

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ" CMN SIGLO XXI.

**MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS EN LA FALLA
SECUNDARIA A LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES
EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:
DR. JOSE DE JESUS AGUILAR COTA**



**TUTOR: DR. NIELS WACHER RODARTE
CO-TUTOR: DR. FRANCISCO RAFAEL ANAYA GOMEZ**

MEXICO, D.F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DELEGACION SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES

17 OCT 2001

DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

DR. NIELS WACHER RODARTE

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
ASESOR DE TESIS.

DR. FRANCISCO RAFAEL ANAYA GOMEZ.

Médico de base. Servicio de Medicina Interna.
Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
CO - ASESOR.

R. JOSE HALABE CHEREM

Jefe de la División en Medicina.
Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna.
Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social
ASESOR DE TESIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE	PAGINAS
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PACIENTES Y METODOS	7
DEFINICIÓN DEL INUVERSO	7
DISEÑO DE LA MUESTRA	7
CRITERIOS DE SELECCION	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
VARIABLES	9
DEFINICION OPERACIONAL	10
PROCEDIMIENTO	11
MEDICIONES PRINCIPALES	12
ANALISIS ESTADÍSTICO	14
ASPECTOS ÉTICOS	14
RECURSOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	19
CONCLUSION	24
BIBLIOGRAFIA	26
TABLAS	33
GRÁFICAS	34
ANEXOS	35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

OBJETIVO Conocer si la falla secundaria a los hipoglucemiantes orales(FSHO) en pacientes diabéticos tipo 2, es consecuencia de la exacerbación de la resistencia a la insulina (RI) o de un defecto en la secreción de insulina

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS. Se hicieron observaciones antes y después de un tratamiento intensivo con insulina. Evaluamos 64 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sospecha de FSHO. Se excluyeron los pacientes con "pseudofalla secundaria a los hipoglucemiantes orales" (desapego al tratamiento e infecciones asintomáticas). Se identificaron diez pacientes con FSHO, todos utilizaban dosis máximas de HO y tenían una glucosa plasmática por arriba de 9.4 mmol/l y HbA_{1c} arriba de 8.7%, todos ellos habían tenido buen control metabólico con HO al menos durante 6 meses.

En todos los pacientes se midieron. Sensibilidad periférica a la insulina con la técnica de "pinza euglicémica-hiperinsulinémica" y las concentraciones de insulina y péptido "C" en ayuno por Radioinmunoensayo(RIA), antes y después de un tratamiento intensivo con insulina durante 14 días y un mes después de haber reiniciado la terapia con HO. La media de la glucosa plasmática al final de este período fue de 7.4 mmol/l.

RESULTADOS. Después del tratamiento intensivo con insulina, la tasa de consumo de glucosa aumentó desde 1.06(0.5-1.7) hasta 2.97(2.1-4.03)mg/kg/min ($p=0.005$), la concentración de insulina en ayuno disminuyó desde 37.9(10.3-131.9) hasta 16.8(14.4-20.1) $\mu\text{U/mL}$ ($p=0.07$) y la concentración de péptido "C" disminuyó desde 0.9(0.6-1.8) hasta 0.62(0.4-1)pmol/l($p=0.01$). Seis pacientes tuvieron hiperinsulinemia antes del estudio, 7 tuvieron un control glucémico adecuado un mes después del tratamiento con insulina, 3 pacientes presentaron nuevamente FSHO dos semanas después del tratamiento con insulina, uno de ellos mostró el índice metabólico más bajo de todo el grupo y concentraciones altas de insulina en ayuno; los otros dos, tuvieron concentraciones bajas de insulina plasmática.

CONCLUSIONES Los resultados del estudio sugieren que la FSHO es causada por una exacerbación de la RI, más que por un decremento en la función de la célula β del páncreas. La FSHO es reversible si disminuye la RI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

DEFINICION Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de síndromes caracterizados por hiperglucemia persistente (1) Se ha postulado que la fisiopatología de la DM tipo 2, se relaciona con disminución de la sensibilidad periférica a la insulina circulante o resistencia a la insulina (RI), que es producida por defectos en el receptor de membrana celular en los tejidos o en los mecanismos que se efectúan después de que la insulina se une a su receptor El primer tipo involucra una disminución en el número y la afinidad de los receptores y como consecuencia la falta de internalización del complejo insulina-receptor El segundo tipo denominado de "postreceptor" se debe a defectos en los mecanismos de segundos mensajeros, tales como la actividad de tirosina-kinasa, defectos de los transportadores de glucosa, inactividad de la vía de la glucogénesis o la vía de oxidación de la glucosa. Este ultimo es el de mayor importancia en la RI La RI produce un estado de hiperinsulinismo compensatorio que cuando es insuficiente, permite el estado de hiperglucemia en el que la enfermedad habitualmente es diagnosticada La hiperglucemia debida a un control glucémico irregular por efecto de la glucotoxicidad, incrementa aún más la RI, deteriora la función de la célula β y la respuesta a la hiperglucemia Del mismo modo la tasa neta de secreción de insulina, medida por las concentraciones de péptido C (2-8) No obstante, algunos autores consideran, que el evento inicial en la enfermedad es un defecto en la célula β por glucotoxicidad (9,10)

El tratamiento de la enfermedad se basa en medidas no farmacológicas que incluyen Dieta balanceada (carbohidratos 50 a 60%, proteínas de 12 a 20% y grasas de 30% de predominio monoinsaturadas) y alta en fibra (30gr), ajustada en kilocalorias para reducción de peso (20-25Kcal/Kg de peso ideal), cuando el paciente es obeso o de mantenimiento del peso (30-35Kcal/Kg de peso ideal), cuando el paciente es delgado (11-

15), ejercicio individualizado moderado y constante adecuado a la edad, actividad previa y la presencia o no de complicaciones microvasculares y macrovasculares en cada paciente (16-18) Las medidas de tratamiento farmacológico incluyen en primera lugar, hipoglucemiantes orales (HO) como las sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa y las tiazolidinedionas de reciente introducción en nuestro país (17-23)

EFFECTOS METABOLICOS DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Las sulfonilureas, los HO de mayor uso hasta el momento, tienen dos efectos Uno agudo y otro crónico (24) El primero consiste en la reducción de la glucemia mediada probablemente por el aumento de la sensibilidad de la célula β a la glucosa extracelular, con el consecuente incremento de la secreción de insulina (25). Esto debido a estimulación del flujo de calcio al interior de las células β , cambios en el control adrenérgico de la secreción de insulina y aumento del AMPc intracelular (26) Este efecto es transitorio, ya que, independientemente de la caída en las cifras de glucemia, la tasa de secreción de insulina regresa a las cifras iniciales, cuando el tratamiento se prolonga por días o semanas Se ha sugerido que el efecto crónico (que es el menor), se debe a un aumento en número y afinidad de los receptores de insulina en la membrana celular de los tejidos extrapancreáticos (hígado, músculo y tejido adiposo), o bien, a la mejoría en los mecanismos postreceptor (26). Cuando el paciente es obeso se inicia habitualmente con metformin (la única biguanida aceptada en EUA), cuyos efectos principales son: La supresión de la producción hepática de glucosa y el incremento de la utilización periférica de la glucosa, obtenida por su absorción en el intestino (27,28) Después de un tratamiento continuo la glucemia y las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), regresan a valores pretratamiento en 6 años (29) Esto atribuido a un deterioro de la

función de la célula β , más que a la progresión de la RI, Quizá porque esta última no es fácil de medir. Otros fármacos como los inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose), disminuyen la absorción intestinal de glucosa y por tanto la hiperglucemia postprandial. Se consideran coadyuvantes de los tratamientos anteriores (30-32). El grupo de las tiazolidinedionas como la troglitazona, tienen su efecto principal en los mecanismos "postreceptor" a nivel tisular (32-40).

RESULTADOS TERAPÉUTICOS

Los HO son fármacos bien tolerados, de cómoda posología para el paciente diabético y en general tienen pocos efectos colaterales. Se estima que el 30% de los pacientes no responden inicialmente a este tratamiento. Este fenómeno es conocido como falla primaria a los HO. Estos casos se han asociado con una mala clasificación de los pacientes, por falta de adherencia a las medidas no farmacológicas, ingesta de fármacos que alteran el metabolismo de los carbohidratos, y disminución de la secreción de insulina por la célula β (21). Un 70% de los pacientes que inician con HO tienen una respuesta satisfactoria, sin embargo esta respuesta no es permanente. Existe una proporción de sujetos que después de un tiempo de tratamiento con HO, pierden el control de la glucemia a pesar de tomar dosis máximas de estos medicamentos, sin tener factores que ocasionan descontrol metabólico como desapego a la dieta, infecciones o ingesta de fármacos que afectan el metabolismo de los carbohidratos. A este fenómeno se le ha denominado falla secundaria a los hipoglucemiantes orales (FSHO) (20,21,41). Existe por lo tanto un subgrupo de pacientes con "pseudofalla secundaria" (PFSHO) (42), que cuando son sometidos a control estricto de dieta e ingestión de HO (por ejemplo; pacientes hospitalizados), o se tratan las infecciones asintomáticas, logran tener un adecuado control metabólico (42).

Se ha propuesto que la disfunción progresiva de la célula β en la FSHO, debido a glucotoxicidad y se asocia con concentraciones bajas de insulina y péptido C (43-47) Se considera que estos enfermos requieren insulina, por daño irreversible en la célula β (45) Los pacientes con FSHO se tratan con insulina exógena como terapia única o en dosis bajas por la noche en combinación con HO, para evitar la producción hepática de glucosa (48-51) Sin embargo, se ha observado que el uso de este enfoque terapéutico, suele acompañarse de aumento ponderal (2.7 ± 3 Kg), que incrementa aún más la RI (48-49), los requerimientos diarios de insulina exógena y persistir con un control irregular. Por este motivo se han empleado otras alternativas de tratamiento, tales como 1) Intensificación de programas de reducción de peso y de actividad física (16), 2) Utilización de tiazolidinedionas como terapia única o combinada (52,53); 3) Utilización de sustancias de acción insulinomimética como el vanadio, vanadilo y vanadato (54), 4) Uso de estrógenos en mujeres post-menopausicas (55), 5) consumo moderado de alcohol (56), 6) uso de derivados de prostaglandinas (57); e 7) hidroxyclorequina (58) La utilidad y los mecanismos operativos de estas conductas terapéuticas no han sido suficientemente evaluados; Sin embargo, es claro que la terapia esta enfocada predominantemente a disminuir la RI (59-70).

Trabajos como el de Scalett y col. (1982) (71), Andrews y col. (1984) (72), Yki Jarvinen y col (1988) (73,74), Jap y col. (1991) (75), Ilkova y col (1997) (76) y Jedynasty y col (1999) (77), demostraron que la FSHO era reversible por tiempo variable Se tiene evidencia que la sensibilidad y la secreción de insulina, mejoran al retirar el efecto de la glucotoxicidad, con un control glucémico constante. En cierta forma, se ha desligado a la RI de la génesis de la FSHO, Sin embargo, la progresión en la RI pudiera ser parte del proceso que genera la FSHO (78,79)

En los EUA se ha estimado una incidencia anual de la FSHO del 5-10%, por lo tanto al menos 50 a 70% de los pacientes, necesitan terapia con insulina 10 años después de iniciada la terapia con HO (48) En un estudio europeo con seguimiento a 10 años, se encontró que la FSHO, se presenta en 38% de los pacientes (80).

Consideramos que muchos pacientes son incluidos en el grupo de FSHO, debido a falta de estrategias adecuadas de escrutinio. Estos pacientes se tratan entonces con insulina, cuando es muy probable debieran continuar con HO por un mayor tiempo y de este modo reducir la RI En nuestra población, la aplicación de medidas terapéuticas clásicas, para el control de los pacientes con FSHO, tal como la aplicación de insulina (aún a dosis bajas), tiene poca aceptación, lo que condiciona mayor irregularidad en el tratamiento, un mayor tiempo de descontrol metabólico y la aparición más temprana de complicaciones crónicas (80-84)

No se conoce la secuencia de alteraciones fisiopatológicas que llevan a la FSHO Los estudios que sugieren una mejoría en la sensibilidad a la insulina han usado métodos indirectos (hiperinsulinemia) La información reciente sugiere que la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva, es decir, que la resistencia a la insulina empeora con el tiempo (78), y sería lógico suponer que este mismo defecto sea el responsable del mecanismo de la FSHO Con base en estas observaciones nos planteamos si existen diferencias en la sensibilidad a la insulina, secreción de insulina y control metabólico en diabéticos tipo 2, cuando tienen FSHO y cuando no la tienen, así mismo en el grupo de **respondedores** de los que no lograron restablecer esta respuesta o **no respondedores**.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO

Diabéticos tipo 2, de La Clínica de Medicina Familiar No. 1 del IMSS, en la Ciudad de México

DISEÑO DE LA MUESTRA

Una muestra de sujetos diabéticos que se presenten en forma consecutiva con sospecha de FSHO (muestreo por conveniencia)

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- 1) Diabetes Mellitus tipo 2 de acuerdo con los criterios de la ADA (1)

- 2) Diagnóstico de FSHO:
 - a) Descontrol metabólico ($HbA_{1c} > 7\%$ y glucemia > 7.8 mmol/L (140 mg/dL) a pesar de tomar dosis máximas de HO
 - b) Apego a la dieta y a los fármacos
 - c) Ausencia de infecciones, enfermedad grave o fármacos que causan hiperglucemia (glucocorticoides, diuréticos tiazídicos).

- 3) Cualquier género
- 4) 40 a70 años de edad
- 5) Capaces y dispuestos a someterse a un régimen de tratamiento intensivo con insulina de acción intermedia y/o rápida durante 2 semanas.
- 6) Que acepten participar en el estudio mediante firma de carta de consentimiento informado

NO INCLUSIÓN

- 1) Falla primaria a los HO (nunca se demostró control metabólico durante el tratamiento con HO)
- 2) Hipersensibilidad a las sulfonilureas (erupción cutánea).
- 3) Con enfermedades crónicas graves (insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, angina de pecho), enfermedades agudas(infecciones) o complicaciones tardías de la diabetes(nefropatía {proteinuria >300 mg/dL en 2 ocasiones distintas creatinina sérica >1.5mg/dL; retinopatía proliferativa neuropatía visceral { gastropatía - vómito frecuente diarrea, estreñimiento, en ausencia de infecciones hipotensión ortostática}).
- 4) Desapego al tratamiento farmacológico, transgresión dietética o infecciones asintomáticas

EXCLUSIÓN

- 1) Infección durante el tratamiento intensivo con insulina
- 2) Hipoglucemia durante el tratamiento intensivo con insulina
- 3) Hipersensibilidad a la insulina
- 4) Desapego al tratamiento intensivo con insulina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico de antes y después.

VARIABLES

DEFINICIÓN CONCEPTUAL

Independientes:

- 1 Falla secundaria a los HO

Dependientes:

- 1 Control metabólico
- 2 Secreción de insulina.
- 3 Sensibilidad a la insulina

DEFINICIÓN OPERACIONAL

Falla secundaria:

- Pérdida de la respuesta al tratamiento con HO, en ausencia de algún factor conocido condicionante de hiperglucemia Variable categórica

Control metabólico:

- Glucemia en ayuno menor de 7.8 mmol/L (140 mg/dl) Variable categórica
- HbA_{1c} igual o menor de 7% Variable de categórica

Sensibilidad de insulina:

- Cantidad de glucosa metabolizada (tasa de desaparición o aclaramiento de glucosa), expresada como el Índice Metabólico (IM) en mg/Kg/min, durante el período estable, de la prueba de "pinza euglucémica-hiperinsulinémica" ("clamp") Variable continua.

Secreción de insulina:

- Concentración, de insulina del suero determinada por RIA. después de ayuno de 12 horas Se expresa en $\mu\text{U/mL}$ y los valores normales son: 4-25 $\mu\text{U/ml}$ Variable continua.

Concentración de péptido C determinada por RIA después de ayuno de 12 horas,. Se expresa en pmol/mL y los valores normales son. 0.36-1.12 pmol/ml Variable continua

PROCEDIMIENTOS

Una vez que el protocolo fue aceptado por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, evaluamos 64 pacientes sospechosos de FSHO, enviados por su médico familiar, de la clínica de Medicina Familiar No. 1 del IMSS, en la Ciudad de México. Se verificó que tomaran dosis máximas del medicamento y que aún así, continuarán con descontrol glucémico. Se revisó el expediente clínico de cada paciente, para verificar que en algún período de tiempo, hubo control metabólico con ese medicamento, durante un mínimo de 6 meses. Se entrevistó a cada enfermo sospechoso de FSHO y se le realizó una historia clínica completa y una evaluación odontológica, para buscar signos o síntomas de infección. Se aplicaron cuestionarios semicuantitativos de recordatorio de dieta, actividad física y barreras para el tratamiento ya validados(86,87), para saber qué pacientes tenían apego al tratamiento. Se hicieron. Citología Hemática completa, Química sanguínea, HbA_{1c}, Examen General de Orina y medición de Colesterol y triglicéridos del suero, para corroborar el descontrol metabólico y descartar otras infecciones asintomáticas. Habiéndose corroborado que el paciente cumplía con los criterios de inclusión, se le explicaron la naturaleza del proyecto y los procedimientos que habrían de seguirse. Se les solicitó que firmaran una carta de consentimiento informado y en caso de aceptar fueron incluidos en el estudio

MEDICIONES PRINCIPALES

Las concentraciones de Insulina y Péptido-C se midieron en suero que se obtuvo después de un ayuno de 12 horas en el laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, con kit de radioinmunoensayo (RIA) (INSULIN y C-PEPTIDE, Oris Group B.P.32-F9119 GIF-SUR-YVETTE CEDEX/FRANCE) el reactivo para insulina tiene 40% de reactividad cruzada con *pro-insulina*.

La sensibilidad a la insulina se midió usando una técnica modificada de la "pinza euglicémica-hiperinsulinémica" previamente reportada(87), las modificaciones se hicieron en lo encontrado por otros expertos. La dosis de insulina de los 10 primeros minutos fue de 120 mU/m²/min y después una infusión constante de 40 mU/m²/min. Usamos un aparato Glucose Analyzer 2 de Beckman para las mediciones de glucosa durante las pruebas de "pinza", las mediciones fueron validadas, comparando estas con las del laboratorio central del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, dos bombas de infusión Life-Care de Abbott y un colchón térmico para arterializar la sangre venosa, con el que obtuvimos una temperatura de 60°C Al finalizar cada una de las "pinzas" tomamos muestras de sangre para medir las concentraciones de insulina y péptido C durante el período estable

Todos los enfermos fueron tratados como pacientes ambulatorios durante 14 días, con insulina intermedia humana NPH, en una inyección matutina o en dosis fraccionadas, calculadas a 0.6UI/Kg por día. La dosis fue ajustada de forma individual durante los primeros cinco días de tratamiento Todos los pacientes fueron vigilados de forma estrecha, diariamente en ayuno se les realizó una medición de glucosa capilar con reflectómetro (Reflolux S Boehringer Mannheim y Haemo-Glukotest 20-800R test strips)

Por las tardes y noches se comunicaron por vía telefónica, se interrogó acerca de síntomas de hipoglucemia

ANALISIS ESTADISTICOS

El análisis se realizó con el programa SPSS para Windows 98. Se estimaron sesgo y curtosis de cada variable y se hicieron pruebas de homogeneidad de varianzas. Se describieron las variables con mediana y percentiles ya que la distribución de las variables no se ajustó a los supuestos de normalidad. Se usaron pruebas de Rangos Señalados de Wilcoxon para las comparaciones de las variables relacionadas en el efecto agudo (antes y después del tratamiento con insulina). Para las comparaciones de las variables no relacionadas se usó prueba de Kruskal Wallis (respondedores y no respondedores). Los resultados se corroboraron mediante ANOVA de dos factores. Se efectuó una regresión lineal simple para otras variables como edad, peso, altura, IMC, el promedio de las tres últimas glucemias antes del estudio, HbA_{1c} basal, Kcal/Kg de peso ideal en la dieta, tabaquismo, tiempo de evolución de la enfermedad relacionado a la sensibilidad a la insulina basal y las concentraciones basales de insulina y péptido C en ayuno.

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.

ANALISIS ESTADISTICOS

El análisis se realizó con el programa SPSS para Windows 98. Se estimaron sesgo y curtosis de cada variable y se hicieron pruebas de homogeneidad de varianzas. Se describieron las variables con mediana y percentiles ya que la distribución de las variables no se ajustó a los supuestos de normalidad. Se usaron pruebas de Rangos Señalados de Wilcoxon para las comparaciones de las variables relacionadas en el efecto agudo (antes y después del tratamiento con insulina). Para las comparaciones de las variables no relacionadas se usó prueba de Kruskal Wallis (respondedores y no respondedores). Los resultados se corroboraron mediante ANOVA de dos factores. Se efectuó una regresión lineal simple para otras variables como edad, peso, altura, IMC, el promedio de las tres últimas glucemias antes del estudio, HbA_{1c} basal, Kcal/Kg de peso ideal en la dieta, tabaquismo, tiempo de evolución de la enfermedad relacionado a la sensibilidad a la insulina basal y las concentraciones basales de insulina y péptido C en ayuno.

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.

- 3 Los procedimientos de medición especial, no se aplican habitualmente en estos enfermos. La técnica de "pinza euglicémica-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 y 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 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.
4. Todos los enfermos conocieron estos hechos y firmaron carta de consentimiento informado para que se les considerara candidatos al estudio.
- 5 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 humanos.

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.

Recibimos el apoyo humano y material de la Clínica No. 1 del IMSS, la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica y de los laboratorios Central y de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

RESULTADOS

Sólo 10 pacientes tenían FSHO 3 hombres (1 obeso) y 7 mujeres (6 obesas), con un promedio de edad de 64 ± 16 años, talla de 1.6 ± 0.10 m, peso de 69.5 ± 12 Kg e IMC de 27.2 ± 4 Kg/m². Todos los pacientes tuvieron una dieta de 21 ± 4 Kcal/ Kg de peso ideal y actividad física moderada. El promedio de sus tres últimas glucémias antes del estudio fue de 14.2 ± 2.6 mmol/l y la concentración de HbA_{1c} fue de $11.0 \pm 1.3\%$. Las características demográficas de los pacientes se exponen en la tabla 1.

Después del tratamiento con insulina y al regresar a la terapia con HO, los 10 pacientes tuvieron un adecuado control glucémico, sin embargo, tres de ellos presentaron FSHO nuevamente, dos semanas después. Siete pacientes se consideraron sin FSHO, al finalizar un mes de tratamiento con HO.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

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. La mediana de la tasa de captación de glucosa o IM se elevó de $0.27(0.5-1.7)$ a $2.9(2.1-4.3)$ mg/Kg/min ($p=0.005$) (Gráfica 1)

CONCENTRACIONES DE INSULINA Y PEPTIDO C EN AYUNO

En las mediciones basales se encontró que seis de los pacientes tuvieron hiperinsulinemia, pero sólo 4 tenían concentraciones elevadas de péptido C. Cuatro pacientes tuvieron concentraciones normales, pero que se consideraron

inadecuadamente bajas con respecto a los estados de hiperglucemia que cursaban. La mediana y desviación cuartílica de las concentraciones de Insulina antes y después del tratamiento con insulina y un mes después de restablecer la terapia con HO fueron. de 38.1(10-141), 15.05(14.1-20), y 19.5(16.2-43) uU/L. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.07$). En estos mismos tres períodos la mediana y desviación cuartílica de las concentraciones de péptido C fueron 0.9(0.85-2.03); 0.6(0.4-1.9) y 0.82 (0.7-0.92) pmol/L. La diferencia entre los primeros 2 períodos fue significativa ($p=0.01$) (Gráfica 2-3).

OTRAS MEDICIONES

En la regresión lineal simple encontramos una relación negativa entre la sensibilidad periférica a la insulina basal y el tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0.01$) y con el IMC ($p=0.001$). Una relación significativa positiva entre las concentraciones basales de insulina con la HbA_{1c} ($p=0.003$) y las concentraciones de colesterol ($p=0.005$). Una relación significativa positiva entre la media de las tres glucémias medidas antes del estudio y las concentraciones basales de péptido C ($p=0.003$).

DISCUSIÓN

La DM tipo 2 es una enfermedad progresiva (78), en la que el evento inicial es aún desconocido. La RI está ausente en sólo 8% de aquellos enfermos recién diagnosticados (2), por lo tanto es el factor predominante en la mayor parte de ellos, y la progresión de la enfermedad pudiera estar determinada por la progresión de la RI. Nosotros hipotetizamos que más que por un defecto en la secreción de insulina, la FSHO es producida por una progresión de la RI.

El hallazgo principal de este trabajo fue un aumento de casi 3 veces en el índice metabólico (la medida de sensibilidad a la insulina) al mismo tiempo que disminuían las concentraciones de insulina (no significativo, límite) y de péptido "C" (significativo). Todo esto asociado a la reversión de la falla secundaria y el regreso de la utilidad de los HO, aún a pesar de un modesto pero estadísticamente significativo aumento de peso corporal (0.8 Kg) (20,21,41).

El hecho de que aumentara el índice metabólico y disminuyeran las concentraciones de insulina y péptido "C" indican que el cambio ocurrió a causa de una mejoría en la sensibilidad a la insulina y no a una mejoría en la capacidad de secreción de insulina.

En el estudio UKPDS se demostró que con el tiempo en los diabéticos disminuyen la sensibilidad y la secreción de la insulina, tanto que indicaron que la DM tipo 2 es una enfermedad "progresiva" (78). En ese estudio se infiere la sensibilidad a la insulina con base en la concentración de insulina del suero y este método no permitiría distinguir deficiencias en la secreción de trastornos de la sensibilidad. En nuestro estudio la sensibilidad se midió con el método directo que además es el estándar de oro. Otros

estudios han observado lo que sugiere es un cambio en la secreción de insulina, por medio de una prueba de estimulación con glucágon con un diseño muy similar al nuestro que mejoraba la secreción de insulina, ellos no midieron la sensibilidad a la insulina(79) Este último método es mejor que la sola medición de la concentración de insulina del suero para estimar la secreción de insulina en la célula beta, Sin embargo, posiblemente la estimulación con glucágon es un estímulo suprafisiológico que no refleja la realidad in-vivo (3). Otros estudios usaron simultáneamente el "clamp" y la estimulación con glucágon En estos casos se observó que mejoraban tanto la sensibilidad como la secreción de insulina, es posible que así ocurran las cosas pues posiblemente ambas ocurren a causa del mismo mecanismo(73).

Como ya mencionamos, la estimulación con glucagon puede ser distinta del estímulo habitual de la glucosa (suprafisiológico) de manera que en el individuo íntegro aún cuando ocurrieran los 2 fenómenos, cuantitativamente es más importante el cambio en la sensibilidad a la insulina, pues en el paciente mas bien se disminuyó la hiperinsulinemia. *Nosotros definimos a la falla secundaria con un criterio clínico; y todos esos estudios lo definieron también con base en concentraciones basales bajas de secreción de la insulina y/o péptido "C" (71-74,79-81), de manera que, posiblemente estos trabajos estaban sesgados a la observación de pacientes que tenían un defecto preponderante en la secreción de insulina desde el principio y esto podría explicar cuando menos en parte las diferencias. Se sabe que aún en la DM tipo 2, en algunas razas predomina el defecto de secreción (por ejemplo negros) y en otras predomina el defecto de sensibilidad a la insulina (por ejemplo en los mexicanos) de manera que esta podría ser otra explicación más(82).*

Otra diferencia con trabajos previos consiste en el hecho de los métodos que se usaron para verificar el diagnóstico. Otros estudios no indican cómo distinguieron falla secundaria de pseudofalla (71-74,79-81). De hecho es notable cómo varían las incidencias de falla secundaria (cuando menos de 30 a 50%) y es posible que entre los pacientes de esos estudios se encuentre una proporción considerable de pacientes con pseudofalla. Después de verificar el consumo de alimentos, la actividad física y de la búsqueda intencionada de infecciones y desapego a los fármacos, nosotros descartamos 54 de 64 pacientes (sólo 15% tenían verdadera falla secundaria). Aunque los métodos de encuesta no son tan confiables como el estudio en una unidad metabólica, son el mejor método disponible a la fecha para conocer qué es lo que habitualmente come un sujeto. Nosotros observamos que una elevada proporción de nuestros sujetos tenían pseudofalla a causa de transgresión dietética (la mayoría de los sujetos que los médicos habían catalogado previamente como falla secundaria y una proporción considerable tenía una infección urinaria o dental que sus médicos no habían detectado). Ningún otro trabajo había tenido este cuidado en la selección de los pacientes.

El tratamiento intensivo con insulina a más largo plazo (3 meses) se ha relacionado con mayor resistencia a la insulina, posiblemente por mecanismos como reducción del número de receptores disponibles en la membrana ("down regulation") o algunos otros asociados con retroalimentación negativa y/o aumento de peso corporal, debido a una mayor ingesta de calorías que sucede como necesidad de mantener el aporte calórico para evitar hipoglucemias, entre otros mecanismos. En nuestros pacientes el tratamiento con insulina duró sólo 15 días y aunque aumentó el peso corporal en forma significativa, el aumento no fue cualitativamente importante (0.8 Kg). Esta observación nos obliga a considerar que los cambios que observamos se deben más bien a la supresión de los efectos de la hiperglucemia ("glucotoxicidad") que a otro mecanismo. Pudimos observar el

efecto del tratamiento intensivo con insulina, en la disminución de las concentraciones de insulina y péptido C y en el incremento casi al doble de los IM medidos antes y después de dicho tratamiento. Una vez que se reinició la terapia con HO; los niveles séricos de insulina y péptido C mostraron una tendencia a incrementarse, muy probablemente debido a que nueve de los pacientes reiniciaron terapia con sulfonilureas (fármacos con los que se trataban antes del estudio y que tienen como efecto principal incrementar la secreción de insulina).

El análisis de las condiciones de cada paciente aporta observaciones interesantes. La mayoría de nuestros pacientes tenían hiperinsulinemia de inicio, con el tratamiento, se modificó esta condición; Los "respondedores" (los 7 pacientes que pudieron regresar al uso habitual de HO)

Entre los 3 pacientes que tuvieron que tratarse de manera definitiva con insulina, se encontraban 2 varones que desde su medición basal, tuvieron concentraciones bajas de insulina y péptido "C", y una mujer que tenía los valores más bajos de índice metabólico (sensibilidad a la insulina). Esto sugiere que quizás el defecto de secreción sea ya una manifestación tardía o irreversible de la falla a los HO. Sin embargo, también se observó que el incremento del índice metabólico después del tratamiento intensivo con insulina fue menor en estos 3 pacientes, de manera que aún se puede considerar que en estos pacientes el mecanismo principal de la FSHO es la resistencia a la insulina.

Al realizar el análisis de regresión simple de otras variables independientes con respecto a las concentraciones basales de insulina y péptido C en ayuno y la sensibilidad periférica a la insulina basal, encontramos una relación significativa negativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el IMC con la sensibilidad periférica a la insulina, una relación significativa positiva de las concentraciones de insulina en ayuno con las concentraciones basales de colesterol y la HbA_{1c}, y del promedio de las tres últimas glucemias con las concentraciones en ayuno de péptido C. Las concentraciones de colesterol, la glucemia y la HbA_{1c} son medidas del control glucémico que cuando es inadecuado, condiciona un aumento de las concentraciones de insulina y péptido C, en aquellos pacientes con reserva pancreática, estos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura(88), esto nos permite determinar que la selección de la muestra y el diseño fueron los adecuados

El análisis de regresión múltiple mostró que el tiempo de evolución de la enfermedad, predice de manera independiente y significativa la sensibilidad a la insulina con un coeficiente negativo.

Consideramos que nuestros métodos son confiables. Las técnicas de medición tienen coeficientes de variación pequeños (glucosa, insulina, péptido "C") El método de "pinza" mostro un coeficiente de variación de 2.3 % durante el período de estado estable (indica que se sostuvieron concentraciones de glucosa con poca variación) de manera que la tasa de infusión de glucosa (aclaramiento), refleja realmente el metabolismo inducido por la insulina. Los resultados de la medición de sensibilidad a la insulina son lógicos (distintos entre obesos y no obesos, menores en los de más edad, distintos entre diabéticos y controles no diabéticos).

CONCLUSIONES

La falla secundaria a los hipoglucemiantes orales se debe principalmente a resistencia a la insulina. El mecanismo que posiblemente está mediando este trastorno es la glucotoxicidad.

La prevalencia verdadera de la FSHO es sólo 15% de la que se estima con los métodos clínicos habituales, se requieren mejores métodos de escrutinio para detectar casos de pseudofalla secundaria.

Los cuestionarios semicuantitativos de recordatorio de dieta, actividad física y barreras para el tratamiento nos permitieron encontrar aquellos pacientes con apego al tratamiento y estudiar únicamente a estos. Todos los pacientes que se identificaron con FSHO tuvieron reversibilidad de la FSHO posterior al tratamiento intensivo con insulina. Se reinició también con sulfonilureas, debido a que en el cuadro básico de medicamentos no se cuenta con metformín. En la mayor parte de los pacientes la dosis fue menor a la que usaban previo al estudio y hubo de incrementarse de ser necesario hasta llegar a dosis máximas.

La mayoría de los pacientes (siete) tenían sobrepeso y obesidad, y dos de los pacientes que presentaron nuevamente FSHO eran obesos. No encontramos diferencias entre los obesos y no obesos; no podemos atribuir las diferencias significativas a esta variable, sin embargo es muy probable que esto se deba a la desigualdad en nuestra muestra. Tampoco hubo diferencia entre los que respondieron a la terapia con insulina y los que respondieron, y presentaron en forma rápida FSHO, lo único que podemos decir al respecto es que se presenta este fenómeno cuando existen bajas concentraciones de

insulina o bien una RI severa. Desconocemos si la duración del tratamiento intensivo con insulina tiene que ver con el mayor tiempo en que los pacientes se encuentren sin FSHO, tal vez no, porque muy probablemente lo que más influye es la regularidad del tratamiento y el mantenimiento de las cifras de glucosa en un nivel constante.

En cuanto a las modificaciones en la técnica de la " pínza " que realizamos, sobre todo en los bolos de insulina iniciales, creemos que fueron adecuados para nuestra población, que en general registra un uso de dosis de insulina menores, para lograr controles glucémicos adecuados, a diferencia de los utilizados en población anglosajona(71). El uso de un colchón térmico, evita el uso de una cámara térmica, lo que puede evitar accidentes en la técnica, sobre todo cuando los pacientes cursan con neuropatía periférica distal.

Efectuamos mediciones de sensibilidad a la insulina y concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C en ayuno en 5 voluntarios sanos. La sensibilidad a la insulina y las concentraciones de insulina y péptido C en ayuno fueron normales, pero mucho mayores, comparada con los obtenidos en los diabéticos, después de la terapia con insulina.

El mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos presentes durante el curso clínico de esta enfermedad, nos ayudará a establecer medidas terapéuticas más razonables y prudentes. Sólo un estudio longitudinal de pacientes sin falla, en quienes se presente el cambio a FSHO podrá determinar cuál evento ocurre antes. En tanto eso no ocurra, nosotros consideramos que el mecanismo principal es la resistencia a la insulina, posiblemente a causa de glucotoxicidad

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kahn R Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 1997, 20. 1183-1197.
- 2 Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, et al. Insulin Sensitivity in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-8.
- 3 Rosetti L, Giaccari A, De Fronzo RA Glucose Toxicity. *Diabetes Care* 1990, 13. 610-30
- 4 Unger H, Foster D Diabetes Mellitus. En Wilson J, Foster D (ed). *Williams Textbook of Endocrinology*, 8a.ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1992: 1255-1337.
- 5 De Fronzo R, Bonnadona R, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM A balanced overview. *Diabetes Care* 1992, 15 318-68
- 6 Zimmet P. The Pathogenesis and Prevention of Diabetes in Adults *Diabetes Care* 1995, 18: 1050-64.
- 7 Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction As Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus *N Eng J Med* 1993, 329: 1988-92.
8. Foster D Diabetes Mellitus En Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson J (ed) *Harrison Principios de Medicina Interna*, 13 ed. México: McGraw Hill 1994: 2281-305.
- 9 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; 340 925-9.
- 10 Haffner S, Stern MP, Hazuda HP, et al Increased Insulin Concentrations in Non Diabetic Offspring of Diabetic Patients. *N Eng J Med* 1988; 319: 1297-301.
- 11 American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Principles for People With Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 1999; 22: S42-S45.
- 12 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: 641-7.
- 13 Garg A, Grundy S, Unger R. Comparison of Effects of High and Low Carbohydrates Diets on Plasma Lipoproteins and Insulin Sensitivity in patients with mild NIDDM *Diabetes* 1992; 4 1275-85.
- 14 Dinneen S, Gerich J, Rizza R Carbohydrate Metabolism And Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1992, 327: 707-13.

- 15 Hanson N. Regulación hormonal de los carbohidratos En Anderson S, Cockayne S (ed) Química Clínica México Interamericana-Mc Graw Hill 1995 141-64
- 16 American Diabetes Association Diabetes Mellitus and Exercise. Diabetes Care 1999, 22 S49-S53
17. Dagogo-Jack S, Santiago JV. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Modes of Action of Therapeutic Interventions Arch Intern Med 1997, 157: 1802-17
- 18 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: 344-81
19. Lamer J. Insulina y drogas hipoglucemiantes orales; glucagón. En Goodman GA(ed) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México. Interamericana 1986. 1412-33
- 20 Hollander P. New Oral Agents for type II diabetes. Diabetes 1995, 98: 110-24.
- 21 Tamez H. Hipoglucemiantes orales Med Int Mex 1992;8:70-6.
- 22 Elkele RS The effects of oral hypoglycaemic drugs on serum lipids and lipoproteins in non-insulin- dependent diabetes (NIDDM) Diabetes Metab 1991, 17 197-200
- 23 Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection Drugs 1998, 55: 225-3637.
- 24 Kolterman OG, Gray RS, Shapiro G, et al The acute and chronic effect of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects. Diabetes 1984; 33: 346-54.
- 25 Hosker JP, Burnett MA, Davies EG, Harris EA, Turner RC Sulphonylurea therapy doubles B-cell response to glucose in type 2 diabetic patients. Diabetologia 1985;28: 809-14
- 26 Morgan H Control Hormonal de los Islótes Pancreáticos. En Askhar E (ed). Best and Taylor. Bases Fisiológicas de la Terapéutica, 10ed. México. Editorial Médica Panamericana 1982. 1053-66.
- 27 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. 701-5.
- 28 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. 541-9.
- 29 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: 297-303.

- 30 Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. 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: 928-35.
- 31 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: 1154-8.
- 32 Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 836-48.
- 33 Lefebvre PJ, Scheen AJ. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1992; 44: 29-38.
- 34 Marchetti P, Giannarelli R, di Carlo A, Navalesi R. Pharmacokinetic optimisation of oral hypoglycaemic therapy. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 308-17.
- 35 Purnell JQ, Hirsch IB. New oral therapies for type 2 diabetes. *Am Fam Physician* 1997; 56: 1835-42.
- 36 Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of Troglitazone in Insulin – Treated Patients With Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-6.
- 37 Lee M, Miles PDG, Khoursheed M, Gao KM, Moossa AR, Olefsky JM. Metabolic Effects of Troglitazone on Fructose-Induced Insulin Resistance in the Rat. *Diabetes* 1994; 43: 1435-9.
- 38 Feinglos MN, Bethel MA. Oral Agents Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: C61-C64.
- 39 Hoffmann CA, Colca JR. New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. *Diabetes Care* 1992; 15: 1075-8.
- 40 Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and Type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-9.
- 41 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: 290-6.
42. 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: 20-4.
- 43 Johnson J, Wolf S, Kabadi U. Efficacy of Insulin and Sulfonylurea Combination Therapy in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264. 3

- 44 Helve T, Yki-Jarvinen H, Taskinen M. One year response of evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes J Intern Med 1992; 231 253-60
- 45 Landstedt H, Adamson P, Amer P, et al Comparison of Bedtime NPH or Preprandial Regular Insulin Combined with Glibenclamide in Secondary Sulfonylurea Failure Diabetes Care 1995; 18: 1183-6
- 46 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: 307-14
- 47 Lillioja S, Mott DM, Zawadzki JK, Young AA, Abbott WGH, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C In vivo insulin action is a familial characteristic in non diabetic Pima indians Diabetes 1987; 36 1329-35
- 48 Gulli G, Haffner S, Ferranini E, De Fronzo RA. What is inherited in NIDDM. Diabetes 1990; 39: 116A
- 49 Werner J Genetic background of the metabolic syndrome En Hanefeld M, Leonhardt W (ed). The Metabolic Syndrome, Jena, Stuttgart;Ulm, Lübeck, G Fisher 1997.112-9.
- 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 3360-3.
51. Eiberm S, Hoffman M, Bragg K, Mayorga R. The genetics of NIDDM Diabetes Care 1994; 17: 1523-31.
52. Martin BC, Warram JH, Rosner B, Rich SS, Soledner JS, Krolewski AS Familial Clustering of Insulin Sensitivity. Diabetes 1992; 41: 850-4.
- 53 Gravey 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. 1528-36.
- 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: 543-69. 20.
55. Sasson S, Cerasi E. Substrate regulation of the glucose transport system in rat skeletal muscle. J Biol Chem 1986; 261: 16827-33.
- 56 Walshe K, Andrews WJ, Sheridan B, Woods R, Hadden DR. Three months energy restricted diet dose not induces peripheral insulin resistance in new diagnosed non insulin dependent diabetics. Horm Metab Res 1987; 19 197-200

- 57 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. *Diabetología* 1985; 28: 119-21
- 58 American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance *Diabetes Care* 1998, 21: 310-14
- 59 Hiss RG, Anderson RM, Hess GE, Stepien CJ, Davis WK Community diabetes care A 10-year perspective *Diabetes Care* 1994; 17 1124-34.
- 60 Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice *Diabetes Care* 1997, 20 7-11
- 61 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, 11 794-801
- 62 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. 629-37.
- 63 Pontiroli A, Calderara A, Maffi P, et al. 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 79-84
- 64 Kahn SE, Porte D Jr Islet dysfunction in non-insulin- dependent diabetes mellitus *Am J Med* 1998, 85 4-8.
- 65 Rudenski AS, Hadden TR, Atkinson AB, et al. 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 36-41.
- 66 Glasgow RE, Hampson SE, Strycker LA, Ruggiero L. Personal-Model Beliefs ad Social-Environmental Barriers Related to Diabetes Self-Management *Diabetes Care* 1997, 20: 556-61.
- 67 Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willet W Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to ases dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998, 40 133-40.
- 68 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 91-106
- 69 De Fronzo R, Tobin JD, Andres R Glucose clamp technique A Method for quantifying insulin secretion and resistance *Am J Physiol* 1979, 237 E214-23

- 70 Lorenzi M, Cagliero E, Toledo S. Glucose Toxicity for Human Endothelial Cells in Culture. *Diabetes* 1985; 34: 621-7
- 71 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: 353-63
- 72 Andrews J, et al. 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: 634-42
- 73 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: 185-192
- 74 Markkola H, Korvisto V, Yki-Jarvinen H. Mechanisms of Hyperglycemia Induced Insulin Resistance and Whole Body and Skeletal Muscle of Type I Diabetic Patients. *Diabetes* 1992, 41: 571-8075
- 75 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;6:1-6
- 76 Mandanno 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: E701-8.
- 77 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: 387-94
- 78 U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years therapy of the type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
- 79 Jedyndasty K, Kasperska-Czyzykowa T, Stepien K, Nowaczyk R. Short-term intensive insulin therapy as a method of overcoming secondary failure of sulfonylureas with type 2 diabetes (non-insulin-dependent). *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 1999, 99: 442-51.
- 80 Jap TS, Kwok CF, Won JG, Ho LT. Insulin treatment improved glucose-induced insulin release in elderly non-insulin-dependent diabetes mellitus, secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Chuang Hua I Hsueh Tsa Chih* 1991, 47: 320-4

- 81 Iikova H, Glaser B, Tunckale A, Bagnack 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: 1353-6.
- 82 González Villalpando C, Stem MP, Haffner S, Arredondo Pérez B, Martínez Díaz S, Isias Andrade S. The Insulin Resistance Syndrome in Mexico: Prevalence and Clinical Characteristics: A Population Based Study. *Arch Med Res* 1995, 26: S9-15
- 83 Sharp PS, Mohan B, Viteli F, Maneschi F, Kohner EM. Changes in insulin resistance with long-term insulin therapy. *Diabetes Care* 1987, 10. 56-61.
- 84 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: 505-10
- 85 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. 1572-8
- 86 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. 1314-20.

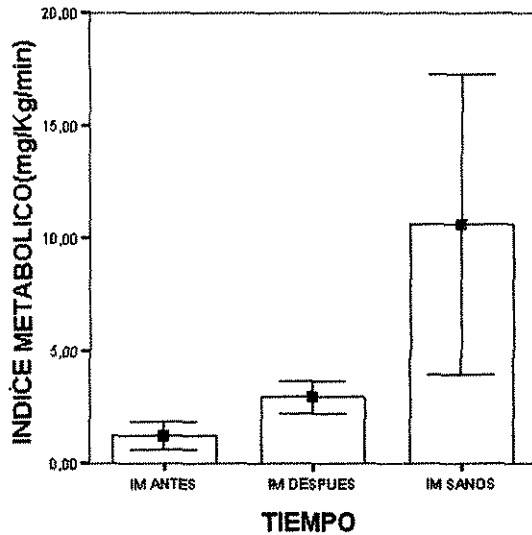
TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Paciente	Genero M/F	Edad (años)	Peso (kg)	Talia (m)	IMC (Kg/m ²)	Tiempo de evolución (años)	Neuropatía Periférica	HAS	Tratamiento
1	M	64	56	1.6	21	8	Si	No	Glibenclamida
2	F	70	68	1.6	26.9	13	Si	No	Glibenclamida
3	F	57	77	1.5	33.4	5	No	No	Glibenclamida
4	F	50	71	1.5	32.2	18	Si	Si	Glibenclamida
5	F	48	72	1.6	27.1	3	No	No	Glibenclamida
6	M	59	68	1.7	24	14	Si	No	Glibenclamida
7	M	37	92	1.7	31	5	Si	No	Glibenclamida
8	F	70	48	1.4	26	8	Si	Si	Glibenclamida + Metformin
9	F	48	76	1.7	27	5	No	No	Metformin
10	F	57	65	1.6	23	4	No	Si	Glibenclamida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 1

COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES METABÓLICOS DE LOS DIABÉTICOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA Y EL GRUPO DE SANOS.

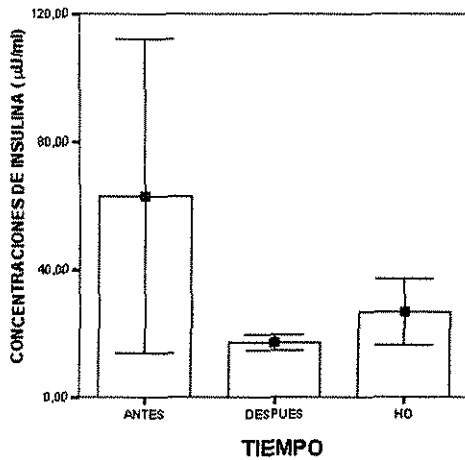


Las barras-error muestran IC 95 0 % para la media

Las barras muestran Medias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 2 -
COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE INSULINA EN DIABÉTICOS ANTES Y DESPUÉS
DEL TRATAMIENTO CON INSULINA Y UN MES DESPUÉS DEL RETORNO AL USO DE HO.



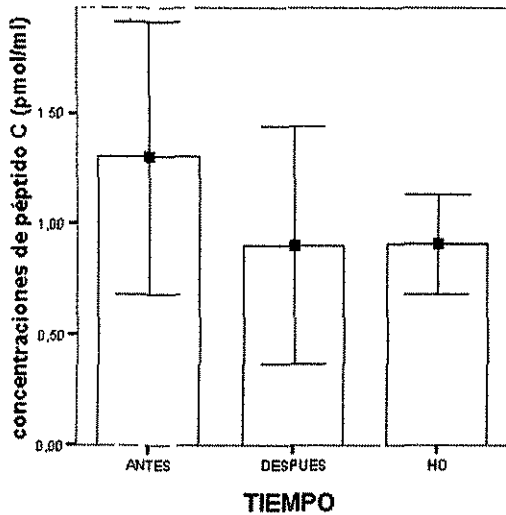
Las barras-error muestran IC 95.0% para la media

Las barras muestran Medias

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRÁFICA 3

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PÉPTIDO C EN DIABÉTICOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA Y UN MES DESPUÉS DEL RETORNO AL USO DE HO.



Las barras-error muestran IC 95 % para la media

Las barras muestran Medias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

**MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
SEDE CENTRO**

**MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DE LA "PINZA EUGLUCEMICA-
HIPERINSULEMICA"**

**DR. JOSÉ DE JESUS AGUILAR COTA
DR FRANCISCO RAFAEL ANAYA GÓMEZ
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 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) Isodine 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 ensayo de vidrio limpios (40 piezas)
 - k) M) palos de madera (100 piezas)
 - l) viales de propileno (2 piezas).
 - m) frascos de insulina rápida 100 ui/ml (2 frascos)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 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)
 - 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
- 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.
 - Se coloca el reactivo "atemperizado" a 34°C y "aereado".
 - Se observa que mangueras de bombeo y tubos de llenado y drenaje se encuentren bien conectados
 - Realizar 5 ciclos de drenaje con la tapa del aparato levantada
 - Calibrar la detección de oxígeno, pasando el switch a oxígeno y colocarlo en 450+/-10.
 - 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
 - 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 período, se desconecta de la línea principal de comente
- 12 Preparación de las infusiones
- 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 $100,000\text{mU}/330\text{ml} = X/1\text{ml/hr}$, 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 ml/hr, entonces si para tantos $\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$ era 1ml /hr, entonces para 120 $\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$ cuantos ml/hr serán (vgs. $100,000/330=X/12$, $303/60=5$, $5/1.78 =2.8$, 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 40mU/m²/min.
 - 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 cómputo de las tasas de infusión de las muestras tomadas a los 10 y 15 minutos, el valor de $SM_i - 2$ es de 4mg/kg/min, para las de 20 minutos y subsiguientes el $SM_i - 2$ es el que se calcule con el mismo programa, $FMI - 1$ (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 cómputo.

- 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 basales).
- 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:
 - Se centrifuga la muestra, en una microcentrífuga a 3000 rpm durante un minuto
 - Se toma con una pipeta, 10µl de suero y se vierte este material en la taza de reacción, una vez que esta encendida la lámpara de "muestra"
 - Una vez que se ha leído la determinación de glucosa se aprieta el botón de drenaje.
- 17 Iniciar 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. (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. (ejem, 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 120min, 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 100 minutos 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 1 minuto 0, 10 a 20 minutos, 20 a 40 minutos, 40-60 minutos, 60 a 80 minutos, 80 a 120 minutos, con la fórmula $SC = (G_2 - G_1) \times 0.095$ (que se encuentra en la base de datos)
- 21 Puede calcularse la depuración metabólica de la glucosa 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/m² de superficie corporal/min).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 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 colacion (leche, galletas, yoghurt, etc) y se retira la venoclisis 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 ML
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).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN