

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

49

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A ESTEROIDES

TESIS DE ESPECIALIDAD

PARA OBTENER EL GRADO DE

MEDICO INTERNISTA

P R E S E N T A :

DR. FAVIO EDGAR MARTINEZ FLORES



MEXICO, D. F.

200214

200



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.

RESUMEN

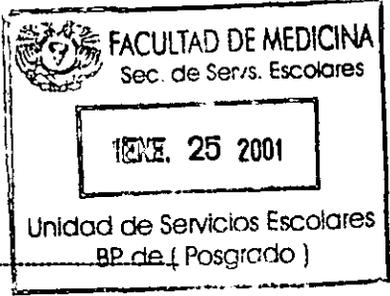
ANTECEDENTES: La diabetes asociada a esteroides se conoce desde hace largo tiempo, pero sus mecanismos patofisiológicos así como sus factores predisponentes son desconocidos.

MÉTODOS: Con el objetivo de identificar los factores de riesgo relacionados al desarrollo de diabetes mellitus asociada a esteroides, nosotros estudiamos 57 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que recibían esteroides; en cada caso se tomaron en cuenta sexo, edad, antecedentes familiares de diabetes, evolución del LES, alcoholismo, enfermedades diabetogénicas, dosis acumulada, pulsos de metilprednisolona e ingesta de fármacos diabetogénicos.

RESULTADOS: De todos los pacientes que recibieron esteroides, 30 desarrollaron diabetes mellitus; el único factor clínico y estadísticamente significativo asociado con el desarrollo de diabetes mellitus relacionada a esteroides fueron los antecedentes familiares de diabetes mellitus RR 8.8, IC 95% 2.56-30.1.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio, una historia familiar positiva para diabetes mellitus se asoció a diabetes esteroides independientemente de la dosis acumulada de prednisona.

Handwritten signature



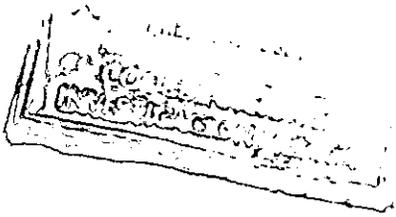
DR. NIELS WACHER RODARTE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. C.M.N. SIGLO XXI. IMSS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
MEDICO ASESOR DE TESIS

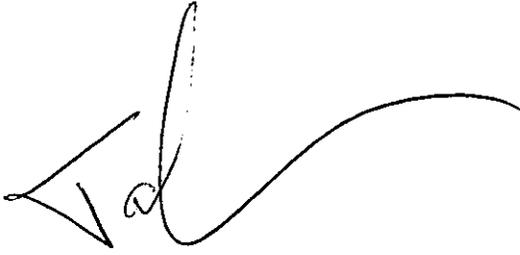
Handwritten signature

DR. JOSE HALABE CHEREM
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. C.M.N. SIGLO XXI. IMSS
JEFE DE DIVISION DE MEDICINA INTERNA
MEDICO TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

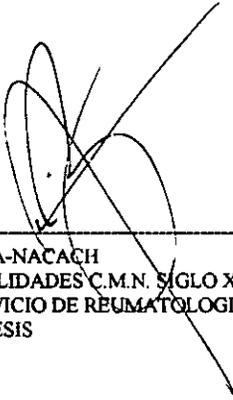
Handwritten signature

DR. HAIKO NELLEN HUMELL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. C.M.N. SIGLO XXI. IMSS
MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
MEDICO ASESOR DE TESIS

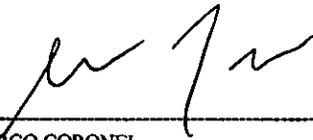




DR. JUAN TALAVERA PIÑA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI, IMSS
MEDICO DE BASE DEL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA
MEDICO ASESOR DE TESIS



DR ABRAHAM ZONANA-NACACHI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI, IMSS
MEDICO DE BASE SERVICIO DE REUMATOLOGIA
MEDICO ASESOR DE TESIS



DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI, IMSS
MEDICO DE BASE SERVICIO DE REUMATOLOGIA
MEDICO ASESOR DE TESIS

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. MATERIAL PACIENTES Y METODOS.....	5
5. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....	6
6. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	10
7. PROCEDIMIENTOS.....	11
8. CONSIDERACIONES ETICAS.....	13
9. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	14
10. RESULTADOS.....	15
11. DISCUSIÓN.....	17
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	18

FACTORES DE RIESGO PARA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A

ESTEROIDES

La participación de los esteroides de la corteza adrenal sobre el metabolismo de la glucosa es muy conocido. Ejercen profundos efectos metabólicos sobre algunos mecanismos responsables de la homeostasis glucémica: 1) Aumentan la producción hepática de glucosa a través del incremento de la gluconeogenesis (1) y, (2) Reducen la sensibilidad periférica a la insulina postulándose un efecto post-receptor (2,3). También ejercen efectos combinados antagonicos en el balance de energía actuando en conjunto con la insulina en el sistema nervioso central modulando la síntesis y secreción del neuropeptido "Y" (4,5,6). Otro efecto es el de lipólisis con aumento de ácidos grasos libres, al inhibir la lipasa de triglicéridos, que cataliza la conversión de triglicéridos a diglicéridos, lo cual constituye el paso limitante en la movilización de triglicérido almacenados (7); Y finalmente, tienen un efecto proteolítico. La prednisona inhibe la secreción de insulina, sin embargo este efecto se observó a dosis farmacológicas (mas de 7.5 mg/día) (8). Estos mecanismos han sido señalados como responsables de la aparición de diabetes en pacientes tratados crónicamente con corticoesteroides (9-14).

En General, el efecto hipergluémico es directamente proporcional al tiempo de exposición y dosis. Sin embargo, un hecho de observación clínica es que no todos los enfermos desarrollan hipergluémia durante la administración de esteroides, o que algunos desarrollan síndromes hipergluémicos graves aun con dosis relativamente bajas de estos fármacos. Mas aun, muchos pacientes no desarrollan alteraciones en la gluémia en ayuno aun con dosis masivas de estos medicamentos.

Esta diversidad de la respuesta a la administración de corticoesteroides es posible que se

deba a la coexistencia de otros factores de riesgo, solo latentes en el momento de la prescripción de corticoesteroides, que se “dispararían” ante un estímulo farmacológico de ese tipo.

Existe poca información de estos factores de riesgo asociados con el desarrollo de hiperglucemia durante la utilización de esteroides. Se ha considerado de manera general que dichos factores son similares a los predisponentes para Diabetes Mellitus: herencia, obesidad, resistencia a la insulina, antecedentes personales de intolerancia a la glucosa transitoria, uso de otros fármacos con propiedades diabetogénicas (agentes citotóxicos y drogas que interfieren con la acción de la insulina como tiazidas, análogos de la somatostatina, somatotropina, anticonceptivos hormonales, bloqueadores beta, diazóxido, pentamidina, didanosina, ciclosporina y difenilhidantoína, estas dos últimas solo en dosis tóxicas) (15,16)

Los esteroides se utilizan en un gran número de padecimientos reumáticos, hematológicos, oncológicos, autoinmunes y otros, por lo que la denominada Diabetes Secundaria ha incrementado su frecuencia, y hasta el momento no es posible identificar sujetos de alto riesgo para el desarrollo de hiperglucemia previo a la administración de corticoesteroides, evitando así desenlaces en ocasiones fatales.

Es importante por tanto, el poder determinar que tipo de pacientes tienen más riesgo de desarrollar hiperglucemia con la exposición a esteroides, para prevenir complicaciones agudas, potencialmente mortales.

Por tanto, decidimos llevar a cabo un estudio para determinar la incidencia de hiperglucemia secundaria al uso de esteroides e identificar los factores de riesgo asociados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cuales son los factores de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos tratados con glucocorticoides?

¿ La historia familiar de diabetes mellitus se asocia con un mayor riesgo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos tratados con glucocorticoides?

¿ La obesidad se asocia con un mayor riesgo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos tratados con glucocorticoides?

¿ La resistencia a la insulina incrementa el riesgo de hiperglucemia en pacientes no considerados como diabéticos que son tratados con glucocorticoides?

¿ Los antecedentes personales de intolerancia a la glucosa se asocian con mayor riesgo de hiperglucemia secundaria a esteroides en pacientes no diabéticos?

¿ Los fármacos diabetogenicos incrementan el riesgo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos que son tratados con esteroides?

¿ Existe interacción de estos supuestos factores de riesgo?

OBJETIVOS

I) Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos tratados con glucocorticoides

A.- Demostrar que la historia familiar de diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos tratados con esteroides.

B.- Identificar a la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos tratados con glucocorticoides.

C.- Determinar si la resistencia a la insulina constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia secundaria a esteroides en pacientes no diabéticos.

D.- Identificar si los pacientes con historia de intolerancia a la glucosa, actualmente no diabéticos, tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperglucemia al ser tratados con glucocorticoides

E.- Correlacionar el uso de fármacos con propiedades diabéticas con un mayor riesgo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos que son tratados con glucocorticoides.

F.- Valorar si la interacción de estos factores representa un mayor riesgo de hiperglucemia en pacientes no diabéticos que son tratados con glucocorticoides.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se realizara estudio de cohorte prolectiva.

UNIVERSO DE TRABAJO: Se tomaran pacientes que requieran uso de corticoesteroides, de la consulta externa de los servicios de medicina interna, endocrinología, reumatología, dermatología, neurología y hematología, del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, durante el periodo comprendido del 01 de agosto al 28 de diciembre de 1998.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

A) INDEPENDIENTE: Antecedentes familiares de diabetes mellitus (grado de parentesco), obesidad, resistencia a la insulina, antecedentes personales de tolerancia anormal a la glucosa transitoria (por ejemplo: diabetes gestacional, cirugía, etc.) y uso de otros fármacos diabetogenicos ya referidos (tipo, dosis y duración).

B) DE CONFUSION: Otros trastornos que se asocian con hiperglucemia como patologías, sepsis, cirugía y estrés.

C) DEPENDIENTE: Hiperglucemia

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS: Se obtendrá por interrogatorio directo al sujeto. Se consideraran por separado padre, madre y hermanos, y se codificara cada uno como presente (1) y ausente (0). Se analizara la suma de los tres. Es una variable ordinal con 4 posibilidades del 0 al 3.

OBESIDAD: Se medirá el peso con una bascula de balanza con fracciones de 0.1 Kg, con el sujeto sin calzado, sin ropa y con bata de exploración. La talla se medirá en centímetros con escalímetro, con el paciente con la espalda recta. Con esta información se estimara el índice de masa corporal de acuerdo con la siguiente formula: $IMC = \text{peso(Kg)} \div \text{talla (m)}^2$. Se consideraran obesos a quien tenga $IMC \geq 28$. Además, se medirán la circunferencia de la cintura en centímetros, con cinta métrica de metal, a nivel de la cicatriz umbilical, y de la cadera a la altura de los trocanteres mayores. El índice que resulta de dividir estados 2 circunferencias se usara como indicador de la distribución grasa. En hombres un índice ≥ 0.80 y en las mujeres un índice ≥ 0.90 indica distribución abdominal (central).

RESISTENCIA A LA INSULINA: Se hará reto con 75 gr de glucosa en 150 ml de agua por vía bucal y se tomara muestra de sangre venosa basal, a los 60 y 120 minutos después del reto con glucosa. En estas se medirá glucosa con técnica de glucosa oxidasa e insulina con RIA con técnica de doble anticuerpos (INSI-CIS).

Se estimaran las áreas bajo la curva de concentración de glucosa e insulina con el método del polígono y se estimara el cociente glucosa/insulina; Este será el indicador de susceptibilidad a la insulina. La variable se analizara como una variable continua.

ANTECEDENTE DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA: Sujetos que en ocasión de un embarazo, cirugía o enfermedad grave, hubieran desarrollado hiperglucemia y que en la actualidad no la tengan. Se considerara como presente (1) o ausente (0). Se analizara como una variable ordinal.

FARMACOS DIABETOGENICOS: Se consideraran en este apartado solo aquellos medicamentos que tengan plenamente comprobada su acción sobre la tolerancia a la glucosa o glucemia en ayuno. Se tomaran en cuenta pacientes que hasta 6 meses antes del estudio tomaran o actualmente reciban (cuando menos por un mes) los siguientes medicamentos: agentes citotoxicos, tiazidas, análogos de la somatostatina, somatotropina, anticonceptivos hormonales, bloqueadores beta, diazoxido, pentamidina, didanosina, ciclosporina y difenilhidantoína (16).

Esta información se obtendrá por interrogatorio directo y por examen del expediente clínico. Si el paciente tiene cualquiera de ellos se considerara positivo (1), y si no toma ninguno se considerara negativo (0).

VARIABLES DE CONFUSION

-TRANSTORNOS ASOCIADOS A HIPERGLUCEMIA

- **Tumores de células alfa** (glucagonomas)
- **Tumores de células delta** (somatostatínomas)
- **Hemocromatosis**: hay depósito excesivo de hierro en el páncreas y destrucción de células beta (20).
- **Pancreatitis crónica con fibrosis extensa**: Se calcula que se requiere la destrucción del 95 % de los islotes de Langerhans para que se produzca diabetes en personas sin predisposición genética (20).
- **Tirotoxicosis**: Provoca un estado de resistencia a la insulina debido a alteraciones post-receptor de insulina y a una disminución en el número de receptores. Como consecuencia existe un aumento de la secreción de insulina (21). Los niveles de péptido C se encuentran solo ligeramente aumentados, como consecuencia de un aumento en la depuración de dicho péptido (22).
- **Hipotiroidismo**: Hay absorción retardada de glucosa a nivel intestinal y disminución en la depuración de insulina y péptido C, sugiriendo una disminución en su secreción (23).
- **Cáncer de páncreas**: La diabetes franca se asocia en un 37.4 al 50 %; Se puede presentar simultáneamente, posterior al diagnóstico, o bien precederlo e incluso ha sido considerado como uno de los datos que permiten sospecharlo (29).
- **Acromegalia**: La hormona del crecimiento es una potente hormona anti-insulina. Su fisiopatología no es bien conocida. Hay intolerancia a los carbohidratos del 25 al 50 % y diabetes franca del 10 al 25 % de los casos.

- **Feocromocitoma:** Produce aumentos de la gluconeogenesis, glucogenolisis y cetogenesis, así como inhibición en la liberación de insulina (20).

- **Síndrome de Cushing:** El 25 % de los pacientes presentan diabetes franca y hasta un 50 % intolerancia a la glucosa.

- **Hiperaldosteronismo primario:** Produce intolerancia a los carbohidratos en 36 % y rara vez diabetes franca. Esto es debido al efecto glucocorticoide de la aldosterona y a la depleción de potasio (20).

VARIABLE DEPENDIENTE

HIPERGLUCEMIA: Se realizará una determinación cuantitativa en plasma con método automatizado en el laboratorio central de la misma unidad hospitalaria. Se considerará como hiperglucemia aquellos valores igual o mayores de 126 mg/dl, subdividiéndose en forma arbitraria en hiperglucemia leve (126-179 mg/dl), moderada (180-249 mg/dl) y severa (250 o más mg/dl). Aquellos con valores menores a 126 mg/dl se subdividirán en 2 grupos: **A)** Glucemia normal alta (110 a 125 mg/dl), y **B)** glucemia normal (60-109 mg/dl) (17).

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Edad igual o mayor a 16 años
- 2.- De cualquier sexo
- 3.- Que acepten su ingreso al estudio
- 4.- Que tengan indicación para recibir glucocorticoides

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Pacientes que en su evaluación inicial sean considerados como diabéticos desde antes de iniciar la terapéutica, de acuerdo a los nuevos criterios de clasificación (17)
- 2.- Aquellos que por su patología de fondo o alteraciones metabólicas asociadas tengan riesgo de desarrollar hiperglucemia, independientemente de sus factores de riesgo conocidos o el uso de esteroides. Se consideraran entre ellos: tumores de células alfa (glucagonomas), tumores de células delta (somatostatonomas), hemocromatosis, pancreatitis crónica con fibrosis extensa, fibrosis quística pancreática, cáncer de páncreas, tirotoxicosis, hipotiroidismo, lesiones hipotalámicas, acromegalia, feocromocitoma, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario, antecedente de pancreatectomía, resistencia a la insulina ya documentada y embarazo.
- 3.- Pacientes con diagnóstico conocido de insuficiencia corticosuprarrenal que reciban o vaya a recibir terapia de sustitución con esteroides a dosis "fisiológicas" (menos de 7.5 mg de prednisona al día, o su equivalente).

PROCEDIMIENTOS

Se tomarán a los pacientes que sean enviados a la consulta externa del servicio de Medicina Interna para evaluación previa antes de recibir terapia con corticoesteroides durante un periodo estimado de al menos un mes, que no sean diabéticos, entre los cuales se seleccionarán aquellos que reúnan los criterios de inclusión al estudio.

En todos los pacientes se registrarán: edad, sexo, peso, altura, índice cintura-cadera, familiaridad en primero o segundo grado para diabetes mellitus, obesidad y enfermedad cardiovascular; Diagnóstico motivo por el cual le es prescrito el tratamiento esteroideo, uso de otros fármacos; Tipo, dosis acumulada y duración de la terapia esteroidea; Plicometría, presión arterial sistólica y diastólica y, tipo de dieta.

A todos los pacientes se les tomarán los siguientes exámenes de laboratorio al inicio (basal) en ayuno: glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75 gr. Con glucemia en 3 puntos (a los 0, 60 y 120 minutos), insulina y peptido C basal y a los 120 minutos después de curva de tolerancia a la glucosa, colesterol, triglicérido, deshidrogenasa láctica, pruebas de funcionamiento hepático y química sanguínea completa.

Cada 2 meses (seguimiento), hasta completar 12 meses, se tomarán los siguientes exámenes de laboratorio: glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, insulinemia basal, colesterol, triglicérido y deshidrogenasa láctica.

Los pacientes serán vistos a intervalos de un mes, o en su consulta regular en caso de ser en ese mismo periodo (seguimiento), hasta un año después de iniciada la terapia esteroidea y hasta 6 meses después de terminada la terapia con corticoesteroides.

El punto final de evaluación será el desarrollo de diabetes mellitus de acuerdo a los nuevos criterios (17):

1.- Síntomas de diabetes mas concentración plasmática de glucosa en forma casual igual o mayor a 200 mg/Dl (11.1 mmol/L). Casual se define como cualquier hora sin relación al tiempo del último alimento.

Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

Ó

2.- Glucemia preprandial igual o mayor a 126 mg/Dl (7.0 mmol/L). Esto es definido como la ausencia de ingesta calórica durante un periodo previo de 8 horas.

Ó

3.- Glucemia a las 2 horas de carga de glucosa igual o mayor a 200 mg/Dl durante la realización de una curva de tolerancia a la glucosa. Esta debe realizarse con una carga de glucosa anhidrica de 75 gr diluida en agua.

Cuando la terapia esteroidea sea suspendida, los pacientes continuaran en el grupo de estudio, con medición de las variables clínicas y de laboratorio ya mencionadas, por 6 meses en forma bimensual.

CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto no implica riesgo mayor ni maniobras terapéuticas. En todo caso, riesgo mínimo y molestias mínimas por la venopunción y la prueba de tolerancia a la glucosa.

Las evaluaciones mensuales se tratarán de hacer en la consulta habitual de estos enfermos. La evolución por 6 meses más será un inconveniente al que habitualmente no se expone el paciente.

Todos los pacientes deberán firmar la carta de consentimiento de ingreso al proyecto (anexo

1).

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS: Se contara con el apoyo del personal medico de la consulta externa de los servicios participantes, que enviaran a los pacientes con los responsables de dicho estudio para su evaluación inicial. También se contara con el apoyo del personal de laboratorio central de esta unidad hospitalaria y del servicio de medicina nuclear, en donde se realizaran las determinaciones bioquímicas ya consideradas previamente.

RECURSOS MATERIALES: Se requiere solamente de reactivos de uso convencional en laboratorio central y medicina nuclear de esta unidad hospitalaria.

RECURSOS FINANCIEROS: No se requiere alguna presupuestal especial para el estudio original.

RESULTADOS

Se estudiaron 57 pacientes, 54 mujeres (94%) y 3 hombres (5%). Treinta desarrollaron hiperglucemia (52%). La edad del grupo de hiperglicemia fue 44 ± 13 años, mientras que en el grupo control fue de 42 ± 12 años (t , $p=0.329$). El tiempo de evolución para el grupo con hiperglucemia fue de 110 ± 85 meses, mientras que en el grupo control fue de 101 ± 83 meses (t , $p=0.705$).

En la tabla 1 se muestra la asociación entre los distintos factores de riesgo y la presencia de hiperglucemia. Aun cuando en todas las variables, con excepción de los fármacos diabéticos, se observa una tendencia negativa entre la presencia del factor de riesgo vs mayor incidencia de hiperglucemia, solo el antecedente familiar (padre, madre, hermanos) de DM2 fue clínica y estadísticamente significativo, RR 8.8, IC 95% 2.56-30.1.

FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES ESTEROIDEA

<i>VARIABLE</i>	<i>% DE PACIENTES CON HIPERGLUCEMIA</i>	<i>RR (IC 95%)</i>
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES	NO 10/32 (31.3%)	8.8 (2.56-30.1)
	SI 20/25 (80%)	
ALCOHOLISMO	NO 23/48 (47.9%)	3.80 (.716-20.2)
	SI 7/9 (77.8%)	
ENFERMEDADES DIABETOGENAS	NO 5/13 (38.5%)	2.10 (.593-7.47)
	SI 25/44 (56.8%)	
SEXO	FEMENINO 28/54 (51.9%)	(X ² , P= 1)
	MASCULINO 2/3 (66.7%)	
DOSIS CODIFICADA		
<10gr	SI 7/17 (41.2%)	1
ENTRE 10.1-20gr	SI 11/19 (57.9%)	1.41 (0.71-2.79)
	>20gr	SI 12/21 (57.1%)
PULSOS DE METILPREDNISOLONA	NO 20/42 (47.6%)	2.20 (.641-7.54)
	SI 10/15 (66.7%)	
FARMACOS DIABETIOGENOS	NO 6/11 (54.5%)	.909 (.243-3.40)
	SI 24/46 (52.2%)	

CONCLUSIONES Y DISCUSION

Es bien conocido que la tolerancia anormal a la glucosa o DM2 son comunes durante el tratamiento con glucocorticoides. La predisposicion genetica parece ser importante en DM2. Similarmente los factores hereditarios pueden jugar un rol en DM asociada a esteroides; aquellos con antecedentes heredofamiliares de DM2 pueden desarrollar diabetes asociada a esteroides mas frecuentemente que aquellos sin este antecedente. En nuestro estudio la tendencia hacia una historia familiar positiva para DM2 se asocio con diabetes esteroidea.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Olefsky JM, Kimmerling G. **Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism.** Am J Med Sci. 1976;271:202-10.
- 2.- Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C. **Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of transplantation diabetes in man .** Transplantation. 1992;53(3):563-68.
- 3.- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. **Cortisol induce insulin resistance in man: Impaired supression of glucosa production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action.** J Clin Endocrinol Metab 1982;54:131-8.
- 4.- Schwartz MW,D.P. Figlewicz, D.G. Baskin, S.C. Woods, and D. Porte, Jr. **Insulin in the brain a hormonal regulator of energy balance.** Endocr Rev 1992;13:387-414.
- 5.- Schwartz M.V: A.J. Sipolis, J.L. Marks, G. Sanacora, J.D. White. **Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin.** Endocrinology 1992;130:3608-13.
- 6.- Strack AM, Sebastian JR, Schwartz MV and Dallman MF. **Glucocorticoids and insulin: Reciprocal signals for energy balance.** Am J Physiol 1995;268-73.

7. Klinbanski A, Zervas AMD. **Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas.** N Engl J Med 1991;324:824-9.
- 8.- Kalhan SC, Adam PD. **Inhibitory effect of prednisone on insulin secretion in man: Model for duplication of glucose concentration.** J Clin Endocrinol Metab 1975;41:600-8.
- 9.- Jeffers JG, Shanley KJ, Schick RO. **Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy.** J Am Vet Med Assoc. 1991;199(1):77-80.
- 10.- Twycross R. **The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer.** Drug Saf. 1994;11(3):163-78.
- 11.- Conn HO, Poynard T. **Corticosteroids and peptic ulcer: Meta-analysis of adverse events during steroid therapy.** J Intern Med . 1994;236(6):619-32.
- 12.- Ferner RE. **Drug induced diabetes.** Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1992;6(4):849-66.
- 13.- Ruas L, Bastos M, Alves R, Gomez H, Rodriguez D. **Diabetes mellitus after renal transplant.** Acta Med Port. 1996;9(7-9):233-5.
- 14.- Vasco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C. **Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome, and risk factors.** Transplantation 1996;61(10):1475-8.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 15.- Rerva CC. **Drugs producing diabetes trough damage of the insulin secreting cell.** *Pharmacol Rev.* 1970;22:485-518.
- 16.- Pandit MK, Burke RJ, Gustafson BA, Minocha A, Peiris NA. **Drug-induced disorders of glucose tolerance.** *Ann Intern Med* 1993;118:529-39.
- 17.- The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus **report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes care.* 1997;20(7):1183-97.
- 18.- Gonzalez C, Stern M, Villalpando E, Hazuda H, Haffner S. **Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en una comunidad urbana de nivel economico bajo. Estudio en poblacion abierta.** *Rev Invest Clin* 1992;44:321-3.
- 19.- Ariza R, Barile F, Frati A, Baltazar P: **Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients.** *Arch Med Res* 1998; 29:259.
- 20.- Petri M, Zonana A, Barr S, Magder L: **Damage in systemic lupus erytematosus is dependent on dose and mode of delivery of corticosteroid.** *Arthritis Rheum* 1999;20 (suppl sept):S97.
- 21.- Taylor R, Mculloch AJ, Zeuzzen S. **Insulin secretetion adipocyte insulin binding and insulin sensitivyte in thyrotoxicosis.** *Acta Endocrinol* 1985; 109:96-103.

- 22.- Omeara NM, Blackman JD, Sturis J. **Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism.** *J Clin Endocrinol Metabol* 1993;76:79-84.
- 23.- Beer SF, Parr JH, Temple RC. **The effect of thyroid disease on proinsulin and C-peptide levels.** *Clin Endocrinol* 1989;30:379-83.