Para la infusión de dextrosa, se prepara un solución de dextrosa al 20% con 34cc de solución de dextrosa al 50%, 60cc de solución glucosada al 5% y 6cc de agua inyectable. Realizar el cálculo para la administración de glucosa en base a la fórmula $S_i = (G_d - G_i) \times 10 \times (19 \times \text{peso corporal}) / G_{inf} \times 15 \times PF + \{(SM_i - 2) \times G_b / G_i\} \times (FMI - 1)$ (que se encuentra ya en la base de datos del programa que creamos para la prueba); para el computo de las tasas de infusión de las muestras tomadas a los 10 y 15 minutos, el valor de $SM_i - 2$ es de $4\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$, para las de 20 minutos y subsecuentes el $SM_i - 2$ es el que se calcule con el mismo programa; FMI (que es igual G_b / G_i), para las muestras de 5 y 10 minutos es de 1.0, después de éste tiempo el valor para $FMI - 1$ es el que se calcule en el programa de computo.

13.- Colocar en el antebrazo derecho, un colchón térmico (éste se mantendrá durante todo el procedimiento) para arterializar la sangre venosa.

14.- Se coloca un catéter en la vena antecubital de la extremidad que tiene el colchón (en el sitio más distal posible) para la toma de muestras (durante este procedimiento, se toma la primera muestra para determinación de parámetros de laboratorio básicos).

15.- Se coloca otro catéter en la vena antecubital de la extremidad izquierda (en la región más distal posible) y las soluciones de dextrosa al 20% e insulina en "y" (ver paso 11). Después de esto se espera un período de estabilización de 40 minutos.

16.- La toma de muestras se realiza de la siguiente forma: Cada 5 minutos, durante un período de 120, se toma de el catéter de venoclisis, 0.5cc de sangre venosa con una jeringa de 3cc y se colocan en un vial limpio y seco. Después de esto se seguirán los

siguientes pasos:

- a) Se centrifuga la muestra, en una microcentrífuga a 3000 rpm durante un minuto.
- b) Se toma con una pipeta, 10 μ l de suero y se vierte este material en la taza de reacción, una vez que esta encendida la lámpara de "muestra".
- c) Una vez que se ha leído la determinación de glucosa se aprieta el botón de drenaje.

17.- Realizar una primera infusión de insulina a una velocidad de 120mU/ m² /min mU durante 10 minutos, seguida de una infusión constante de 40mU/ m² /min durante 110 minutos. (según el paso 12).

18.- Cuatro minutos después del inicio de la infusión de la insulina iniciar la infusión de glucosa, a una velocidad de 2mg/Kg/min. (ejemplo: Para un individuo de 70Kg el cálculo es de 16,800mg ó 16.8gr para 120 minutos, ya que la solución tiene dextrosa al 20% entonces se necesitan 84 ml de la solución, a una tasa de infusión de 0.7ml/min; dependiendo del resultado de la glucosa, 10 minutos después, se incrementa la infusión a 2.5mg/Kg/min(para el mismo ejemplo del paciente de 70Kg: Ahora se necesitan 21000mg en 120minutos, por lo que de la solución de dextrosa se requieren 105ml para los 120 minutos, a una tasa de infusión de 0.8ml/min) . Nuevamente se hacen ajustes a los 20, 40 y 60 minutos disminuyendo o aumentando la infusión, dependiendo de las determinaciones de glucosa, el programa creado para la prueba, calcula inmediatamente la velocidad de la infusión en la bomba. Se considerará período estable de la prueba los 100minutos finales

19.- La infusión de glucosa se modifica de acuerdo con la última medición de glucemia. La glucemia debe mantenerse siempre entre 90 y 110 mg/dl. Puede incrementarse o disminuirse un 10% en cada ocasión, de acuerdo con la fórmula en la computadora.

20.- Para el cálculo del IM, debe realizarse un ajuste de "corrección del espacio" para el componente M (que involucra el metabolismo de la glucosa) con la fórmula $M=INF-UC-SC$, tomando en cuenta los tiempos inicial a 1minuto 0, 10 a 20 minutos, 20 a 40minutos, 40-60minutos, 60 a 80minutos, 80 a 120 minutos, con la fórmula $SC=(G2-G1)\times 0.095$ (que se encuentra en la base de datos)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

21.- Puede calcularse la depuración metabólica de la insulina por medio de la fórmula $MCR = \text{velocidad de la infusión de insulina} / \text{incremento de la insulina plasmática con respecto a la basal}$. (el resultado es expresado en ml/m^2 de superficie corporal/min).

22.- Al finalizar 120 minutos de "pinza" (glucemia estable con la infusión de insulina a 40 mU/mL) se suspende la infusión de insulina, se ofrece al paciente colación (leche, galletas, yoghurt, etc.) y se retira la venoclísis de la insulina. Continúa la infusión de glucosa 40 minutos mas, a los 10 minutos se hace otra medición de glucosa para garantizar que no hay hipoglucemia. Si en esta medición la glucemia es de 90 o más, se podrá retirar este otro catéter y podrá despedir al enfermo después de corroborar TA, FC.

23.- Antes de despedir al enfermo, verificar que la hoja de captura de información está completa.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2

DETERMINACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

- 1.- Se prepara al paciente con ayuno de 12 horas.
- 2.- Debe continuar con la dieta recomendada durante los 3 días precedentes.
- 3.- Deberá mantenerse en reposo, sin estrés.
- 4.- Debe corroborarse que el paciente no tenga infección.
- 5.- Debe continuar con los medicamentos que este usando en ese momento.
- 6.- Se tomará una muestra de sangre de 5cc y se separará el plasma en dos viales para determinación por duplicado de insulina y péptido C.
- 7.- Se enviarán en forma inmediata al laboratorio de Medicina Nuclear para su procesamiento inmediato.

ANEXO 3

PLAN DE ALIMENTACION

DESAYUNO	CANTIDAD
LECHE	200 MLS
HUEVO	2 PZS
VEGETALES A	11/2 RACION
VEGETALES B	1 RACION
FRUTA	11/2 RACION
PAN DE CAJA	2 REBANADAS
COMIDA	
CONSOME DESGRASADO	1 TAZON
CARNE	90GRS
VEGETALES A	1 RACION
VEGETALES B	11/2 RACION
FRUTA	11/2 RACION
TORTILLA DE MAIZ	3 PIEZAS
CENA	
LECHE	200ML
POLLO	60GRS
VEGETALES A	11/2 RACION
VEGETALES B	1RACION
FRUTA	11/2 RACION
TORTILLADE MAIZ	2 PZS

ANEXO 4

LISTA DE INTERCAMBIOS

LECHE: Entera, en polvo(300grs), evaporada(1/2 taza), yogurth.

CARNE: Res, pollo, ternera.

HUEVO.

QUESO: Panela, Fresco, Añejo.

VEGETALES A: Calabaza, chayote, ejote, jitomate, tomate, brócoli, hongos cebolla, lechuga.

VEGETALES B: Betabel, zanahoria, chicharos, habas verdes, berenjena(100grs).

FRUTA: Papaya (150grs), manzana, pera(60grs), naranja(100grs), melón (150grs), toronja(100grs), plátano (50grs).

CEREALES HARINAS Y PASTAS: Bolillo(½ pieza), pan de caja, integral(2 rebanadas), tortilla de maíz(2pzs),arroz o pasta hervida(90grs).

ANEXO 5

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre _____ No. _____ No. de expediente _____

Por medio de la presente doy mi consentimiento para participar en el estudio sobre los mecanismos fisiopatológicos de la falla secundaria en pacientes diabéticos tipo II, ya que conocerlos en forma más precisa sería de beneficio para la comprensión del fenómeno y crear alternativas de tratamiento. Se me ha informado sobre los objetivos del estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo; y que se mantendrá un control estricto de mi glucosa sanguínea, a fin de evitar tanto elevaciones como disminuciones de la misma que pudieran dañar mi salud.

El responsable del estudio se ha comprometido a informarme oportunamente sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso en mi tratamiento así como, a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee sobre alguno de los procedimientos.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del médico

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 6

PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON SOSPECHA DE FALLA SECUNDARIA HIPOGLUCEMIANTES ORALES

HOLA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____
A. PATERNO
A. MATERNO
NOMBRE(S)

EDAD GENERO DOMICILIO: _____
ANOS CUMPLIDOS 1 MASCULINO 2 FEMENINO

TELEFONO: DURACION EN AÑOS Y MESES DE LA DIABETES MELLITUS
ANOS MESES

SI = [1] NO = [0]

COMPLICACIONES TARDIAS IDENTIFICADAS

TIPO	SI/NO	FECHA DE DIAGNOSTICO dia/mes/año	NO INVADA
a) RETINOPATIA		/ / / /	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
b) NEFROPATIA		/ / / /	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
c) NEUROPATIA AUTONOMICA		/ / / /	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
d) NEUROPATIA PERIFERICA		/ / / /	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
e) MICROANGIOPATIA		/ / / /	5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
f) MACROANGIOPATIA		/ / / /	6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

TRATAMIENTOS UTILIZADOS HASTA EL MOMENTO

FARMACO	REL. (R) / SI/NO	DOSES	TIEMPO	NO INVADA
a)				7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
b)				8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
c)				9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
d)				10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
e)				11 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

OTRAS ENFERMEDADES (CONSIDERARSE SOBRE
 TODO OBESIDAD, HIPERTENSION ARTERIAL,
 DISLIPIDEMIAS, CARIES DENTAL)

ENFERMEDAD	REL. (R) / SI/NO	DURACION	NO INVADA
a)			12 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
b)			13 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
c)			14 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
d)			15 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
e)			16 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ALTERACIONES A LA EF: (ESPECIFICAR SOBRE TODO EL VALOR DE LOS SIGNOS VITALES Y SI TIENE O NO SIGNOS RELACIONADOS A INFECCION INCLUYENDO CARIES DENTAL.

SIGNO	VALOR	NORMAL ANORMAL	NO INVADA	
F.C.			17	
TAD			18	
TAS			19	
PESO			20	
TALLA			21	
IMC			22	
CINTURA			23	
CADERA			24	
			25	
			26	
			27	
			28	
			29	
			30	

ULTIMAS TRES GLUCEMIAS EN AYUNO

VALOR	FECHA dia/mes/año	NORMAL/ ANORMAL	NO INVADA	
a)	/ / / /		31	
b)	/ / / /		32	
c)	/ / / /		33	

ULTIMA VALORACION DEL DENTISTA

DIAGNOSTICO	FECHA	NORMAL/ ANORMAL	NO INVADA	
	/ / / /		34	

ANEXO 7

"CLAMP" EUGLUCÉMICO INSULÍNICO
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO:

NOMBRE DEL PACIENTE _____ A PATERNO _____ A MATERNO _____ NOMBRE(S) _____ FECHA _____
DÍA _____ MES _____ AÑO _____

CUMPLIO INDICACIONES SOBRE DIETA, EJERCICIO E INGESTA FARMACOLÓGICA:
(RESULTADOS CUESTIONARIOS DE DIETA Y EJERCICIO)

S/N _____

HALLAZGOS DE LA EF BREVE: _____

LABORATORIO BASAL

PARAMETRO	VALOR	NORMAL/ANORMAL	NO INVADA	
Hb			35	
LEUCOS			36	
PLAQUETAS			37	
TP			38	
TPP			39	
DEP CREAT			40	
ALBUMINA			41	
HbA1c			42	
POTASIO			43	
COLESTEROL			44	
TRIGLICÉRIDOS			45	
CREATININA SÉRICA			46	

GLUCEMIAS: (VALOR EN MG/D)

BASAL	70
05	75
10	80
15	85
20	90
25	95
30	100
35	105
40	110
45	115
50	120
55	DESPUES DE 20 MIN
60	
65	

SINTONIA	SI/NO	NO INVADIR
PERDIDA DE PESO		47 []
POLIFAGIA		48 []
POLIDIPSIA		49 []
POLIURIA		50 []
FIEBRE		51 []
ESCALOSFRIOS		52 []
ATAQUE AL ESTADO GENERAL		53 []
TOS		54 []
DISFAGIA		55 []
RINORREA		56 []
CONGESTION NASAL		57 []
VISION BORROSA		58 []
DISURIA		59 []
URGENCIA		60 []
FRECUENCIA		61 []
POLIAQUIURIA		62 []
DOLOR ABDOMINAL		63 []
NAUSEA		64 []
VOMITO		65 []
DIARREA		66 []
PUJO		67 []
TENESMO		68 []
ESTREÑIMIENTO		69 []
DENTONIA		70 []

ANEXO B

CUESTIONARIO DE APEGO A DIETA

PARA SER LLENADO POR EL REVISOR

No. Folio _____

Nombre del revisor: _____

Nombre del codificador: _____

Nombre del paciente: _____

Fecha:

Edad:

Sexo:

Año Mes Día

1.-Masculino

2.-Femenino

FRECUENCIA DE CONSUMO

ALIMENTO (LÁCTEOS)	NUNCA (01)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (02)	VECES AL MES 1-3 (03)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				NO INVADA	
				1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6 (10)		
UN VASO DE LECHE ENTERA												1.- ()
UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O ¼ TASA COTTAGE												2.- ()
UNA REBANADA DE QUESO OAXACA												3.- ()
UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHERMATA												4.- ()
UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA												5.- ()
UNA TAZA DE YOGURTH O HELADOS												6.- ()
UN BARRONCILLO CON HELADO DE LECHE												7.- ()
HUEVOS, CARNES Y EMBUTIDOS												
HUEVO DE GALLINA												8.- ()
UNA PIEZA DE POLLO												9.- ()
UNA REBANADA DE JAMON												10.- ()
UN PLATO DE CARNE DE RES												11.- ()
UN PLATO DE CARNE DE CERDO												12.- ()
UNA PORCION DE ATUN												13.- ()
UN PEDAZO DE CHICHARRON												14.- ()
UNA SALCHICHA												15.- ()
UNA REBANADA DE TUCINO												16.- ()
UN BISTEC DE HIGADO O BIRRALES DE POLLO												17.- ()
UN TROZO DE CROIZO O BURGALISA												18.- ()
UN PLATO DE PESCADO FRESCO												19.- ()
UN PLATO DE SARDINAS												20.- ()
MITIA TAZA DE MARISCOS												21.- ()
UN PLATO DE CARILLAS												22.- ()
UN PLATO DE BARBACOA												23.- ()

LEGUMINOSAS

UN PLATO DE FRIOLES										59-()
MEIDA FAZA DE CHICHAROS										60-()
UN PLATO DE HABAS VERDES										61-()
UN PLATO DE HABAS SECAS										62-()
UN PLATO DE LENTEJAS O GARIHANZOS										63-()

REALES

UNA TORTILLA DE MAIZ										64-()
UNA TORTILLA DE TRIGO										65-()
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (HIPO HIMBO)										66-()
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL										67-()
UN BOLLITO										68-()
UNA PIEZA DE PAN DULCE										69-()
UN PLATO DE ARROZ										70-()
UN PLATO DE SOPA DE PASTA										71-()
UN PLATO DE AVENA										72-()
UN TAZON DE CEREAL DE CAJA (HIPO HOJUELAS DE MAIZ) ¿CUAL?.....										73-()
.....										
CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUAL?.....										74-()

GOLOSINAS

UNA REBANADA DE PASTEL										75-()
UNA CUCHARADA DE ATE, MIEL, O MERMELADA										76-()
UNA CUCHARADA DE CHOCOLATE EN POLVO										77-()
UNA TABILLA DE CHOCOLATE										78-()
UNA BOLSA PEQUENA DE FRUTAS										79-()

BEBIDAS

UN REFRESCO DE COLA MEDIANO										80-()
UN REFRESCO GASEOSO DE SAHOR										81-()
UN REFRESCO DIETETICO										82-()
UN VASO CON AGUA DE SAHOR										83-()
UNA FAZA DE CAFE SIN AZUCAR										84-()
UNA FAZA DE ATOLI SIN LECHE										85-()
UNA FAZA DE ATOLI CON LECHE										86-()
UNA CERVEZA										87-()
UNA COPA DE VINO										88-()
UNA BEBIDA CON RON, BRANDY, O TEQUILA										89-()

GRASAS										
ACEITE DE MAIZ										90 (-)
ACEITE DE SOYA										91 (-)
ACEITE DE GIRASOL										92 (-)
ACEITE DE CANTARO										93 (-)
ACEITE DE OLIVA										94 (-)
UNA CUCHARADITA DE MARGARINA										95 (-)
UNA CUCHARADITA DE MANTIQUELLA										96 (-)
UNA CUCHARADITA DE CREMA										97 (-)
UNA CUCHARADITA DE MAYONESA										98 (-)
UNA CUCHARADITA DE MANTICA VEGETAL										99 (-)
UNA CUCHARADITA DE MANTICA ANIMAL										100 (-)
ANTOJITOS										
UN TACO AL PASTOR										101 (-)
UN SOPE O QUESADILLA										102 (-)
UN PLATO DE TOZOLE										103 (-)
UN TAMAAL										104 (-)
CUALQUIER OTRO ALIMENTO CONSUMIDO										
										105 (-)
										106 (-)
										107 (-)
										108 (-)
										109 (-)
										110 (-)
										111 (-)
										112 (-)
										113 (-)
										114 (-)

ANEXO 9

BARRERAS QUE INTERFIEREN CON EL AUTOCUIDADO DE LA
DIABETES
(GLASGOW)

NOMBRE: _____ FECHA: _____
 ESCOLARIDAD: _____ FOLIO: _____

La siguiente lista contiene una serie de "cosas" que en ocasiones dificultan el autocuidado de su diabetes. Para cada una de las situaciones que se mencionan, por favor indique ¿que tan seguido le ocurre a usted?

Encierre en un círculo el número que le corresponda a la frecuencia que mejor se aplique en su caso.

No existen respuestas correctas o incorrectas, solo responda aquello que represente mejor su caso.

Por favor **NO DEJE NINGUNA PREGUNTA SIN CONTESTAR.**

¿QUE TAN FRECUENTEMENTE LE HAN OCURRIDO LAS SIGUIENTES COSAS?	NO ES APLICABLE PARA MI O NUNCA ME HA PASADO	UNA O DOS VECES POR MES	UNA VEZ A LA SEMANA	MAS DE DOS VECES A LA SEMANA	DIARIAMENTE	NO INVADA ESTA ZONA
1.-No estoy en casa cuando tengo que tomar mi medicina.	1	2	3	4	5	1.- ()
2.-No tengo un lugar apropiado para hacer ejercicio.	1	2	3	4	5	2.- ()
3.-Como fuera de casa.	1	2	3	4	5	3.- ()
4.-No estoy seguro de la cantidad de comida que como.	1	2	3	4	5	4.- ()
5.-Considero que no es importante que yo haga ejercicio.	1	2	3	4	5	5.- ()
6.-Considero que no es importante que yo acuda a mis exámenes de laboratorio.	1	2	3	4	5	6.- ()
7.-Considero que no es importante que yo haga la dieta.	1	2	3	4	5	7.- ()
8.-Me apena tomar mis medicinas frente a otras personas.	1	2	3	4	5	8.- ()
9.-Me apena comer dieta especial frente a otras personas	1	2	3	4	5	9.- ()
10.-Estoy extremadamente ocupado.	1	2	3	4	5	10.- ()

¿QUE TAN FRECUENTEMENTE LE HAN OCURRIDO LAS SIGUIENTE COSAS?	NO ES APLICABLE PARA MI O NUNCA ME HA PASADO	UNA O DOS VECES POR MES	UNA VEZ A LA SEMANA	MAS DE DOS VECES A LA SEMANA	DIARIAMENTE	NO INVADA ESTA ZONA
11.-No tengo lo necesario conmigo cuando me toca tomar mi medicina.	1	2	3	4	5	11.- ()
12.-Se me olvida tomar mi medicina.	1	2	3	4	5	12.- ()
13.-Se me olvida acudir a mis exámenes de laboratorio.	1	2	3	4	5	13.- ()
14.-Se me dificulta trasladarme cada que me toca hacerme exámenes de laboratorio.	1	2	3	4	5	14.- ()
15.-Me quedo con hambre despues de comer.	1	2	3	4	5	15.- ()
16.-Me siento adolorido y tieso.	1	2	3	4	5	16.- ()
17.-No dispongo de tiempo para preparar los alimentos en la forma en que se debe de acuerdo a mi diabetes	1	2	3	4	5	17.- ()
18.-No dispongo de tiempo para tomar mis medicina.	1	2	3	4	5	18.- ()
19.-No dispongo de tiempo para hacer ejercicio.	1	2	3	4	5	19.- ()
20.-Estoy aun en la cama cuando me toca tomar mis medicinas.	1	2	3	4	5	20.- ()
21.-Me siento incomodo si hay otras personas a mi alrededor cuando me toca tomar mi medicina.	1	2	3	4	5	21.- ()
22.-No me siento bien.						22.- ()
23.-Estoy cerca de personas que estan comiendo o bebiendo algo que yo no debo de comer.	1	2	3	4	5	23.- ()
24.-No dispongo de dinero para comprar mis medicinas.	1	2	3	4	5	24.- ()
25.-No dispongo de equipo necesario para realizar ejercicio.	1	2	3	4	5	25.- ()
26.-Pienso que los alimentos recomendados para comer de acuerdo a mi dieta son mas costosos.	1	2	3	4	5	26.- ()
27.-¿ Existe alguna otra circunstancia que le dificulte seguir su tratamiento? No Si	¿Cuales?(Anotelas por favor)					27.- ()
28.-¿Con que frecuencia ocurren?	1	2	3	4	5	28.- ()

ENCUESTA SOBRE ACTIVIDAD FISICA

En esta parte de la entrevista se hara una serie de cuestionamientos sobre las horas que acostumbra dormir y de sus actividades fisicas durante los ultimos siete dias.

Dias de la semana	Horario de sueño	Dias laborados		Tiempo de Jornada laboral	Tiempo consumido en el puesto de trabajo	
		1=Si	2=No		Tiempo en actividades reales	Tiempo de pausas y alimentos
			(2)			
Lunes	(1)				(3)	
Martes	(1)				(3)	
Miercoles	(1)				(3)	
Jueves	(1)				(3)	
Viernes	(1)				(3)	
Sabado	(1)				(3)	
Domingo	(1)				(3)	
TOTAL					(4)	

* El tiempo se aproximara en horas y medias horas.

(1).- Si el entrevistado informa el total de horas de sueño por lo menos igual o mayor de "13", cerciorece de que el número de horas es el correcto. Si apesar de esto, el numero de horas es igual o mayor de "13", escriba la letra "V", que significa verificado del cuadro.

(2).- Si el entrevistado no trabajo en los ultimos siete dias (vacaciones o enfermedad), suspenda la entrevista y avise al supervisor.

(3).- En el caso de que el tiempo por dia de actividades del trabajo sea mayor de 13 horas, verificarlo y colocar "V" dentro del cuadro.

(4).- En caso de que el tiempo por día de las actividades laboradas al sumarse sea igual o mayor a 70, verificarlo y colocar una "V" dentro de l cuadro.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TIEMPO DE ACTIVIDADES EN SU TRABAJO EN LOS ULTIMOS SIETE DIAS						
CODI GO	ACTIVIDAD MODERADA (MINUTOS)	CO DI GO	ACTIVIDAD PESADA	CUDI GO	ACTIVIDAD MUY PESADA	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
TOTAL MINUTOS	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	TOTAL MINUTOS	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	TOTAL MINUTOS	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
TOTAL EN HORAS (M)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	TOTAL EN HORAS (P)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	TOTAL EN HORAS (U)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
SUMATORIA DEL TOTAL EN HORAS EN (P+U)					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CORROBORE SI ESTE TOTAL ES MAYOR AL TOTAL DE HORAS LABORADOS (CUADRO 1). DE SER ASI VERIFIQUE					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Debe efectuarse la suma total de los minutos, y posteriormente hacer su conversión en horas totales aproximadas hasta media hora completa. Con la siguiente regla general:

De 0 -14 minutos = 0.0 Horas

De 15-45 minutos = 0.5 Horas

De 45-60 minutos = 1.0 Horas

1.- Si el entrevistado no realizo actividades correspondientes alguna de las categoria, escriba la letra "N" (ninguna), dentro del cuadro clave. Y anote la cifra (0.0) en los cuadros correspondientes a los totales.

2.- Si el número total de horas para cada actividad cumple con las siguientes conducciones, se escriba la letra "V" dentro del cuadro correspondiente:

A.- En el total de horas para la actividad moderada, igual o mayor a 15 horas.

B.- En el total de horas para la actividad pesada, igual o mayor a 10 horas.

C.- En el total de horas para la actividad muy pesada, igual o mayor a cinco horas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIEMPO DE ACTIVIDADES EN SU TRABAJO EN LOS ULTIMOS TRES MESES											
CODIGO	ACTIVIDAD MODERADA (MIGROS)			CODIGO	ACTIVIDAD PESADA			CODIGO	ACTIVIDAD MUY PESADA		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOTAL MINUTOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOTAL MINUTOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOTAL MINUTOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOTAL EN HORAS(M)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOTAL EN HORAS(P)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOTAL EN HORAS(U)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUMATORIA DEL TOTAL EN HORAS									<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
EAM(U)									<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
CORROBORE SI ESTE TOTAL ES MAYOR AL TOTAL DE HORAS LABORADOS CUADRO 11, DE SER ASI VERIFIQUE:											

Debe efectuarse la suma total de los minutos, y posteriormente hacer su conversión en horas totales aproximadas hasta media hora completa. Con la siguiente regla general:

De 0-14 minutos = 0.0 Horas

De 15-45 minutos = 0.5 Horas

De 45-60 minutos = 1.0 Horas

1.- Si el entrevistado no realizó actividades correspondientes alguna de las categorías, escriba la letra "N" (ninguna), dentro del cuadro clave. Y anote la cifra (0.0) en los cuadros correspondientes a los totales.

2.- Si el número total de horas para cada actividad cumple con las siguientes condiciones, se escriba la letra "V" dentro del cuadro correspondiente: A.- En el total de horas para la actividad moderada, igual o mayor a 15 horas.

B.- En el total de horas para la actividad pesada, igual o mayor a 10 horas.

C.- En el total de horas para la actividad muy pesada, igual o mayor a cinco horas.

¿En comparación con su actividad física de los últimos tres meses, osea (MENCIONE TRES MESES A LA FECHA), sus actividades de la última semana fueron mayores o más o menos iguales?.

1.- Mayores.

2.- Menores.

3.- Mas o menos iguales

4.- Lo ignora, rehusa a contestar _____ Si su respuesta es 2, especifique _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**