

TESIS SIN PAGINACION

11237
76
2eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

RESPUESTA INSULINICA A UNA
CARGA AGUDA DE GLUCOSA EN
PACIENTES CON ANEMIA APLASICA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN:

DR. CESAR HIGINIO JIMENEZ VILLANUEVA

DR. JOSE ALFREDO GALICIA GALICIA



PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRIA MEDICA

México, D.F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

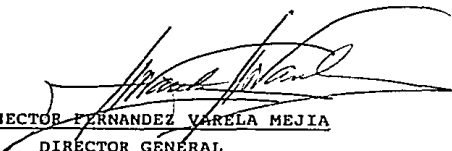
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


RESPUESTA INSULINICA A UNA CARGA AGUDA

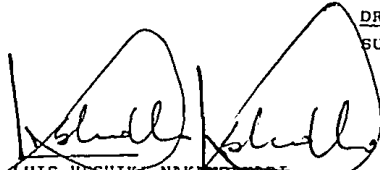
DE GLUCOSA EN PACIENTES CON

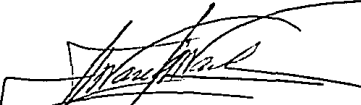
ANEMIA APLASICA




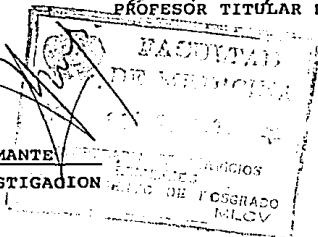

DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA MEJIA
DIRECTOR GENERAL


DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA


DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
PRE Y POSGRADO


DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA MEJIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE
ASESORA DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



DEDICADO A NUESTROS PADRES

**EVARISTO GALICIA SERRALDE Y
ASUNCION GALICIA ENCISO**

**RICARDO JIMENEZ SERRANO
MARIA DE LA LUZ ELVIA VILLANUEVA ROMERO**

A MIS ABUELOS

**HIGINIO VILLANUEVA BELLO
ESPERANZA ROMERO MORALES**

POR SU SABIDURIA Y PACIENCIA

**A LOS NIÑOS QUE HICIERON POSIBLE ESTE
ESTUDIO, PRESENTES Y AUSENTES.**

**QUIEN SALVA UNA VIDA
SALVA AL MUNDO.....
(EL TALMUD)**

RESUMEN

Para investigar la existencia de resistencia periférica a la insulina y de hiperinsulinemia en pacientes con anemia aplásica (AA) previas al inicio de terapia esteroidea y con el objeto de evaluar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus no insulino-dependiente se diseñó el presente estudio.

Se estudiaron 11 pacientes con diagnóstico de AA adquirida de origen idiopático y 10 niños sanos como grupo control, todos los pacientes con AA tenían pruebas de función hepática y renales normales, antecedentes negativos de transfusión durante las cuatro semanas previas al estudio; a todos los pacientes se les realizó curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de dos horas con previa dieta rica en carbohidratos por tres días, se determinó glucosa e insulina sérica a los 0, 5, 10, 15, 30, 60, y 120 minutos, analizadas por métodos de glucosa oxidasa y radioinmunoanálisis respectivamente. Se determinó la presencia de resistencia periférica a la insulina (RPI) e hiperinsulinemia a través de calcular la actividad periférica de insulina (API), secreción integrada de insulina (SII) y relación glucosa-insulina (G/I).

Todos nuestros pacientes con AA presentaron hiperinsulinemia y RPI evidenciadas, la primera por hiperrespuesta a una CTOG, relación G/I disminuida, niveles mayores de SII versus controles (217.6 ± 180 vs 112.3 ± 68) $p < 0.02$ y la segunda por la API menor que en los controles (0.55 ± 0.13 vs 1.19 ± 0.5) $p < 0.01$, no se encontró correlación con cifras de hemoglobina (hipoxia) y los niveles de insulina. Posterior al estudio y durante su evolución tres pacientes con AA desarrollaron diabetes mellitus.

Palabras claves: Anemia aplásica, tolerancia oral a la glucosa, diabetes mellitus, resistencia a la insulina.

SUMMARY

Glucose tolerance was evaluated in eleven patients with diagnosis of acquired idiopathic aplastic anemia (AA), and compared with ten healthy matched controls.

All patients with AA had negative history of blood transfusion at least four weeks before the study; their hepatic and renal functions were in normal range.

A two hours oral glucose tolerance test (1.75 g/kg) was performed; 3 days before the test, the subjects received 150-200 g/day carbohydrates diet.

Glucose and insulin were analysed at 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes.

The presence of insulin resistance and hyperinsulinemia was calculated by insulin periferic activity, integrated secretion and glucose / insulin ratios.

All patients with AA presented with hyperinsulinemia and insulin periferic resistance as demonstrated by hyperresponse to OGTT, low glucose / insulin ratios, higher insulin integrated secretion compared to controls (217.6 ± 180 vs 112.3 ± 68 $p < 0.02$), lower insulin periferic activity than controls (0.55 ± 0.13 vs 1.19 ± 0.5 $p < 0.01$). There was not correlation between hemoglobine and insulin.

After the study 3 patients with AA developed clinical diabetes mellitus.

Key words: aplastic anemia, oral glucose tolerance, diabetes mellitus, insulin resistance.

INTRODUCCION

En la actualidad el uso de esteroides suprarrenales con acción anabólica y/o antiinflamatoria, es común en el esquema terapéutico de una gran variedad de enfermedades, observándose con frecuencia efectos secundarios indeseables, sobre todo por las modificaciones en el metabolismo de carbohidratos y en el balance electrolítico, que se producen cuando la dosis empleada es superior a los 30 mg/m²/día de hidrocortisona, o a dosis equivalentes de otros esteroides con mayor potencia farmacobiológica. (1)

La hiperglucemia secundaria al aumento de la gluconeogénesis y a resistencia periférica a la insulina, se observa en prácticamente todos los pacientes, pero en la mayoría de éstos es reversible al suspender el esteroide. Sin embargo, en sujetos con predisposición genética, esta resistencia periférica no es compensada por un aumento en la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia), y persiste aún después de haber suspendido el medicamento, ocasionando diabetes mellitus no insulino dependiente (DMIND). (1-5)

En pacientes con anemia aplásica (AA) se ha demostrado que previo al inicio del esquema terapéutico con esteroides, existe una resistencia periférica a la insulina (1, 3, 6), que se traduce en intolerancia a los carbohidratos demostrada mediante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), y en los que el uso de esteroides incrementa de manera importante el riesgo de desarrollar DMIND. (5-13)

El estudio de Joly y Paredes (14) realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, reporta una sobrevida a 2 años de sólo el 12% de los pacientes cuando se utiliza el esquema combinado de oximetazona (2 mg/kg/día) y prednisona (60 mg/m²/día), pero esta sobrevida aumenta hasta el 32% si se emplean dosis altas de

metilprednisolona. Sin embargo en este último grupo, el principal efecto secundario es el desarrollo de hiperglucemia en 15 de 28 pacientes (53.5%), de los cuales el 21.4% requirió del uso de insulina para su control.

Con la finalidad de evaluar la existencia de resistencia periférica a la insulina y de hiperinsulinemia como expresión de ésta, previas al inicio de la terapia esteroidea para el manejo de AA y con el objeto de identificar el riesgo de desarrollar DMNID en estos pacientes, se diseñó el presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 11 pacientes (6 mujeres y 5 varones) con diagnóstico de AA adquirida de origen idiopático, y diez niños sanos que sirvieron de control.

En los 21 pacientes los criterios de inclusión fueron:

Cifras normales de tensión arterial sistémica, tanto antes como durante la realización del estudio, ausencia de infecciones agudas, tanto durante el momento de la prueba como en las dos semanas previas, sin ingesta de medicamentos durante las 4 semanas anteriores al estudio ni durante la realización del mismo (a excepción de los pacientes con AA que se encontraban en manejo), y sin antecedentes heredofamiliares de DMNID ni de otras enfermedades que aumenten el riesgo de padecerla. Para los pacientes con AA se agregaron los siguientes; pruebas de funcionamiento hepático y renal normales y que no hubieran sido trasfundidos durante las cuatro semanas previas al estudio.

Los pacientes con AA fueron divididos en dos grupos de acuerdo a:

Grupo I: Pacientes de diagnóstico reciente y que no hubieran iniciado manejo con esteroides. Estos pacientes se captaron al azar, de acuerdo a su presentación espontánea y consecutiva al Instituto. (n=5)

Grupo II: Pacientes que en su tratamiento inicial recibieron bolos de metilprednisolona intravenosos, a dosis de 20, 10, 5, 2 y 1 mg/kg/día durante una semana para cada una de estas dosis, durante 5 semanas consecutivas (n=6). En todos los casos el tratamiento se suspendió por lo menos 6 meses antes de este estudio. Tres pacientes se encuentran sin

tratamiento desde entonces, y otros tres han recibido durante los 6 meses previos al estudio un esquema combinado con oximetazona a dosis de 2 mg/kg/día por vía oral en una administración diaria, y con prednisona a dosis de 60 mg/m²/día por vía oral en una administración matutina única al día.

Todos los pacientes recibieron dieta rica en carbohidratos, caracterizada por una ingesta diaria de por lo menos 150 a 200 gramos, durante 3 días previos a la realización de la CTOG de dos horas.

Después de 12 horas de ayuno nocturno absoluto, se les dió una solución glucosada (1.75 g/kg de glucosa con tope de 100 gramos) por vía oral, que ingirieron en máximo 10 minutos. Las muestras para determinación de glucosa e insulina se tomaron a los 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. La glucosa sérica se analizó por el método de glucosa oxidasa (Beckmann) y una alícuota de cada muestra se congeló (-70°C) para determinar por radioinmunoanálisis insulina, utilizando kits comerciales (INSI-PR, CIS bio international, France). Las muestras se corrieron por duplicado, en un solo ensayo, al terminar de estudiar a todos los pacientes, con variaciones intraensayo menores del 1.8%.

Para evaluar la resistencia periférica a la Insulina (RPI) se utilizó la siguiente fórmula (6):

$$A = \frac{10^4}{\text{pico de glucosa} \times \text{pico de insulina}}$$

donde A = actividad periférica de insulina (API).

Para analizar la presencia de hiperinsulinemia se realizaron los siguientes cálculos:

Secreción integrada de insulina (SII) durante la curva de tolerancia oral a la glucosa, determinación de área bajo la curva utilizando la siguiente fórmula (6):

$$\text{AREA} = 0.25 (\text{insulina ayunas}) + 0.5 (\text{insulina 30 min}) + 0.75 (\text{insulina 60 min}) + 0.5 (\text{insulina 120 min}). \quad (6)$$

Relación glucosa/insulina (G/I). Un valor menor de 3 implica hiperinsulinemia.

Se establece la presencia de RPI si el valor de API es menor que el de los controles. Se considera hiperinsulinemia si la SII es mayor y la G/I menor que las observadas, respectivamente que en el grupo control.

Métodos estadísticos: Los resultados se reportan como promedio \pm DE.

Por análisis de varianza ANOVA se comparan la variación entre los grupos (entre los promedios) con la variación intragrupo (entre las varianzas). Las variables no paramétricas se analizaron por la prueba de Kruskal-Wallis. Para comparar las variables cualitativas entre grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se realizó regresión lineal múltiple para identificar los factores que condicionan hiperinsulinemia (SII y G/I). Se consideró un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

Este estudio fué aprobado por las comisiones de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría.

RESULTADOS

Las características clínicas y de Laboratorio de los pacientes con anemia aplásica se muestran en el cuadro 1, y la de los controles en el cuadro 2.

No existió diferencia entre los grupos con respecto a edad o índice de masa corporal.

En la figura 1 mostramos que los pacientes con anemia aplásica presentan hiperinsulinemia, para mantener euglucemia; evidenciadas por los niveles de insulina, relación G/I (figura 2), así como por niveles más altos de SII (217.6 ± 180 vs 112.3 ± 68 de los controles, $p < 0.02$). La API se encuentra disminuída con respecto a los controles sanos (0.55 ± 0.13 vs 1.19 ± 0.5 , respectivamente, $p 0.01$) lo que nos habla de resistencia periférica a la insulina. (figura 3)

Por análisis de varianza múltiple para identificar la correlación entre los distintos factores y la presencia de hiperinsulinemia, no se encontró significancia estadística, especialmente no encontramos correlación con la cifra de hemoglobina (hipoxia) y los niveles de insulina.

Posterior al estudio y durante su evolución tres pacientes puberales con anemia aplásica han desarrollado diabetes mellitus, dos pacientes del Grupo I se diagnosticaron una semana después del inicio del tratamiento con bolos de metilprednisolona (pacientes 1-2) y una paciente del grupo II, 5 años después del diagnóstico de AA (paciente 8).

La respuesta en términos de glucosa y de insulina de los tres pacientes con AA que desarrollaron diabetes durante su seguimiento se compararon versus los

otros ocho pacientes con AA y contra los controles. Las concentraciones de insulina en los pacientes con AA y diabetes mellitus muestran una curva con respuesta tardía y caída rápida en comparación con la de los pacientes con AA sin diabetes mellitus, aunque son superiores a las de los controles sanos. No se encontró ningún factor pronóstico significativamente diferente (edad, sexo, cifra de hemoglobina, No. de transfusiones, dosis de glucocorticoides).

La paciente número 4 falleció a los dos meses del diagnóstico de AA por choque séptico.

DISCUSION

Actualmente en nuestro medio, el esquema terapéutico de los pacientes con AA incluye la utilización de glucocorticoides a dosis altas, y con relativa frecuencia estos pacientes desarrollan diabetes esteroidea, que sumado a la alta tasa de mortalidad de la enfermedad, ensombrece aún más el pronóstico y la calidad de vida (14).

La existencia de una secreción integrada de insulina más elevada en los pacientes con AA, asociada a una actividad plasmática de insulina menor que en los controles, hace evidente la existencia de resistencia periférica a la insulina, e implica una menor respuesta biológica a pesar de existir cantidades elevadas de insulina, aún antes del inicio del tratamiento esteroideo y que persiste durante el mismo. Dado que la respuesta final de la interacción de insulina con su receptor es normal en términos de la glucemia al final de la CTOG, se puede fundamentar que el problema se encuentra a nivel del receptor para insulina y no de las vías postreceptor, ya que en estos casos se observa una curva dosis-respuesta o concentración hormonal respuesta sólo discretamente desviada hacia la derecha, en contraste con lo esperado cuando la alteración radica en las vías postreceptor, ya que en un sistema sin amplificación de la señal postreceptor, una disminución del 50% en el número de receptores o de cualquier etapa postreceptor, produce una disminución del 50% en la respuesta biológica final, que en nuestros pacientes se caracterizaría por cifras de glucemia en rangos diabéticos (mayor de 200 mg/dl al terminar el estudio). (5, 6, 15-17)

Todos nuestros pacientes con AA estudiados presentaron hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina, evidenciadas la primera por hiperrespuesta a una CTOG, elevación en la SII y relación G/I disminuída, y la segunda por la presencia de

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

API disminuída, al compararlos con el grupo control. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura (6), más sin embargo a diferencia de Issaragrisil y cols., quienes reportan hiperrespuesta a los 90 y 120 minutos, nosotros encontramos el pico máximo a los 30 minutos.

Los pacientes con AA que desarrollaron diabetes en este estudio mostraron una menor respuesta en relación con los pacientes que no la presentaron. Es decir, tienen hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina, pero su secreción de insulina, a pesar de estar elevada, es insuficiente para compensar y lograr la euglucemia; esta deficiencia es más significativa a mayor edad del paciente.

La causa de esta resistencia periférica puede radicar en una alteración genética tanto a nivel funcional del receptor como en las vías postreceptor y puede ser explicada por el hecho de que en estados de hipoxia crónica o aguda, la autofosforilación de la tirosina (constituyente del receptor para insulina) se encuentra disminuída, y además de manera secundaria o independiente se encuentra disminución de la fosforilación de serina, paso indispensable en la activación de enzimas dependientes de la acción insulínica, incluyendo la proteína ribosomal S-6, que una vez fosforilada aumenta la síntesis de muchas proteínas celulares necesarias para la acción postreceptor de la insulina.

Por otro lado, la expresión en membrana celular de las proteínas transportadoras de glucosa a nivel de músculo (esquelético y cardíaco) y de tejido adiposo se encuentra disminuída, lo que inhibe la captación celular de glucosa y favorece la persistencia de hiperglucemia. Esta hiperglucemia crónica puede producir "toxicidad" a nivel de la célula beta, bloqueando la expresión del transportador de glucosa de ésta y evitando el reconocimiento de un estado hiperglucémico, con la consecuente disminución en la secreción contrarreguladora de insulina. La hiperglucemia crónica se presenta cuando por efecto de agentes adrenérgicos secretados en respuesta a la hipoxia, se estimula a la proteína cinasa C, lo

que favorece la expresión de vías gluconeogénicas y glucogenolíticas y por otro lado altera la señal del receptor de insulina, aumentando su internalización y por ende la insensibilidad a la hormona. (6.17)

Aparentemente la presencia de resistencia periférica a la insulina, per sé, no es suficiente para el desarrollo de diabetes mellitus y es necesaria la coexistencia de disminución en el potencial de secreción de insulina causada por la presencia de agentes adrenérgicos, alteración de las vías metabólicas postreceptor (por la hipoxia crónica a que están sometidos estos pacientes) y la posibilidad de intoxicación por glucosa de la célula beta del páncreas, para que se presente, y esta deficiencia es más significativa a mayor edad de la paciente. (6).

Los glucocorticoides, como factor precipitante en el desarrollo de DMNID, producen una disminución de la unión del receptor de insulina con la hormona y aumentan la síntesis de enzimas contrarreguladoras a nivel transcripcional, pero requieren de la existencia de susceptibilidad genética para ocasionarla. (1-5)

Concluimos que los pacientes con AA cursan con hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina y, proponemos que a todos los pacientes con AA que al momento del diagnóstico estén en etapa puberal debe de realizarse CTOG para detectar tempranamente a aquellos pacientes con alteración en la secreción de insulina, y además implementar en todos un programa para mantener un peso lo más cercano al Ideal para disminuir la resistencia periférica a la insulina hiperinsulinemia y , por ende el agotamiento del islote.

CUADRO I

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON ANEMIA APLASICA

No.	EDAD (AÑO)	SEXO	HB (%)	IMC (PC)	API	SII
1	17.06	Masc (1)	2.5	19.87 (50)	0.44	190.60
2	12.00	Fem (2)	6.4	15.96 (3)	0.52	176.30
3	8.10	Fem (2)	3.0	24.78 (97)	0.14	649.25
4	6.10	2	5.5	14.66 (3)	1.27	92.38
5	9.10	1	4.1	17.67 (97)	0.40	158.28
6	5.50	1	8.1	15.08 (25)	0.80	115.28
7	9.30	1	3.8	15.14 (25)	0.25	490.50
8	14.00	2	15.5	23.04 (97)	0.19	163.34
9	9.30	2	13.7	16.54 (75)	1.05	159.45
10	17.20	1	3.2	22.10 (87)	0.38	92.38
11	7.1	2	4.4	18.45 (97)	0.68	107.18

Pacientes sin Tx (1-5) Pacientes con anemia aplásica con Tx (6-11)

IMC = Índice de masa corporal (peso/talla)

API = Actividad Periférica Insulina)

SSI = (secreción Integrada de insulina)

CUADRO No.2

RESPUESTA A UNA CTOG (CONTROLES)

No.	EDAD (AÑOS)	SEXO	IMC	PC IMC	API	SII
1	12	Masc(1)	18.37	75	1.37	
2	17	1	21.45	97	2.19	81
3	12	1	18.15	75	0.95	59.5
4	9	Fem 2	16.32	75	2.17	95.9
5	14	1	14.92	3	0.62	37.7
6	9	1	22.27	>97	0.92	146.5
7	11	2	11.57	3	1.08	92.4
8	11	2	17.33	75	0.43	108.1
9	14	1	23.64	>97	1.96	157.6
10	9	2	22.87	>97	0.23	67.9
						276.4

IMC = Índice de masa corporal

PCIMC = Porcentila de índice de masa corporal

API = Actividad periférica de insulina

SII = Secreción Integrada de insulina.

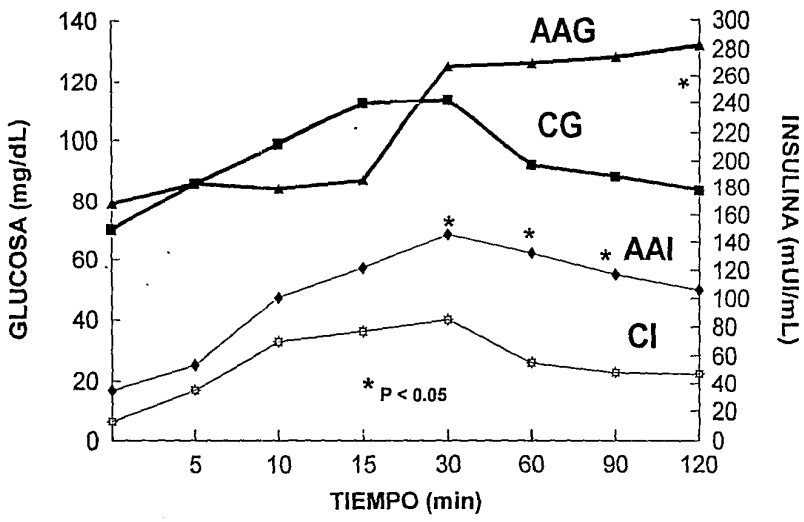


FIGURA 1. Concentraciones séricas de glucosa en niños con anemia aplásica (AAG) versus controles (CG) y concentraciones séricas de insulina en pacientes (AAI) versus niños controles (CI).

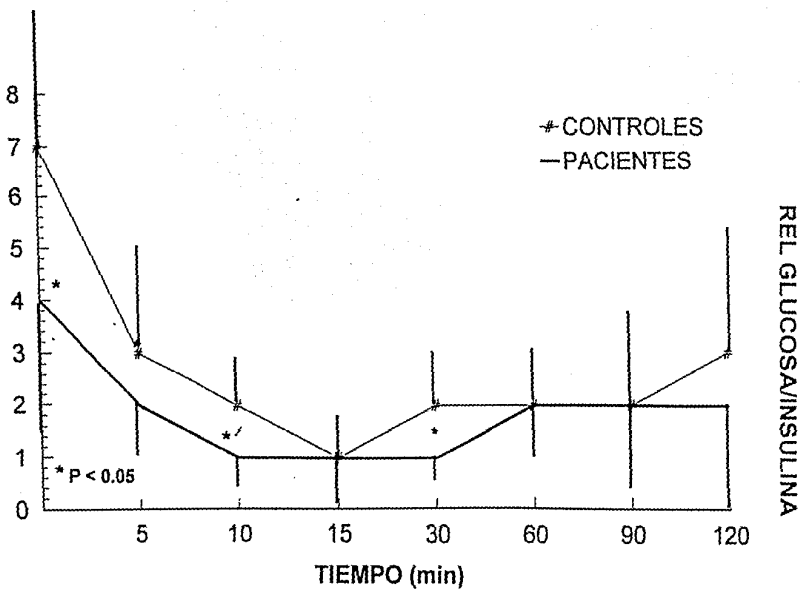


FIGURA 2. Relación Glucosa Insulina (promedio \pm desviación estándar) en pacientes con anemia aplásica versus controles.

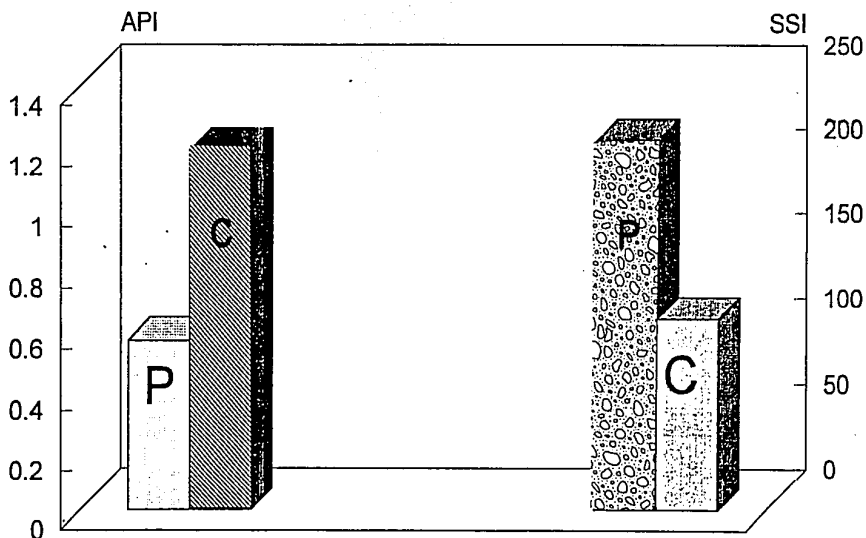


FIGURA 3. Actividad periférica de insulina (API) y secreción integrada de insulina (SII) en pacientes con anemia aplásica (P) versus controles (C).

BIBLIOGRAFIA

1. Wodar T L. Burgen G A. Kitabchi A E. Willmans J A. Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *J clin endocrinol Metab* 1981; 53:905-908.
2. Landon J. Wynn V. Samols E. The effect of anabolic steroids on blood sugar and plasma insulin levels in man. *Metabolism* 1963; 11: 974-985.
3. Leahy J L. Natural history of b-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 992-1010.
4. Landon J. Wyynn V. Houghton B J. Cooke N C. Effects of anabolic steroid, methandienone, on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1962; 11: 501-502, 513-523.
5. Ogawa, A., Johnson. H., Ohneda, M. et al. Roles of insulin resistance and beta cell disfunction in Dexamethasone-Induced Diabetes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 497-504.
6. Issaragrisil S. Vannasaeng S. Plankijagum A.: Glucose intolerancia, hyperinsulinemia and insuline resistance in aplastic anemia. *Metabolism* 1989; 38: 204-207.
7. Canchola J. Dorantes S. Soto R. Anemia refractaria. Aspectos clínicos de 30 casos. *Bol Med Hosp Inf* 1960; 17: 178.
8. Alter B P. Potter N U. Li F P. Classification and aetiology of the aplastic anemias. *Clinics in hematology* 1978; 3:431-457.

9. Bacigalupo A. Giordano D. Van Lint M T. Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1979; 300: 501-502.
10. Seewald T R. Zeigler Z R. Gardner F H. Successful treatment of severe refractory aplastic anemia with 3-b etiocholanolone and nandrolone decanoate. *American Journal of Hematology* 1989; 31: 216-218.
11. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
12. Sluiter W J. Erkelens D W. Reitsman W D. Doorenbos H. Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach. *Diabetes* 1976; 25: 241-249.
13. Nelson R L. Oral glucose tolerance test: indications and limitations. *Mayo Clin Proc* 1986; 63: 263-269.
14. Joly L R G. Paredes A R. Respuesta clínica de altas dosis de metilprednisolona en el manejo de la anemia aplásica severa. Tesis de post-grado para obtener el título de especialidad en Hematología pediátrica 1990.
15. Rudenski A S. Matthews D R. Levy J C. Turner R C. Understanding "Insulin Resistance": Both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism* 1991; 40: 908-917.
16. Hansen, B. C. Genetics of insulin action. *Bailliere's Clin endocrinol & Metab* 1993; 7: 1033-1061.
17. Kahn CR.: Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; (suppl 2): 1893-1902.