



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

CARACTERIZACION DE LA RESPUESTA EN LOS NIVELES DE GLICEMIA, INSULINEMIA Y TRIGLICERIDEMIA DURANTE LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN LOS HERMANOS Y PADRES DE UN GRUPO DE DIABETICOS JUVENILES.

TESIS DE POST-GRADO

Dr. Luis Sánchez Mejía Cámara

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL

I. M. S. S.

1976-1979



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.

Vo Bo

E

H

F. M. S. S. C. S. S. C.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
ENE 25 1979
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

AL DR. ENRIQUE PEREZ PASTEN.

Con grán estimación por
su calidad humana para con
los niños y Médicos residentes
que hemos trabajado con
él.

A LA DRA. CONSUELO BARRON U.

Con afecto por su amistad,
ayuda, dedicación y empeño en
la elaboración de ésta tesis.

AL C. A. D. J. (1976-1978).

INDICE.

I.- INTRODUCCION	1
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
III.-HIPOTESIS DEL TRABAJO	6
IV.- OBJETIVOS DEL TRABAJO	7
V.- PROGRAMA DE TRABAJO	8
VI.- RESULTADOS	11
VII.-DISCUSION	15
VIII.- RESUMEN Y CONCLUSIONES	21
IX.- BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUCCION.

Se acepta que la diabetes mellitus es un padecimiento familiar y que la potencialidad o predisposición para desarrollarla está condicionada en parte por factores de índole genético. Esta consideración deriva de la mayor frecuencia de diabetes mellitus entre los familiares de diabéticos conocidos y entre los gemelos idénticos de un diabético (1). La historia natural de la diabetes mellitus comprende 4 estadios en función de la presencia o ausencia de anomalía en el metabolismo de los carbohidratos. El estado más avanzado se caracteriza por hiperglicemia en ayuno y la presencia de las manifestaciones clínicas a saber: La diabetes de tipo juvenil o inestable y la diabetes de tipo adulto o estable (2). El estadio más temprano se denomina prediabetes y comprende el período que va desde la concepción hasta la primera anomalía reconocible en la tolerancia a los carbohidratos. No existen pruebas diagnósticas para la detección de prediabetes cuando se considera a un individuo en particular, sin embargo en las personas con elevada predisposición como es el caso de los hijos de 2 padres diabéticos, y los gemelos idénticos de individuos diabéticos, se pueden identificar cambios hormonales, bioquímicos y en la morfología vascular (3,4). La diabetes latente y la diabetes química son los otros dos estadios que preceden a la diabetes manifiesta y su diagnóstico se fundamenta en la demostración de anomalía en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (CTGO); en el primer caso reforzada con cortisona y en ocasiones además por el antecedente de intolerancia a carbohidratos durante situaciones de tensión (2). La diabetes química se inicia con la primera anomalía detectable en la tolerancia a los carbohidratos y su definición comprende la coexistencia de glicemia en ayuno normal con anomalía en la CTGO (5). La progresión de un estadio a otro puede nunca presentarse u ocurrir lentamente a través de los años o bien iniciarse de manera rápida y explosiva. (6)

Un grupo particularmente susceptible o de alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus es el de los fami

liares de diabéticos conocidos, como lo señalan múltiples reportes. Rosebloom y Cols (7) refieren anormalidad en la CTGO en la tercera parte de los hermanos de un grupo de diabéticos juveniles. White y Graham (8) señalan que los antecedentes familiares de diabetes en diabéticos juveniles en el momento del diagnostico inicial son del 20% en los familiares de primer grado, proporción que aumenta al 60% después de los 20 años de evolución. En un grupo de 1072 pacientes atendidos en la Clínica Joslin de Boston Mass. (9), con diabetes mellitus diagnosticada durante la infancia se identificó diabetes mellitus en el 14% de los padres.

La aplicación del radioinmunoensayo en los últimos años ha permitido evaluar los niveles de insulina en las diversas formas de diabetes. En individuos normales, la administración oral de glucosa da lugar a un incremento rápido en la concentración de insulina plasmática, que alcanza sus valores máximos entre los 30 y 60 minutos, con descenso progresivo a niveles basales entre la tercera y cuarta hora después de la carga de glucosa (10). En el diabético juvenil los niveles de insulina son bajos o ausentes, con pobre o nula respuesta a la estimulación con glucosa (10,11). En el diabético tipo adulto en cambio la respuesta de insulina es aún motivo de controversia. Se refiere una respuesta excesiva de insulina plasmática, con retraso en alcanzar los niveles basales (10,12,13). Esta respuesta anormalmente elevada y sostenida de la insulina generalmente se acompaña de niveles elevados de glucosa plasmática, lo que sugiere una disminución en la efectividad de la insulina, con disminución de la habilidad tisular para responder a sus efectos, o bien a la presencia de factores antagónicos a ésta hormona (14). En algunos reportes se refiere una respuesta de insulina plasmática después de estímulo con glucosa oral retrasada y/o disminuida (15). Yallow y Berson (16) sugieren que los pacientes con diabetes de tipo adulto pueden dividirse en dos categorías: unos con respuesta hipernormal y otros con respuesta subnormal de insulina al estímulo de glucosa.

En individuos con historia familiar de diabetes la respuesta de los niveles de insulina a la ingestión de glucosa son variables, identificandose en algunos casos concentraciones elevadas (17) o bien respuestas normales (18). La mayoría de los autores concuerdan con el concepto de que los diabeticos quimicos muestran hiperinsulinemia con respuesta inicial retrasada al estimulo de una carga de glucosa (19). Esta misma respuesta se describe en niños con diabetes quimica (17,20,21), en prediabeticos (22) y en individuos con intolerancia moderada a los carbohidratos (23).

La anormalidad en la prueba de tolerancia oral a la glucosa se asocia comunmente a hipertrigliceridemia. Kane y Cols (24) refieren intolerancia a los carbohidratos en pacientes con hipertrigliceridemia idiopática. También se describe intolerancia a los carbohidratos en individuos con hiperlipoproteinemia, cuya prevalencia se ha estimado en 40% para el tipo III, del 50% para el tipo IV y de 80% para el tipo V (25). Por otra parte se refiere hiperinsulinemia en pacientes hipertrigliceridemicos no diabeticos ni obesos (26).

La hipertrigliceridemia ocurre frecuentemente en pacientes diabéticos no tratados, en muchas ocasiones parece ser una consecuencia fisiopatológica de la deficiencia funcional de insulina (27). El grado de inducción de hipertrigliceridemia por la ingesta de carbohidratos se ha correlacionado con intolerancia a la glucosa (28). Reaven y Cols (29) señalan que en muchos individuos el grado por el cual una dieta rica en carbohidratos estimula la síntesis de triglicéridos, depende directamente de la respuesta en la secreción de insulina, es decir que se requiere de la presencia de hiperglicemia e hiperinsulinemia para la inducción de hipertrigliceridemia. Otros investigadores como Davidson y Albrink (26) refieren hiperinsulinemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa en un grupo de pacientes no obesos con hipertrigliceridemia, quienes tenían una respuesta normal en la curva de tolerancia oral a la glucosa.

La evidencia acumulada sugiere que la hipertriglicéridemia guarda relación con intolerancia a los carbohidratos, hiperinsulinemia y obesidad; condiciones presentes de manera aislada o en conjunto en individuos con diversos tipos de diabetes mellitus. La mayor frecuencia de hipertriglicéridemia en diabéticos que en no diabéticos ha dado lugar a considerar a las anormalidades del metabolismo lipídico como factores determinantes en la patogénesis de las complicaciones vasculares que éstos presentan y que en última instancia son la principal causa de mortalidad en el individuo diabético (30,31). La investigación de la prevalencia de hipertriglicéridemia en diabetes mellitus indica que la diabetes y las formas genéticas de hipertriglicéridemia se heredan como trastornos separados (32), cuya identificación clínica se origina en aquellos casos en los que la terapéutica con insulina o hipoglucemiantes orales no restaura la concentración de los triglicéridos plasmáticos a valores normales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los familiares de pacientes con diabetes mellitus constituyen un grupo de individuos con alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus, por lo cual se recomienda practicarles periódicamente valoración de tolerancia a los carbohidratos por medio de CTGO, con lo cual es posible identificar diabetes en estadio químico y algunas formas leves o moderadas de diabetes estable. La identificación temprana de diabetes mellitus proporciona la oportunidad de instituir una terapéutica hipoglucemiante y/o dietética, que potencialmente puede evitar la progresión del padecimiento a estadios más avanzados e indirectamente retrasar o evitar la aparición de las complicaciones vasculares, que comúnmente se presentan en éste padecimiento y que son la causa principal de la mortalidad en la población diabética. En la patogenia de la enfermedad vascular del diabetico se ha implicado a la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (33); alteraciones del metabolismo lípido que tienen una elevada prevalencia en éstos pacientes. En individuos con diabetes mellitus la presencia de hipertrigliceridemia se relaciona especialmente con la deficiencia funcional de insulina, como parece demostrarlo la normalización de éstos lípidos con la terapia insulínica o hipoglucemiante oral (34). Otros factores relacionados con la génesis de la hipertrigliceridemia son la hiperinsulinemia, la intolerancia a los carbohidratos, la obesidad y los factores de índole genética o familiar, condiciones presentes de manera aislada o en conjunto en individuos con predisposición genética para desarrollar diabetes mellitus. De éste último grupo no existe información cuando menos en nuestro medio, de la prevalencia de alteraciones en el metabolismo lípido (triglicéridos y colesterol) y de su relación con las respuestas de glicemia e insulinemia al estímulo de glucosa oral durante la valoración de tolerancia a los carbohidratos.

HIPOTESIS DEL TRABAJO.

1. La prevalencia de hiperlipidemia (hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia) es mayor en los individuos con alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus que en la población general.

2. La hipertrigliceridemia en los familiares de primer grado de los diabéticos juveniles se relaciona directamente con las concentraciones plasmáticas de glicemia y/o insulinemia.

3. La prueba de tolerancia oral a la glucosa en los padres y hermanos de los pacientes con diabetes mellitus juvenil permitirá la identificación de individuos con diabetes química y con formas leves de diabetes estable, en un porcentaje mayor al de la población general.

4. La hiperinsulinemia característica del diabético químico y del diabético tipo adulto en respuesta al estímulo de glucosa oral, también puede estar presente en individuos no diabéticos con elevada predisposición familiar para desarrollar diabetes.

OBJETIVOS DEL TRABAJO.

I.- INMEDIATOS. En un grupo de individuos con alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus:

- a) Identificar (prevalencia) a los individuos con diabetes asintomática (química o estable).
- b) Caracterizar la respuesta secretoria de insulina al estímulo de glucosa.
- c) Establecer la prevalencia de hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia.
- d) Analizar los cambios y relaciones de glicemia, insulinemia y concentración plasmática de triglicéridos al estímulo de una carga oral de glucosa.

II.- MEDIATOS.

- a) Referir a los pacientes con diabetes y/o hiperlipidemia al Servicio Médico correspondiente para su atención oportuna.
- b) Fundamentar la indicación de regímenes dietéticos y de terapia hipolipemiante en individuos con riesgo elevado para desarrollar enfermedad vascular coronaria.

PROGRAMA DE TRABAJO.

I.- MATERIAL.

Se estudió un total de 90 pacientes, familiares en primer grado de niños con diabetes mellitus juvenil que eran controlados en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría del C.M.N. del IMSS. La distribución por edad y sexo de la población estudiada se resume en la tabla 1. El grupo de adultos estuvo integrado por 19 padres, 20 madres, 2 hermanas y un hermano, con rango de edad entre los 20 y 56 años. Los menores de 20 años fueron 20 varones y 16 mujeres. El menor de éste grupo tenía 3 años de edad.

Los pacientes fueron seleccionados bajo el siguiente criterio:

- a) Hermanos de diabéticos juveniles, no identificados previamente como diabéticos, sin manifestaciones clínicas de diabetes, sin problemas infecciosos agudos o crónicos y sin medicación glucocorticoide o estrogénica que pudieran alterar la prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- b) Padres y madres de diabéticos juveniles no identificados previamente como diabéticos, sin manifestaciones clínicas de diabetes, sin procesos infecciosos agudos o crónicos, que no recibían medicación glucocorticoide, hipocolesterolemiante ni estrogénica. El grupo de madres que recibía terapia anticonceptiva, la suspendió un mes antes de la prueba.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Los pacientes estudiados recibieron una dieta de preparación durante los 3 días previos al estudio, consistente en una ingesta mínima de 300 g de carbohidratos al día (se le proporcionó una dieta escrita a cada familia). Fueron citados a la sala de Endocrinología del Hospital de Pediatría del C.M.N. a las 7.30 a.m. después de un reposo

N I Ñ O S .

EDAD	HOMBRES	MUJERES.
3 a 5 años	3	1
6 a 8 años	5	6
9 a 12 años	5	3
13 a 15 años	10	3
16 a 20 años	6	3
Total	29	16
Edad promedio.	11.55 [±] 4.4 años	10.35 [±] 4.09 años.

A D U L T O S .

EDAD	PADRES.	MADRES.	HERMANOS.	HERMANAS.
21-30 años	2	2	1	2
31-40 años	10	11		
41-50 años	5	6		
51-60 años	2	1		
Total	19	20	1	2
Edad promedio.	HOMBRES 37.15 [±] 11.24 años		MUJERES 37.27 [±] 7.97	

TABLA I. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LA POBLACION ESTUDIADA.

nocturno de 8 horas mínimo y de ayuno nocturno de 9 a 10 horas. Se hizo registro de peso, talla, edad, sexo y nombre, y se les aplicó cateter venoso antecubital para toma de muestras sanguíneas no heparinizadas (5 ml) a los tiempos de 0', 60', 120', y 180' (según criterio de la U.S.P.H) para la CTGO (15). Posterior a la toma de muestra basal se les administró glucosa oral en solución a razón de 1.75 g por Kg de peso sin pasar de 100 g en los pacientes menores de 15 años (36) y en los adultos una dosis total de 100 g independientemente de su peso (36). Con anterioridad se elaboró anamnesis sobre antecedentes familiares de diabetes y de enfermedad vascular.

DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

1. En cada muestra de sangre se determinó por duplicado: a) Glicemia por el método de Ortotoluidina (37).

b) Insulina total mediante la técnica descrita por Morgan y Cols (38).

c) Triglicéridos y colesterol mediante técnicas enzimáticas y colorimétricas utilizando los juegos de reactivos comerciales Boehringer (Alemania Federal) (39).

2. La interpretación de los resultados de glicemia (CTGO) se efectuó mediante el criterio establecido por el Departamento de Salud de los E.U. (USPH) (35).

ANÁLISIS DE LOS DATOS. (40)

Los datos disponibles para análisis incluyeron lo siguiente:

1. Peso y estatura de pie, de los cuales se derivó el índice ponderal, el que es definido como 100 veces la relación del peso con el cuadrado de la talla y se utiliza como una medida de obesidad ya que proporciona una dimensión de la masa corporal independiente de la talla. Se obtiene con la fórmula

talla $\div \sqrt[3]{\text{del peso (41)}}$.

2. Niveles de glucosa sanguínea en mg/100 ml medidos en ayuno y a intervalos de una hora por 3 horas, después de una carga de 100 g de glucosa oral para los adultos y de 1.75 g x Kg de peso para los niños.

3. Niveles plasmáticos de insulina en $\mu\text{U/ml}$ para los mismos 4 puntos.

4. Área de glucosa sérica y área de insulina sérica; éstos índices fueron derivados de 2 y 3 de la siguiente manera:

a) Área = $a + 2b + 2c + d$. b) Área incrementada = $(b+c+d)-3a$ donde a es el valor de ayuno, b, c y d son los valores subsiguientes durante la prueba.

5. Niveles plasmáticos de triglicéridos (en mg/100 ml) de ayuno y valor promedio durante la prueba.

6. Valores plasmáticos de colesterol total (mg/100 ml) de ayuno y valor promedio durante la prueba.

Los datos se relacionaron mediante regresión lineal de cuadrados mínimos y coeficiente de correlación (r de Pearson). Los análisis se presentaron separadamente para cada sexo y para menores y mayores de 20 años. Las diferencias se analizaron con t de Students para muestras no dependientes.

RESULTADOS.

I. PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN LA POBLACION ESTUDIADA.

En el grupo de adultos varones solamente uno de ellos, de 37 años de edad mostró anomalía a la primera, segunda y tercera horas en la concentración de glicemia después de la carga de glucosa, con un valor de ayuno normal. Este individuo además es obeso con 19% de sobrepeso (tabla 2). En el grupo de los adultos femeninos también se encontró un solo caso con anomalía en las concentraciones de glicemia, excepto en la de la primera hora. Esta paciente de 32 años también era obesa con 30% de sobrepeso. Hay que hacer notar que en 10 de los adultos (4 varones y 6 mujeres) la respuesta no fue enteramente normal, especialmente después de la carga de glucosa oral cuya puntuación según el criterio de interpretación solo permite catalogarlos como sospechosos de diabetes. De éste grupo 6 son obesos. En las graficas 1 y 2 se muestran los valores de glicemia durante la CTGO en el grupo de adultos masculinos y femeninos respectivamente.

En ninguno de los 45 individuos menores de 20 años de edad (hermanos de diabéticos juveniles) se identificó anomalía en la curva de tolerancia oral a la glucosa.

II. RESPUESTA EN LA INSULINEMIA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN LOS PADRES Y HERMANOS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS JUVENIL.

Los valores promedio de insulina \pm error estandar encontrados en el grupo de adultos fue como sigue:

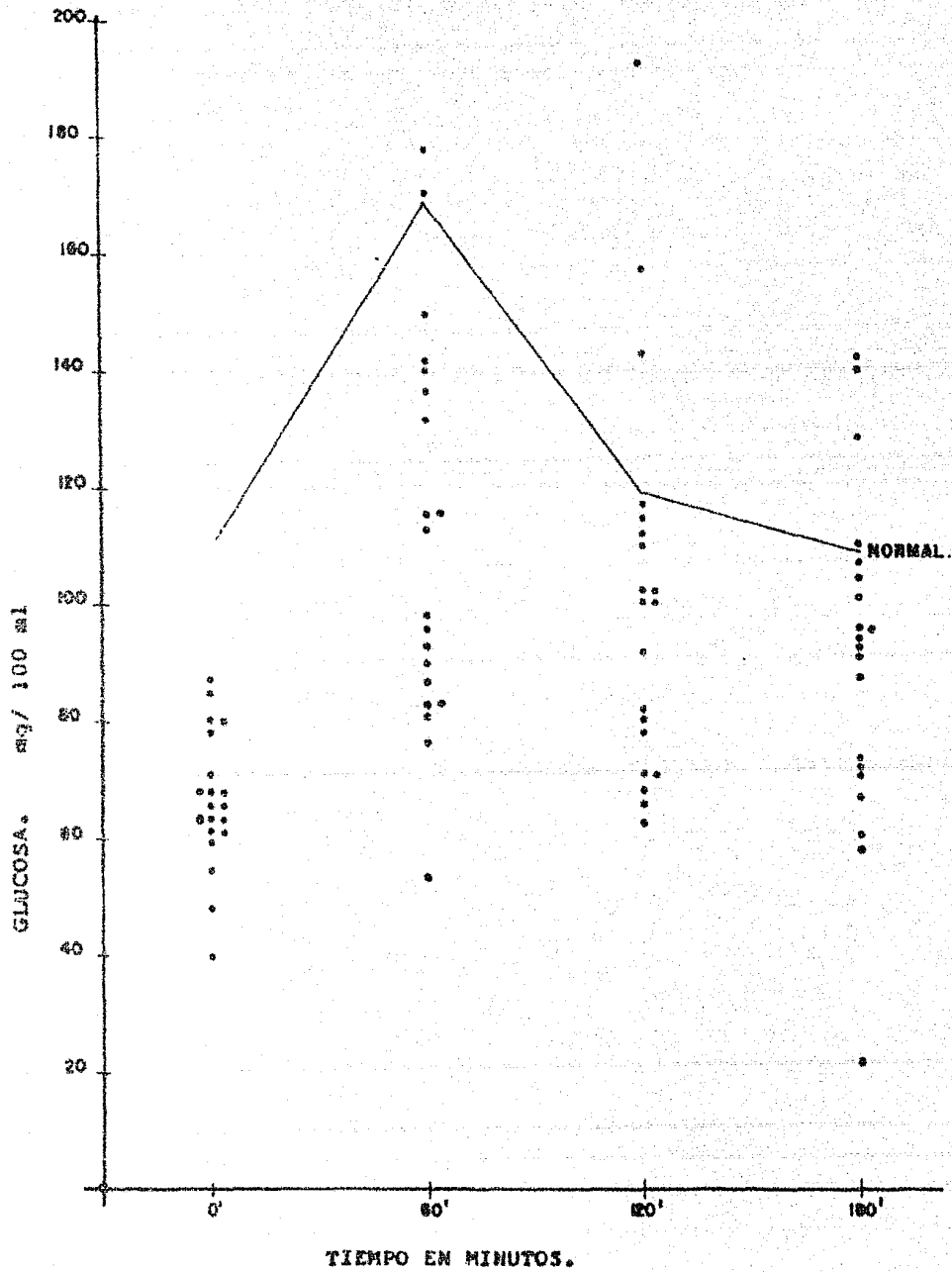
	Ayuno	60'	120'	180'
Varones	27.5 \pm 2.8	160.5 \pm 12.3	89.8 \pm 16.	95.7 \pm 18.3
Mujeres	23.0 \pm 2.4	114.6 \pm 20.1	110.3 \pm 17.	102.9 \pm 19.3

Se consideró como una respuesta normal niveles de insulina no mayores de 18 μ U en el ayuno, 120 μ U a los 60 minu-

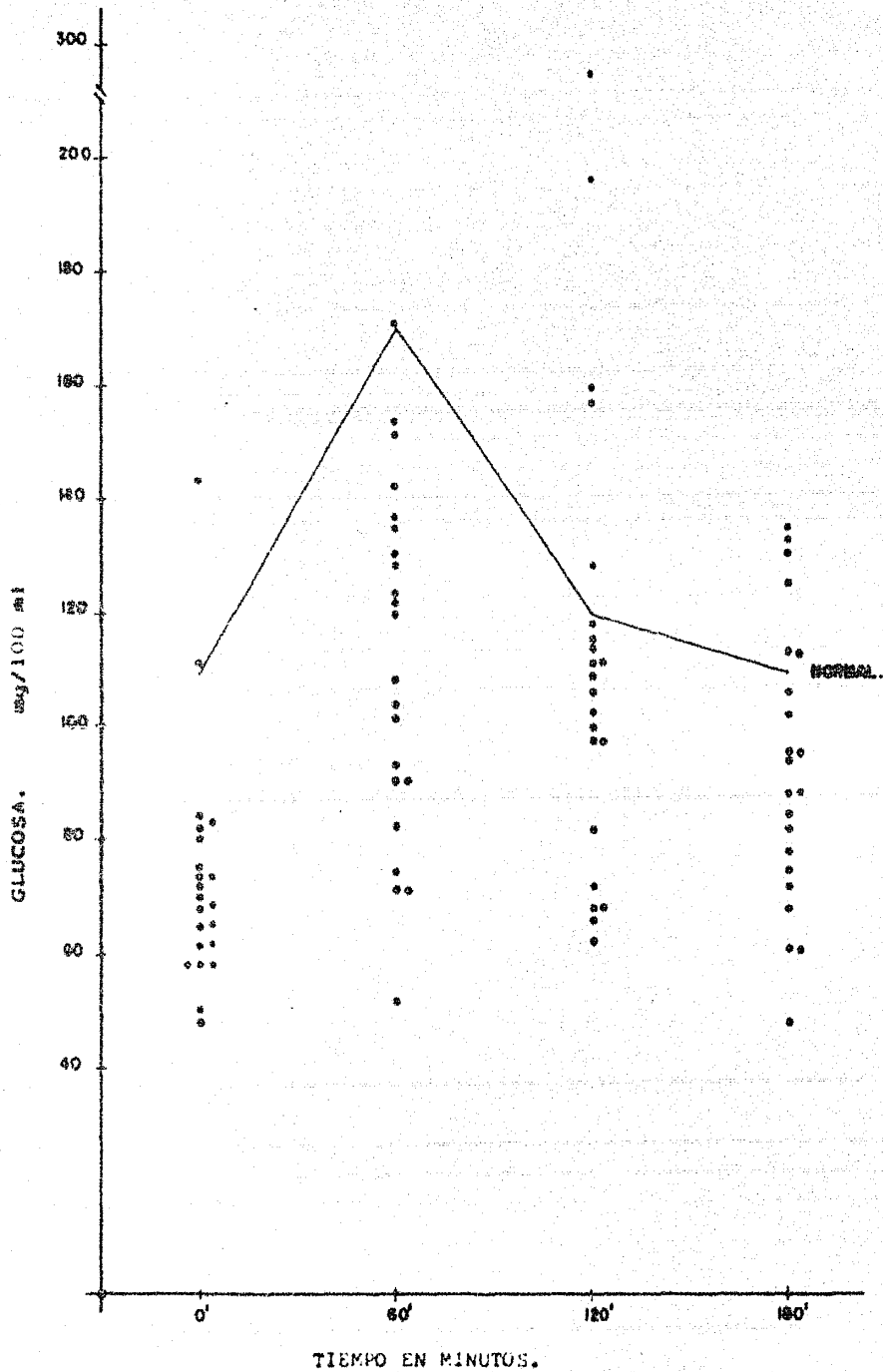
EDAD	SEXO	TALLA	PESO	CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA. (Glicemia mg/ dl).				PUNTOS
				0'	60'	120'	180'	
37	M	169.	75.5 (19%)	78.5	179.2	194.7	142.4	2
32	F	160.	69.3 (30%)	144	94.7	197.4	135.4	2 1/2
38	M	173.	72.7 (7%)	68.5	143.9	144.9	144.9	1 1/2
37	F	153.	60. (25%)	69.6	77.2	325.0	114.4	1 1/2
41	F	151.	67.1 (42%)	82.2	154.3	129.3	114.7	1 1/2
50	F	147.	50.4 (normal)+	58.6	104.9	161.4	126.0	1 1/2
23	M	185.	73.5 (normal)	59.4	55.0	115.7	130.5	1
23	F	162.	56 (normal)+	76	135.2	112.3	134.4	1
31	F	158.	55 (normal)-	72.8	102.9	119.5	131.4	1
41	M	178.	88.7 (25%)	80.8	171.8	158.3	97.6	1
40	F	171.	82.9 (38%)	112.1	123.7	99.7	96.0	1
25	M	160.	71.7 (36%)	65.4	132.4	102.5	111.7	1

(+ peso maximo normal).

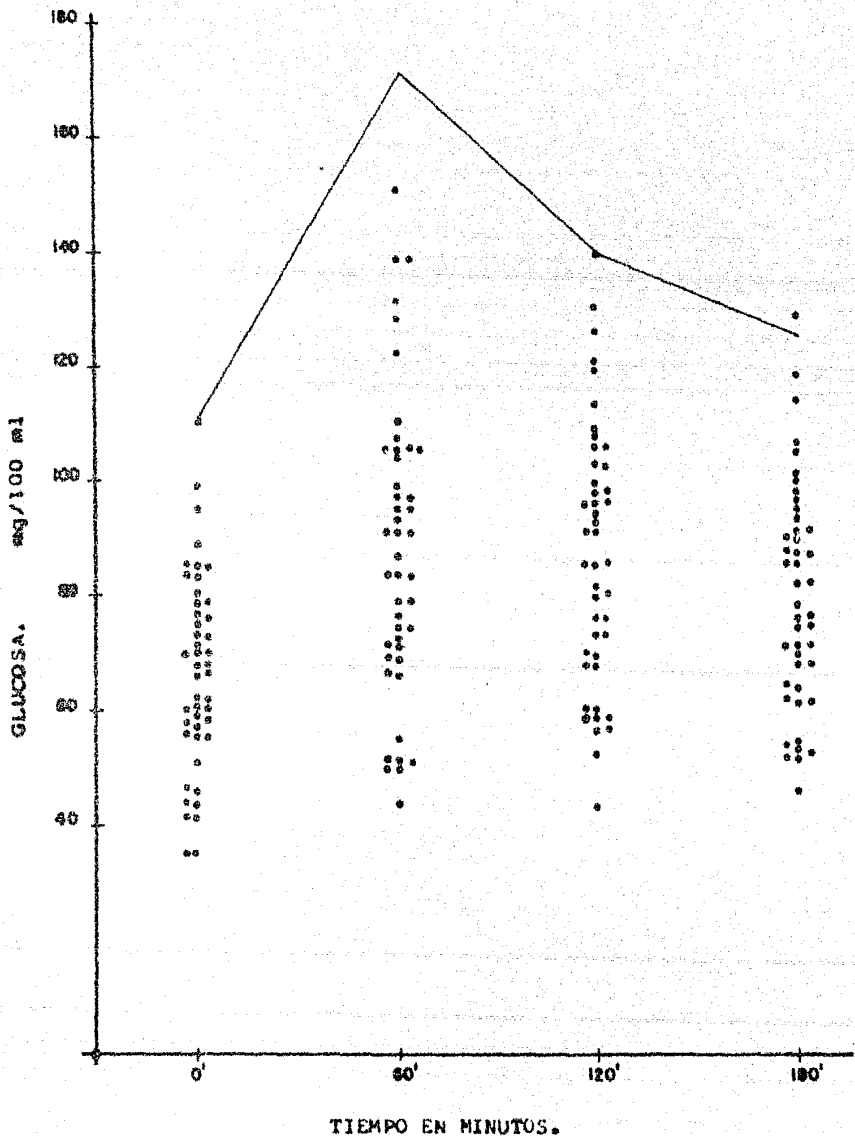
TABLA 2. RESPUESTA A LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN LA POBLACION ESTUDIADA.



GRAFICA I. NIVELES DE GLICEMIA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN 20 PADRES DE DIABETICOS JUVENILES.



GRAFICA 7. NIVELES DE GLICEMIA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN 22 MADRES DE DIABETICOS JUVENILES.



GRAFICA 3. NIVELES DE GLICEMIA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN 45 HERMANOS DE DIABETICOS JUVENILES.

tos, 80 μ U a los 120 minutos y 40 μ U/ml a los 180 minutos (42). De acuerdo con ésto se observó que tanto los hombres como las mujeres tenían niveles superiores a los normales en el ayuno y una respuesta hiperinsulinémica durante la segunda y tercera hora del estudio, mas importante en el sexo femenino (grafica 4) aunque éstas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre ellos. Como grupo, los adultos (varones y mujeres) pueden considerarse hiperinsulinémicos en relación al patrón de referencia (grafica 4).

Analizados individualmente en función del area de insulina (tabla 3) se encontró que 8 de los padres (40%) presentan una respuesta hiperinsulinémica (grafica 6). En el grupo de las madres, 12 de ellas (54.5%) tuvieron también una respuesta anormalmente alta. El grupo de edad mas afectado fue el de 31 a 40 años. En el grupo total de hiperinsulinémicos (20 casos) se observó una elevada incidencia de obesidad (65%).

Los valores promedio \pm error estandar que se encontraron en el grupo de niños fueron:

	Ayuno	60'	120'	180'
Hombres	31.6 \pm 0.2	74.0 \pm 8.6	79.8 \pm 11.3	73.1 \pm 11.2
Mujeres	22.4 \pm 3.5	53.3 \pm 9.3	61.5 \pm 13.8	50.7 \pm 8.4

De acuerdo al criterio de normalidad (43) que es: respuesta maxima de insulina en el ayuno de 42 μ U, a los 60 minutos 105 μ U, a los 120 minutos 89 μ U y a los 180 minutos de 80 μ U/ml. La respuesta promedio de los 45 individuos estudiados cayó dentro de los límites normales y aunque la respuesta de los varones fue persistentemente mayor que la de las mujeres, ésta diferencia no fue estadísticamente significativa (grafica 5). Analizados individualmente se observa que en 14 individuos de éste grupo (11 hombres y 3 mujeres) tienen dos respuestas anormalmente altas cuando menos en 2 momentos de la prueba. Es de hacer notar que solamente 3 de los varones cursan con sobrepeso (grafica 8).

III. RESPUESTA EN LA TRIGLICERIDEMIA Y COLESTEROLEMIA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN LOS PADRES Y HERMANOS DE DIABÉTICOS

TABLA 3. GRUPO DE ADULTOS CON HIPERINSULINEMIA EN LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA.

P E S O N O R M A L .

EDAD	SEXO	TRIGLICERIDOS	C.T.G.O.	AREA DE INSULINA (*)
23 a	M	normal	1	528.
27	F	normal	normal	706.
30	F	normal	plana	482.
23	F	normal	1	549.5
22	F	normal	normal	625.5
34	M	normal	normal	502.0
38	M	muy elevados	1 1/2	1083.0

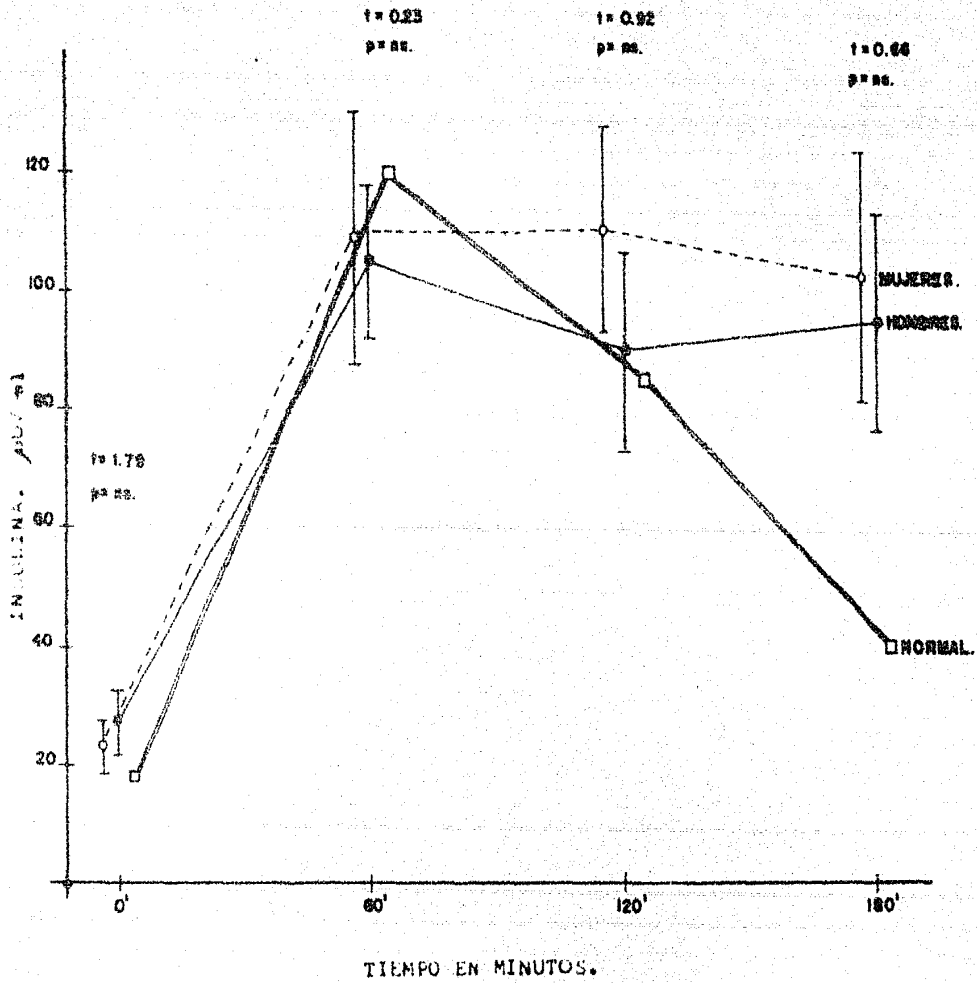
S O B R E P E S O .

23 a	M	14%	Normal	plana	753.3
37	F	25%	muy elevados	1 1/2	709.
32	F	27%	normal	diabético	926.
37	F	15%	elevados	plana	990.
37	M	19%	ayuno ()	diabético	978.
35	F	20%	elevados	normal	612.
39	F	6 %	elevados	normal	1058
42	M	23%	elevados	hipoglicemia (**)	686.5
42	M	31%	muy elevados	plana	1171.
44	F	19%	normal	normal	1636.
43	F	27%	normal	normal	559.5
41	F	41%	normal	1 1/2	954.5
51	M	16%	normal	normal.	667.5

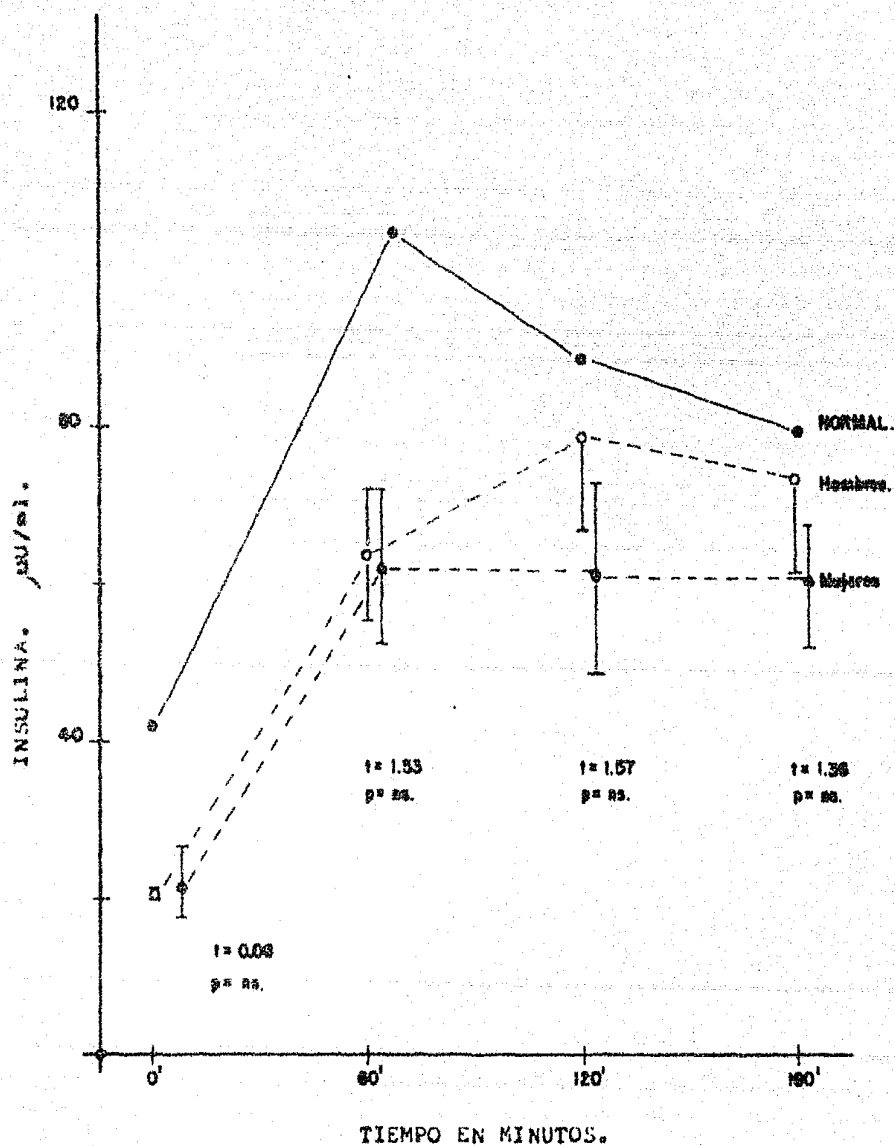
(*) Area de insulina máxima normal= 458.

(**) Hipoglicemia tardía.

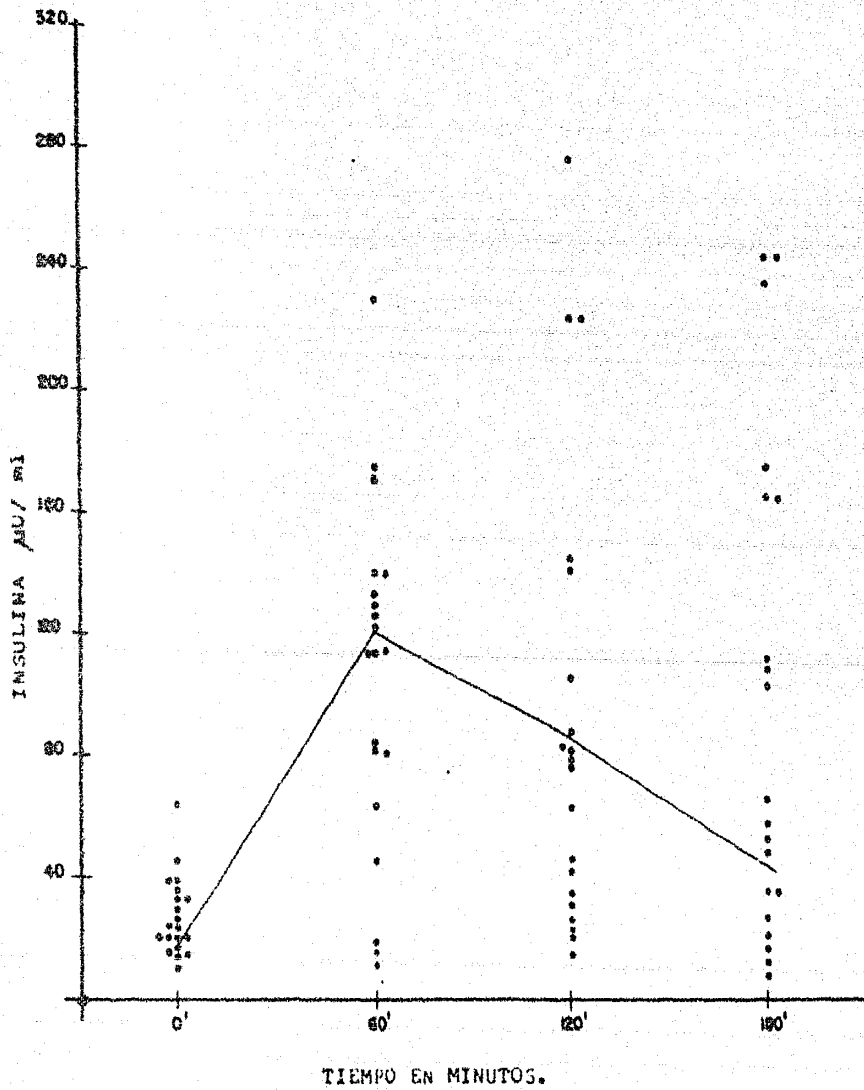
ADULTOS.



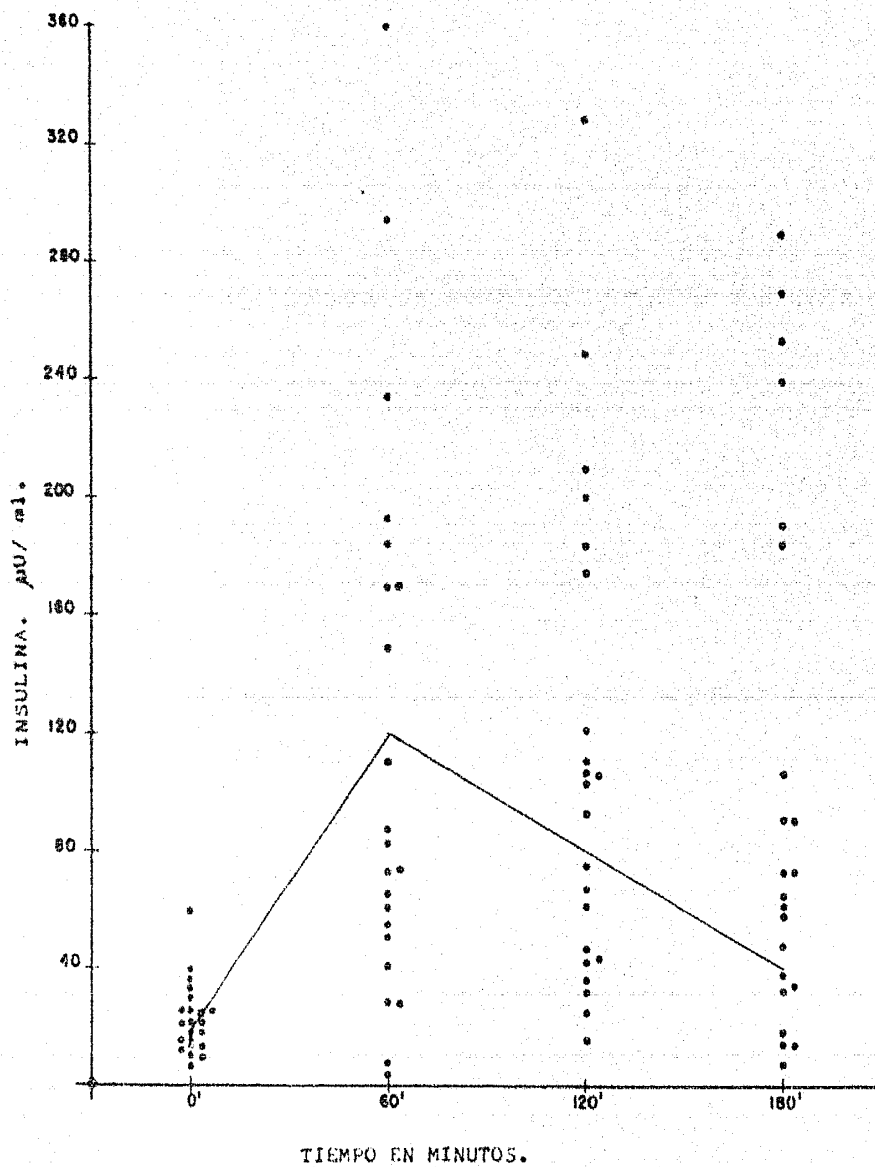
Gráfica 4. PROMEDIO \pm ERROR ESTANDAR DE LOS NIVELES SANGUINEOS DE INSULINA EN LOS ADULTOS DE UNO Y OTRO SEXO.



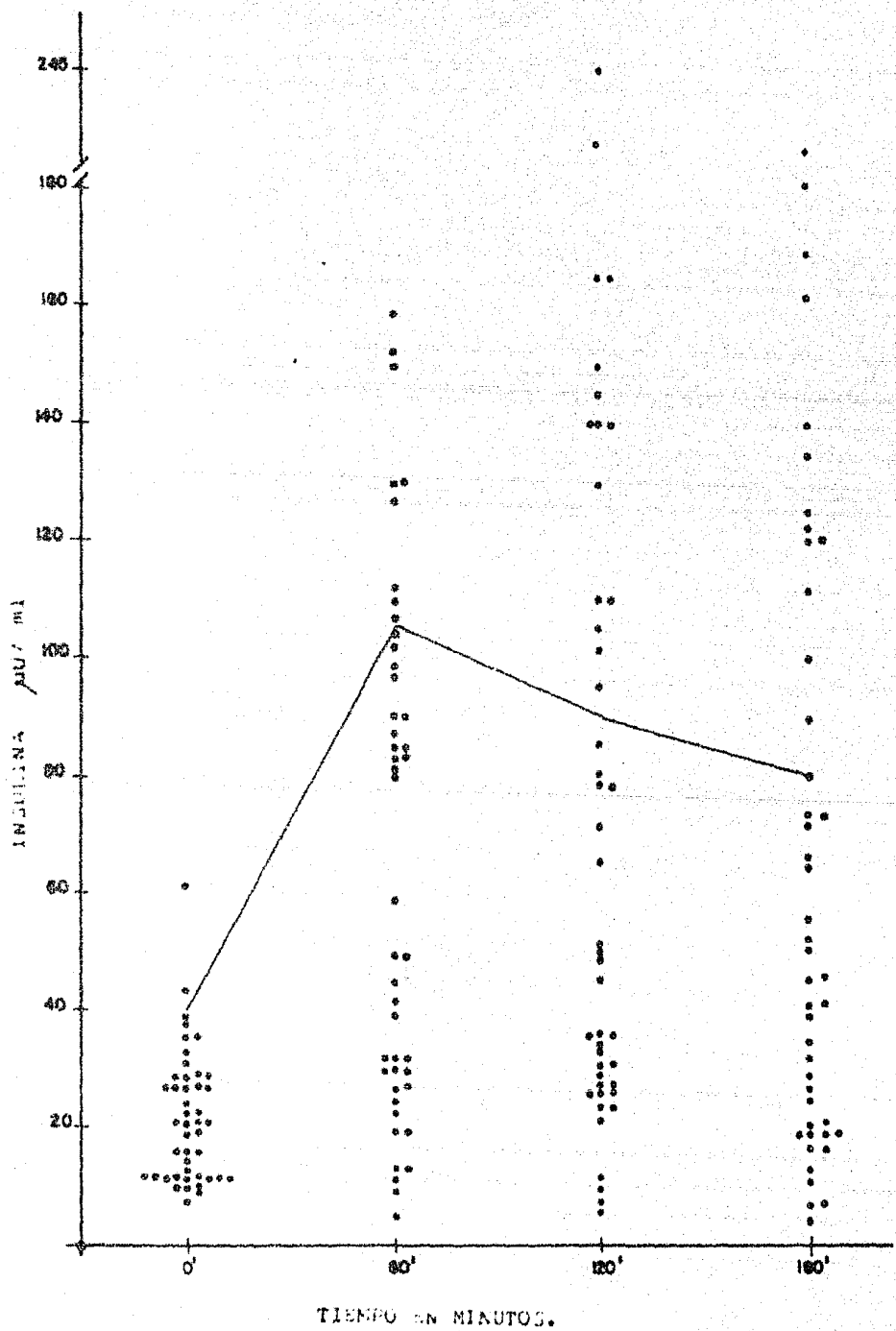
GRAFICA 5. RESPUESTA DE INSULINA DESPUES DE LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN 45 HERMANOS MENORES DE 20 AÑOS (PROMEDIO \pm ERROR ESTANDAR).



GRAFICA 6. NIVELES DE INSULINA DURANTE LA CURVA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN 20 PADRES DE DIABETICOS JUVENILES.



GRAFICA 7. NIVELES DE INSULINA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN 22 MADRES DE DIABETICOS JUVENILES.



GRAFICA 8. NIVELES DE INSULINA DURANTE LA CURVA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN 47 HERMANOS DE DIABETICOS JUVENILES.

JUVENILES.

Se consideraron como valores normales para triglicéridos en ayunas los encontrados en el rango de 10 a 140 mg/dl (44) y para colesterol un nivel máximo en plasma de 260 mg/dl (44).

Se observa que en 8 de los padres (gráfica 9) el nivel de triglicéridos en ayuno fue anormalmente alto, lo que da una prevalencia de hipertriglicéridemia para el grupo de varones adultos del 40%. En 5 de éstos individuos la elevación anormal de triglicéridos persistió en diferentes momentos de la CTGO. En el grupo de las mujeres adultas se encontró hipertriglicéridemia de ayuno en 5 de ellas lo cual corresponde al 22.7% de la población femenina. En 4 de ellas los niveles de hipertriglicéridemia también se mantuvieron elevados en los momentos posteriores de la prueba. Considerando ambos grupos se observa que la hipertriglicéridemia es más común entre los 31 y los 40 años de edad y que la prevalencia de ésta anomalía de los triglicéridos es de 31.0%.

Hay que hacer notar que todos los individuos hipertriglicéridémicos con excepción de dos eran obesos. Además de los 13 pacientes de éste grupo 9 (69.2%) son hiperinsulinémicos y en uno de ellos la CTGO fue anormal (tabla 4).

En el grupo de niños solo hubo un paciente varón de 13 años con niveles de triglicéridos anormalmente altos en ayuno y en uno de los momentos posteriores a la carga de glucosa, el cual tenía además respuesta hiperinsulinémica a pesar de encontrarse en peso ideal para la talla (gráfica 11).

No se encontraron niveles anormales de colesterol en ninguno de los pacientes estudiados (gráfica 12).

IV. CORRELACIONES DE LA GLICEMIA, TRIGLICERIDEMIA, INSULINEMIA Y COLESTEROLEMIA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN LOS PADRES Y HERMANOS DE DIABÉTICOS JUVENILES.

Se efectuaron coeficientes de correlación relacionando:

- a) Área de glucosa con área de insulina; b) Área incremen-

HIPERTRIGLICERIDEMIA CON HIPERINSULINEMIA

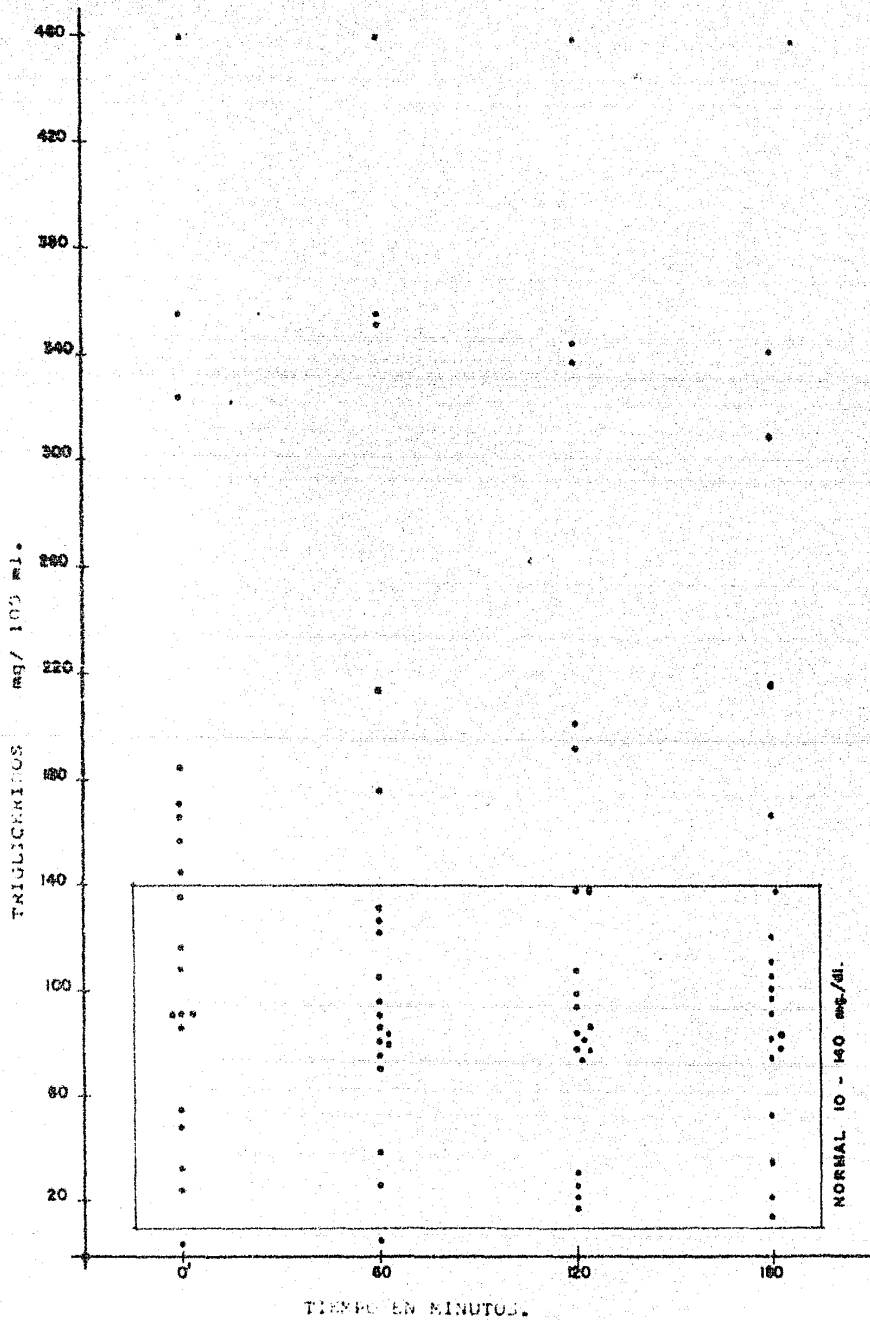
<u>SOBREPESO</u>	EDAD	SEXO	SOBREPESO	TRIGLICERIDOS	AREA INSULINA	CTGO.
	35 a	F	20%	143.	612.	normal
	39	M	25%	354.	1083.	1 1/2
	37	M	19%	157.	978.	diabético.
	37	F	25%	260.	709.	1 1/2
	37	F	15%	157.	990.	normal
	42	M	23%	187.	686.	hipoglicemia
	42	M	31%	325.	1171.	tardía.
	39	M	16%	168.	475.	normal
<u>PESO NORMAL</u>	23	M		147.	528.	1
	38	M		485.	1083.	1 1/2
	39	F		179.	1058.	normal
	13	M		150.	752.	normal
		HIPERTRIGLICERIDEMIA SIN HIPERINSULINEMIA				
	EDAD	SEXO	SOBREPESO	TRIGLICERIDOS	AREA INSULINA	CTGO.
	39 a	M	25%	325.	413.5	plana
	31	F	19.6%	153.	207.5	plana

(*) Promedio de Trigliceridos (n 140 mg/dl)

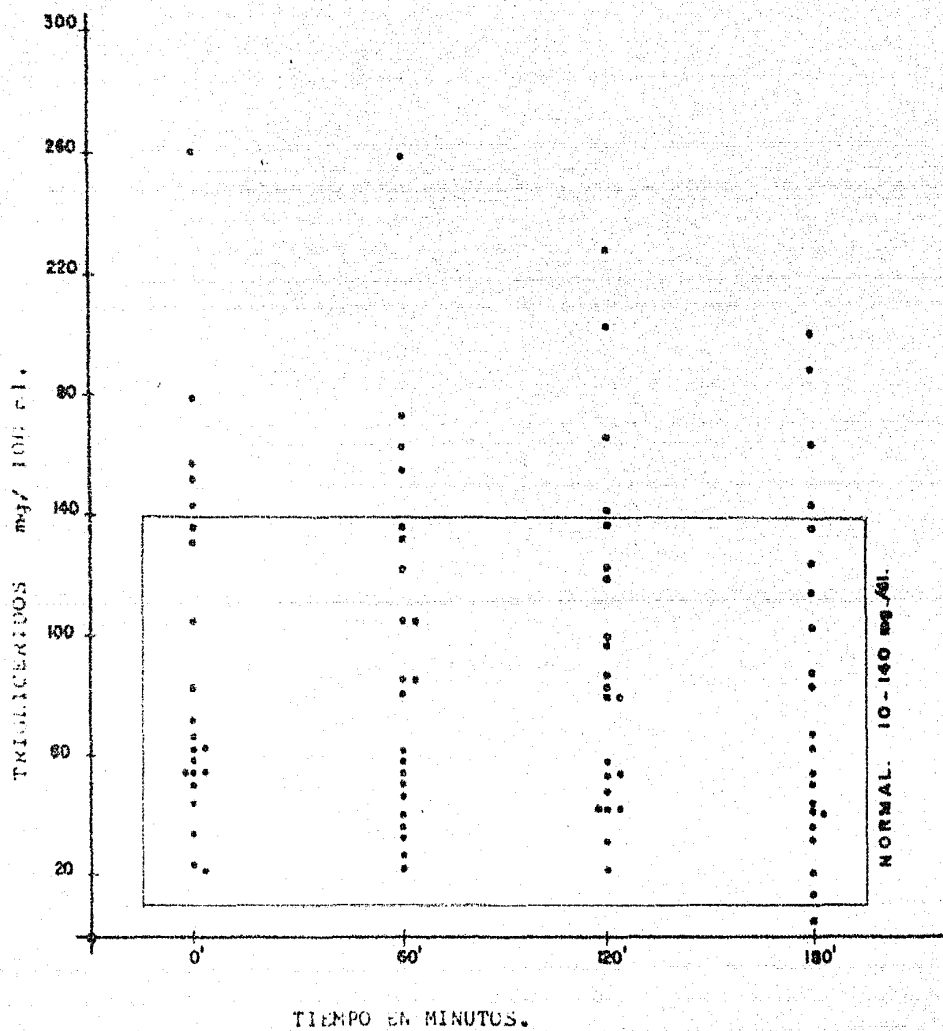
(**) Area de insulina (n 458).

(***) CTGO= Curva de tolerancia oral a la glucosa

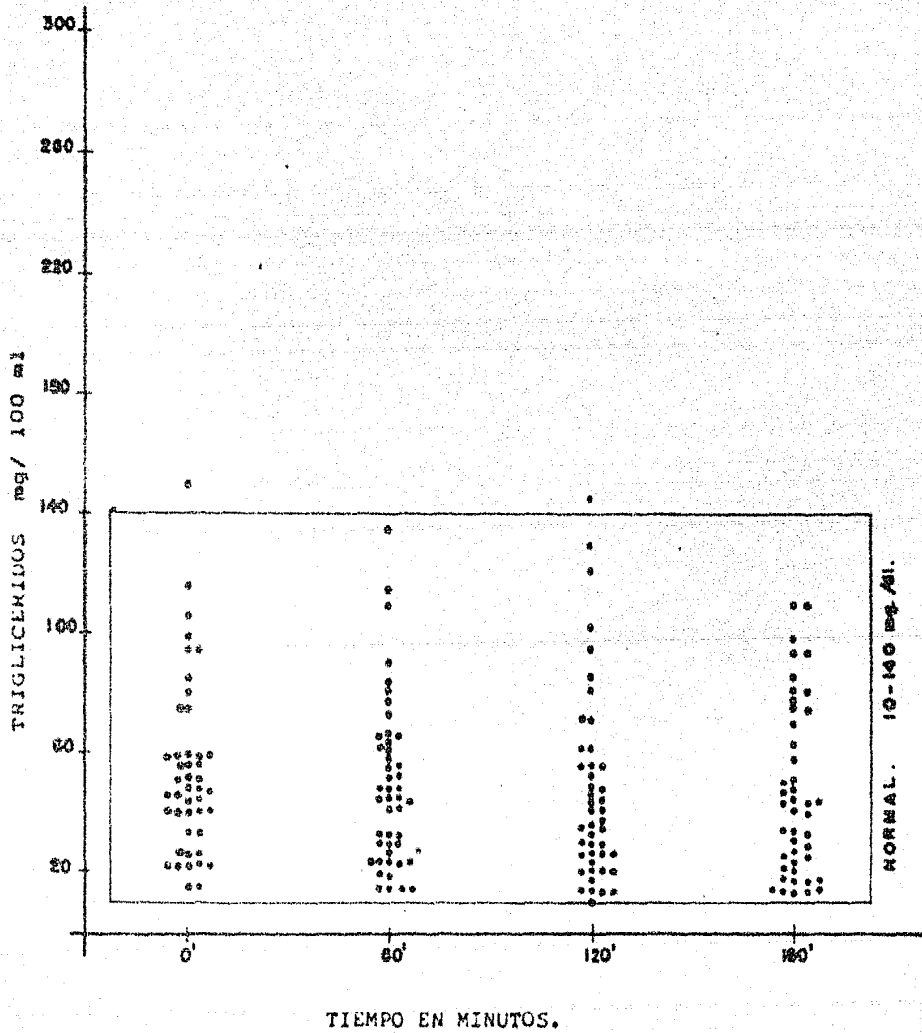
TABLA 4. CARACTERISTICAS DEL GRUPO DE INDIVIDUOS HIPERTRIGLICERIDEMICOS EN LA POBLACION ESTUDIADA.



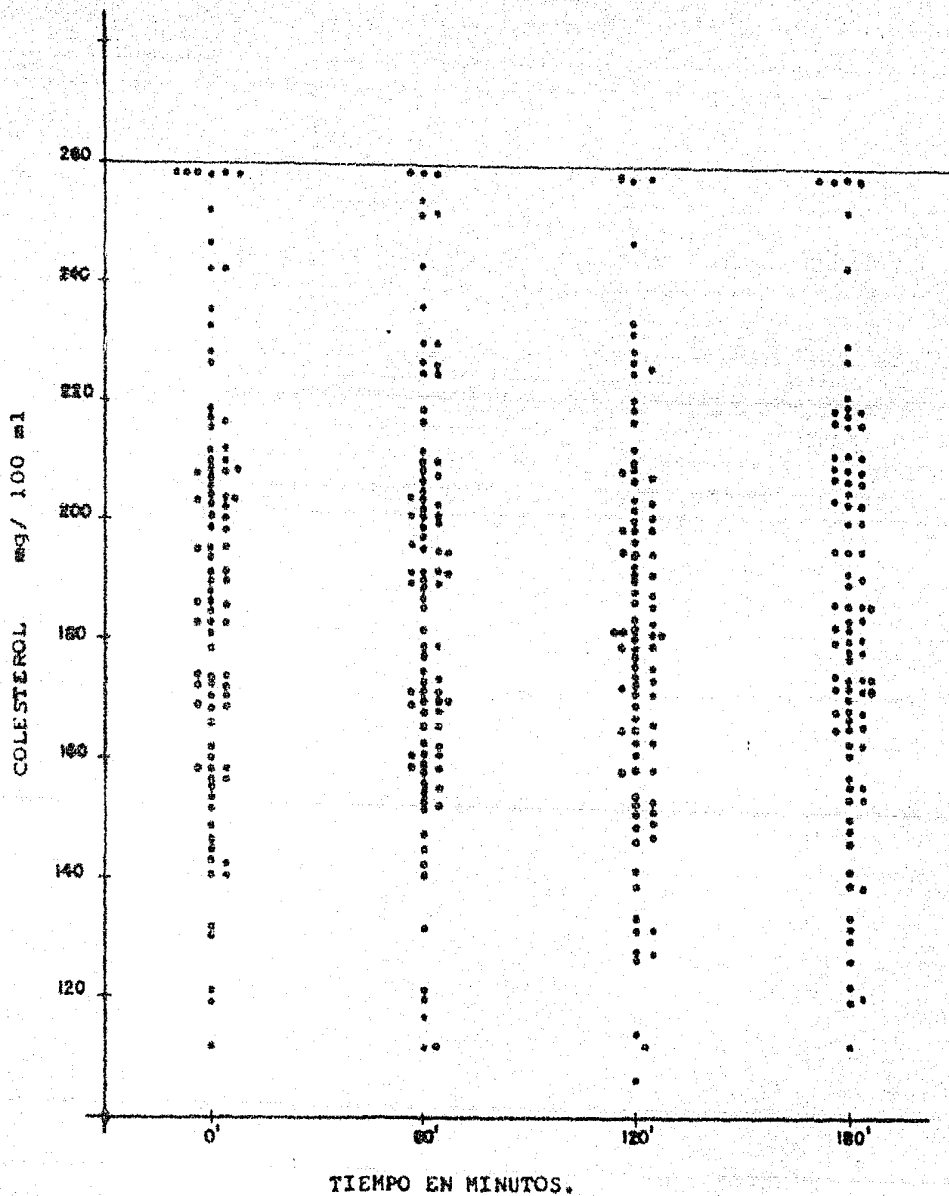
GRUPO 9. NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS DURANTE LA CURVA ORAL DE TOLAMAN EN LA SERIE DE 30 PADRES DE DIABÉTICOS JUVENILES.



GRAFICA 10. NIVELES DE TRIGLICERIDOS DURANTE CURVA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN 22 MADRES DE DIABETICOS JUVENILES.



GRAFICA 11. NIVELES DE TRIGLICERIDOS DURANTE CURVA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN 45 HERMANOS DE DIABETICOS JUVENILES.



GRAFICA 12. NIVELES DE COLESTEROL DURANTE LA CURVA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA POBLACION ESTUDIADA.

tada de glucosa con area incrementada de insulina; c) Area de glucosa con promedio de trigliceridos; d) Area de insulina con promedio de trigliceridos; e) Indice ponderal con area de glicemia; f) Indice ponderal con area de insulina; g) Indice ponderal con trigliceridos de ayuno; h) Indice ponderal con colestérol de ayuno. Este analisis se efectuó por separado para cada sexo tanto en niños como en adultos. En las correlaciones entre area de insulina y area de glucosa se subdividió además el analisis entre el grupo de mayores de 40 años y menores de 40 años.

Solo se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el area de insulina y los trigliceridos de ayuno en el grupo de varones adultos ($r = 0.60$; $p < .01$). Hubo también una correlación significativa entre el indice ponderal de los varones adultos obesos y los trigliceridos de ayuno ($r = 0.61$; $p < .02$) y el indice ponderal de los varones adultos mayores de 40 años y los trigliceridos de ayuno ($r = 0.69$; $p < .05$).

En el resto de los indices relacionados no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa. Los resultados se resumen en la tabla 5.

AREA GLUCOSA	AREA INSULINA
hombres	r= .04
mujeres	r= .09
niños	r= .02
niñas	r= .03
menores 40 años	r= .22
mayores 40 años	r= .01

AREA INCREM. GLUCOSA	AREA INCREM. INSULINA
hombres	r= .08
mujeres	r= .12
niños	r= .03
niñas	r= .04
menores 40 años	r= .26
mayores 40 años	r= .03

AREA GLUCOSA	TRIGLICERIDOS DE AYUNO
hombres	r= .0003
mujeres	r= .01
niños	r= .09
niñas	r= .04

AREA INSULINA	TRIGLICERIDOS DE AYUNO
hombres	r= .60 *
mujeres	r= .17
niños	r= .38
niñas	r= .26

* p = < .01

INDICE PONDERAL	A.I.	A.G.	TG AYUNO	COL.
hombres obesos (13)	r= .13	r= .18	r= .61 *	r= .10
mujeres obesas (14)	r= .21	r= .29	r= .009	r= .14
hombres 40 años (13)	r= .16	r= .04	r= .19	r= .09
mujeres 40 años (15)	r= .04	r= .0002	r= .19	r= .07
hombres 40 años (7)	r= .65	r= .16	r= .69 **	r= .19
mujeres 40 años (7)	r= .20	r= .39	r= .15	r= .10

* p = < .02

** p = < .05

DISCUSION.

1.- PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN LA POBLACION ESTUDIADA.

En la evolución natural de la diabetes mellitus, el estado denominado diabetes química se caracteriza por carecer de síntomas y por tener una cifra normal de glucosa en ayuno con normalidad en la respuesta a la carga oral a la glucosa (45). Esta respuesta en los pacientes estudiados se muestra en la grafica 1. En la mayoría de los pacientes del sexo masculino y del sexo femenino, la concentración de glucosa sanguínea durante los diferentes momentos de la prueba estuvieron por debajo de los valores máximos normales (110, 160, 120 y 110 mg/dl a los 0, 60, 120 y 180 minutos respectivamente) lo que permite clasificarlos como normales en la tolerancia oral a la glucosa. En 10 de los padres (6 mujeres y 4 hombres) la respuesta en los valores de glicemia es comparable con cierta incapacidad en la tolerancia a la glucosa que de acuerdo al criterio de interpretación señalado solamente se pueden catalogar como sospechosos de diabetes. En dos casos (un varón y una mujer) se demostró inequívocamente la existencia de intolerancia a la glucosa con cifras normales de glicemia en ayuno en uno de ellos, lo cual permite catalogarlo como diabético en fase química. Así entonces la prevalencia de diabetes en el grupo adulto estudiado es de 4.7%, lo cual corresponde a la prevalencia de diabetes mellitus en la población general (46). Sin embargo el número de individuos sospechosos de diabetes es elevado (23.%) y requieren de vigilancia periódica a través de la CTGC.

Al compararla prevalencia de diabetes en los familiares de diabéticos juveniles con otras series, se hace evidente que la de nuestra serie es baja, dado que se refiere historia familiar de diabetes mellitus en el 20% de los familiares en el momento del diagnóstico en una serie estudiada por White y Granam (48), aunque probablemente en éste estudio se incluyeron parientes de segundo y tercer grado. Por otra

parte en la serie del grupo de la Clínica Joslin de Boston, Mass. (9) se refiere 14% de frecuencia en los padres de diabéticos juveniles. El factor hereditario en la diabetes mellitus juvenil recientemente se ha prestado a consideraciones a cerca de su importancia en la patogénesis. Los estudios en gemelos diabéticos han mostrado que cuando el padecimiento se manifiesta en alguno de ellos después de los 40 años de edad casi invariablemente se sigue de la aparición de diabetes mellitus en el otro gemelo en un corto tiempo. Mientras que si la diabetes mellitus en un gemelo homocigoto se presenta antes de los 40 años de edad (diabetes insulino-dependiente), la aparición de diabetes en el otro gemelo solo ocurre en un 50% de los casos. Esto ha dado lugar a considerar que en el desarrollo de la diabetes del adulto participan de manera sobresaliente los factores de índole genética o hereditaria mientras que en la diabetes de tipo juvenil se requiere de la participación de factores de tipo ambiental (47). Bajo éste concepto se puede explicar en cierta forma, la baja prevalencia de diabéticos en los familiares de primer grado del grupo de diabéticos juveniles motivo de éste estudio.

En ninguno de los hermanos de pacientes con diabetes mellitus juvenil se identificó anormalidad en la CTGO lo cual resulta una discrepancia con lo referido en otras series en que se demuestra intolerancia a los carbohidratos hasta en una tercera parte de los hermanos (7). Estos resultados deben tomarse con reserva ya que existe la probabilidad de que la muestra de hermanos haya sido insuficiente y por tal razón no hacerse evidente la verdadera frecuencia de diabetes familiar.

II.- RESPUESTA EN LA INSULINEMIA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN LOS PADRES Y HERMANOS DE DIABÉTICOS JUVENILES. (Grafica 4).

En los individuos normales el nivel de insulina plasmática aumenta rápidamente después de una carga oral de glucosa y alcanza su valor máximo a los 30-60 minutos para regre-

sar a los niveles basales entre la tercera y cuarta horas (10). Se ha establecido la existencia de una relación directa entre la secreción o niveles séricos de insulina y la concentración de glucosa sanguínea en diabéticos de tipo adulto. Esto se ha demostrado elevando la glicemia por medio de la infusión de glucosa y los cambios de la insulinemia (48). La respuesta característica en la insulina sérica en dichos individuos es de un incremento lento inicial después de la administración de glucosa y de un ascenso exagerado en la segunda mitad de la prueba, superior a lo observado en individuos no diabéticos (49). Esto ha llevado al concepto de que en la diabetes de tipo adulto existe un estado caracterizado por una respuesta inicial pobre de las células beta para responder a una carga de glucosa y por una respuesta posterior exagerada que lleva a un estado de hiperinsulinismo. Seltzer y Smith (50) sugieren un índice "insulinogénico" que relaciona los cambios de glicemia con los cambios de insulinemia como un procedimiento más válido para delinear la verdadera respuesta en la secreción de insulina. En el diabético de tipo adulto se señala que la respuesta de insulina está disminuida en relación a los cambios de glucosa y de que la hiperinsulinemia antes mencionada es solamente relativa y no absoluta en relación al incremento de glicemia. Esto también se ha observado en otros estadios más tempranos de la diabetes (51).

La respuesta hiperinsulinémica en los promedios del grupo de adultos (gráfica 4) para considerarse como una verdadera respuesta hipersecretoria debe guardar relación con la concentración de glicemia, lo cual no sucedió (tabla 5). Por otra parte se ha demostrado que individuos obesos no diabéticos responden al estímulo con glucosa oral con una excesiva secreción de insulina plasmática (52,53). Esta relación de hiperinsulinemia y obesidad estuvo presente en aproximadamente el 50% de los casos estudiados y que tentativamente es la explicación para tal anomalía, sin que se pueda dejar de considerar un efecto incipiente en la secreción de insulina, de tipo

diabético, especialmente en los sujetos con respuesta en la glicemia en la categoría de sospechosos de diabetes por tener puntuación de 1 a 1 1/2 puntos según el criterio de la USPH o con curvas planas o hipoglicemia tardía (tabla 3). En los individuos hiperinsulinémicos con peso normal es difícil encontrar una explicación para tal respuesta ya que tampoco se encontró relación con las concentraciones de glicemia. Sin embargo en éste grupo también existen casos con respuestas de glicemia que denotan cierta intolerancia a los carbohidratos por tener puntuaciones de 1 y 1. 1/2 de acuerdo al criterio señalado para la interpretación de la CTGO (tabla 3). Teóricamente existen otros elementos que pueden alterar la respuesta de glicemia y consecuentemente de insulinemia durante la CTGO estandar, como son el ayuno o dieta insuficiente de carbohidratos previos a la prueba, la administración de ciertos medicamentos, el reposo inadecuado, la presencia de procesos infecciosos intercurrentes y la participación de las hormonas gastrointestinales (54).

En el grupo de niños se encontró un elevado porcentaje de hiperinsulinemia durante la CTGO (tercera parte del grupo) en los que solamente 3 son obesos situación que podría explicar la respuesta excesiva de insulina plasmática, sin embargo en el resto de los niños solamente se puede hipotetizar de la misma manera que se ha señalado para los individuos hiperinsulinémicos no obesos adultos (55). Debe hacerse hincapié sin embargo en que en éste grupo de menores no se identificó ningún grado de intolerancia a los carbohidratos.

III.-RESPUESTA EN LA TRIGLICERIDEMIA Y COLESTEROLEMIA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA EN LOS PADRES Y HERMANOS DE DIABÉTICOS JUVENILES.

La frecuencia de hipertrigliceridemia en la población general se ha calculado en un valor al rededor del 10%, (44), lo cual contrasta con el 40% observado en el grupo de los padres de niños diabéticos y con el 22.7% de la población formada por las madres de esos mismos niños. En diabéticos la

prevalencia de hipertrigliceridemia es variable, refiriéndose porcentajes hasta del 30% en poblaciones diabéticas (33). Esta hipertrigliceridemia frecuentemente se asocia con hiperglicemia, hiperinsulinemia y obesidad (56). La intolerancia a la glucosa con valores normales de glicemia en ayuno también se refiere asociada a hipertrigliceridemia (57). En nuestro grupo de pacientes la hipertrigliceridemia puede asociarse fundamentalmente a obesidad que fue el fenómeno prevalente en 8 de 9 pacientes de 31 a 40 años de edad los que además cursan con hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia por-se no explica la hipertrigliceridemia a menos que se acompañe de hiperglicemia. Esta relación ha sido señalada por varios autores (56) y la encontramos en 12 de los individuos estudiados (28%), mientras que solamente 2 tienen hipertrigliceridemia sin hiperinsulinemia.

Los resultados presentes son consistentes con el concepto de que el nivel de triglicéridos en ayuno en pacientes hipertrigliceridémicos puede estar determinado por los niveles de insulina que a su vez son dependientes del grado de obesidad presente. Numerosos reportes sugieren que anomalía en el metabolismo de la glucosa, es común en individuos con hipertrigliceridemia en ayuno, como podría ser el caso del diabético químico identificado. Esto coincide con el concepto de Farquhar y Cols (28) de que la hiperinsulinemia es una respuesta común durante una carga oral de glucosa en pacientes con hipertrigliceridemia. Por otra parte la hipertrigliceridemia en diabéticos se asocia generalmente con anomalía lipolítica post heparina (32) y lipoproteínlipasa del tejido adiposo, enzima que es dependiente de insulina (57).

La magnitud de la respuesta de los triglicéridos del plasma está en relación con la ingesta de carbohidratos. La acentuación de la trigliceridemia por los carbohidratos se ha sugerido que es secundaria a las elevaciones postprandiales repetitivas de glucosa e insulina que dan lugar a incremento en la secreción hepática de triglicéridos (29), situación que puede explicar la hipertrigliceridemia en nuestra población estudiada en la que habitualmente la dieta es rica en carbohidratos.

También es posible que algunos casos de hipertriglicéridemia correspondan a formas primarias o familiares de hiperlipoproteinemias cuya identificación requiere del estudio en diversos miembros del grupo familiar (58).

La ausencia de anormalidad en los valores de glicemia y en la triglicéridemia en los hermanos de niños diabéticos durante la CTGO coincide con el concepto de que la hipertriglicéridemia resulta de la coincidencia de hiperinsulinemia e hiperglicemia.

Diversos estudios han demostrado la asociación entre hipercolesterolemia y aumento en la ingesta de grasas que dan lugar a un aumento en la prevalencia de la aterosclerosis (59). En razón de ésto se investigó éste lípido en una población considerada de alto riesgo para desarrollar diabetes, máxime que hipercolesterolemia se asocia a diabetes mellitus (59). No se identificó hipercolesterolemia en la población estudiada, tanto de adultos como de niños y la explicación probable radica en que el aporte de grasas saturadas en la dieta es bajo en ésta población, a la que se ha indicado la utilización de grasas insaturadas de origen vegetal como parte del manejo del diabético juvenil y del núcleo familiar, o bien que la alimentación de nuestra población en general es pobre en grasas saturadas a diferencia de lo que sucede en países mas desarrollados.

IV.-CORRELACIONES DE GLICEMIA, TRIGLICERIDEMIA, INSULINEMIA Y COLESTEROLEMIA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN LOS PADRES Y HERMANOS DE DIABETICOS JUVENILES.

Los resultados del presente estudio ratifican la impresión de otros autores de un aumento de prevalencia de hipertriglicéridemia en relación con hiperinsulinemia y con obesidad. Es to último mas evidente en individuos mayores de 40 años de edad (tabla 5). Es de hacer notar sin embargo que dichas correlaciones positivas solo fueron evidentes en los varones adultos y no en las mujeres, situación para la cual no tenemos una explicación ya que en los estudios similares las asociaciones de hipertriglicéridemia, hiperinsulinemia y obesidad se refieren en ambos sexos.

RESUMEN.

En un grupo de 90 familiares de primer grado de diabéticos juveniles se determinaron: curva de tolerancia oral a la glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos, para identificar la prevalencia de individuos con diabetes asintomática, hipertriglicéridemia y/o hipercolesterolemia, para caracterizar la respuesta secretoria de insulina al estímulo de glucosa y para analizar los cambios y relaciones entre glicemia, insulinemia y triglicéridemia.

Se identificó una prevalencia de 4.7% de diabetes química y de 23% de sospechosos o con probable diabetes, en la población adulta estudiada. En ninguno de los menores de 20 años se identificó anomalía en la CTGO.

La prevalencia de hipertriglicéridemia en el grupo de adultos fue de 40% para los padres y de 22.7% para las madres. No se identificó hipertriglicéridemia en el grupo de menores de 20 años.

La respuesta de insulina a la carga de glucosa en los padres de los niños diabéticos mostró respuestas anormales en el 60% de los adultos varones y de 59% en las mujeres. En el grupo de menores de 20 años se encontraron respuestas anormales con hiperinsulinemia tardía en el 37% de los varones a diferencia de 18.7% en las mujeres.

Se identificó correlación estadísticamente significativa entre insulinemia, triglicéridemia y obesidad en individuos obesos y mayores de 40 años de edad.

CONCLUSIONES.

1. La incidencia de diabetes mellitus en los padres del grupo de diabéticos juveniles estudiados es del 4.7%, lo cual corresponde a la prevalencia de diabetes mellitus en la población general.

2. Se identificó entre los padres del grupo de diabéticos juveniles un elevado número de individuos sospechosos de diabetes

(23 %) que requieren de vigilancia periódica a través de la CTGO.

3. Los padres del grupo de diabéticos juveniles como conjunto tienen una respuesta hiperinsulinémica a la administración de una carga oral de glucosa que sin embargo no correlaciona con los valores de glicemia y es muy probable que en la mitad de ellos esa respuesta sea dependiente de obesidad.

4. En la tercera parte del grupo de hermanos de diabéticos juveniles se identificó hiperinsulinemia sin anomalía en la tolerancia oral a la glucosa, para lo cual no se tiene una explicación fisiopatológica, con excepción de 3 pacientes en que la obesidad parece ser el factor determinante.

5. Se identificó una elevada prevalencia de hipertrigliceridemia en los padres y madres del grupo de diabéticos juveniles, superior a la de la población general.

6. La hipertrigliceridemia guarda relación con hiperinsulinemia y con obesidad en individuos del sexo masculino, mayores de 40 años, que los sitúa como sujetos con alto riesgo para desarrollar enfermedad vascular coronaria.

7. La hipertrigliceridemia en las madres de los diabéticos juveniles a diferencia de los padres, no guarda relación con hiperinsulinemia ni con obesidad, fenómeno para el que no se tiene una explicación.

8. No se identificaron adultos ni niños con hipercolesterolemia lo cual se puede explicar por la influencia de la dieta en nuestra población, que es baja en grasas saturadas.

9. La elevada frecuencia de hipertrigliceridemia sin hipercolesterolemia en el grupo de adultos estudiado traduce muy probablemente el efecto de una dieta alta en carbohidratos y baja en colesterol y grasas no saturadas.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Renold, A.E.; Stunffacher, W., y Cahill, G.: Diabetes Mellitus, in: Strausbury, F.B., Wyngaarden, J.E., and Fredrikson, D.J. (eds): The metabolic basis of inherited disease. 3th Edition. New York. McGraw-Hill Book Co. 1972, p 65.
- 2.- Rifkin, H., y Ross, H.: Clasification and natural history of genetic diabetes mellitus, in: Sussman, K.E., y Metz, R.J.S. (eds): Diabetes Mellitus. 4th Edition. American Diabetes Ass. Inc. 1975, p 49.
- 3.- Cerasi, E., y Luft, R.: Insulin response to glucose infusions in diabetic and non diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response ?. Acta Endocrinologica. 55: 330, 1967.
- 4.- Siperstein, M.D.; Unger, R.H., y Madison, L.L.: Studies of muscle capillary basement membrane in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. J. Clin. Invest. 49:1973, 1968.
- 5.- Camerini-Devaldes, R.A.; Operman, W.; Velazco, C., y Cols, H.S. abnormalities at the stage of chemical asymptomatic diabetes. Metabolism. 22: 219, 1973.
- 6.- Fajans, J.S.: 1. Identification of chemical diabetes. The definition of chemical diabetes. Metabolismo. 22: 211, 1973.
- 7.- Rosebloom, A.L.; Bianchi, y Chin, F.T.W.: Scening for glucose intolerance in sirlings of children with diabetes. Metabolism 22: 251, 1973.
- 8.- White, P., y Graham, Ch.A.: The child with Diabetes, in: Margole, A., white, P., Bradley, R.F. y Krall, L.P. (eds). Joslin's Diabetes Mellitus. 1th Ed. Phyladelphia. Lea & Feoriger. 1971, p. 339.
- 9.- White, P.: Natural course and prognosis of juvenile diabetes. Diabetes. 5: 445, 1956.
- 10.- Kipnis, M.D.: Insulin secretion in diabetes mellitus. Ann. Int. Med. 69: 321, 1968.
- 11.- Klein, K.; Marks, J.; y Minsky, I.A.: Insulin producing capacity of pancreas of children with diabetes mellitus. Pediatrics. 24: 263, 1958.
- 12.- Yalow, R.S.; Berson, S.A.: Plasma insulin concentrations in

- non diabetic and early diabetic subjects, determinations by a new sensitive immunoassay technique. *Diabetes*. 9: 254, 1960.
- 13.-Reaven, G.M.; Shen, S.W.; Silvers, A., y Farquhar, J.W.: Is there a delay in the plasma insulin response of patients with chemical diabetes mellitus?. *Diabetes*. 20: 416, 1971.
- 14.-Shipp, J.C.; Cunningham, R.W.; Russell, R.Q., y Marble, A.: Insulin resistance: Clinical features, natural course and effects of adrenal steroid treatment. *Medicine*. 44: 165, 1965.
- 15.-Coldwell, J.A., y Lein, A.: Diminished insulin responses hyperglycemia in prediabetes and diabetes. *Diabetes*. 16: 560, 1967.
- 16.-Yallow, R.S., y Berson, S.A.: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects, determinations by a new sensitive immunoassay technique. *Diabetes*. 9: 254, 1960.
- 17.-Drash, A.; Chiunello, G., y Hengstenberg, F.: Studies in diabetes mellitus: Approaches to earlier diagnosis and therapy, in: Heald, F.P., y Heing, W. (eds): *Adolescent Endocrinology*. New York. Appleton-Century-Crofts. 1970. p. 51.
- 18.-Rull, J.A.; Conn, J.W.; Floyd, J.C.Jr., y Rajans, S.S.: Levels of plasma insulin during cortison glucose tolerance tests in nondiabetic relatives of diabetic patients. Implications of diminished insulin secretory reserve in subclinical diabetes. *Diabetes*. 19: 1, 1970.
- 19.-Jackson, R.L.; Guthrie, R.A., y Murthy, D.Y.N.: Oral glucose tolerance tests and their reliability. *Metabolism*. 22: 237, 1973.
- 20.-Drash, A.: Chemical diabetes mellitus in the child. *Metabolism*. 22: 255, 1973.
- 21.-Parra, A.; Perez Pastén, E.; Rosales, R.; Cervantes, C.; Argote, R.M., y García, G.: Hiperinsulinemia en niños con diabetes mellitus química. *Arch. Invest. Med.* 5: 117, 1974.
- 22.-Stanley, B.: Insulin response in glucose tolerance test. *Am. J. Clin. Path.* 47: 709, 1976.
- 23.-Pilden, R.S.: Adult onset diabetes mellitus in childhood. *Metabolism*. 22: 307, part II. 1973.
- 24.-Kane, J.P.; Longcope, C.; Pavlatos, F.C., y Grossky, G.M.: Studies of carbohydrate metabolism in idiopathic hypertriglyceridemia. *Met. Clin. Exp.* 14: 471, 1965.

- 25.-Glueck, C.; Levy, R., y Fredrikson, D.: Immunoreactive insulin glucose tolerance and carbohydrate inductibility in types II, III, IV, and V hyperlipoproteinemia. *Diabetes*. 18: 739, 1969.
- 26.-Davidson, P., y Albrink, M.: Abnormal plasma insulin response with high plasma triglycerides independent of chemical diabetes or obesity. *J. Clin. Invest.* 45: 1000, 1966.
- 27.-Bashell, B.R., y Gomez-Perez F.J.: Diabetes mellitus and hyperlipidemias in: Kryston, L.J., and Shaw, R.A. (eds). *Endocrinology and diabetes*. New York. San Francisco. London. Ed. Schwager. 1975. p. 403.
- 28.-Farquhar, J.W.; Frank, A.; Gross, R.C., y Garold, M.: Glucose, insulin and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man. *J.Clin. Invest.* 45: 1648, 1966.
- 29.-Reaven G.M.; Lerner, R.L.; Stern, M.F., y Farquhar, J.W.: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J.Clin. Invest.* 46: 1756, 1967.
- 30.-Ostrander, L.D.Jr.; Neff, B.J.; Block, W.D.; Francis, T.Jr., y Epstein, F.H.: Hyperglycemia and hypertriglyceridemia among persons with coronary heart disease. *Ann. Int. Med.* 67: 34, 1967.
- 31.-Alberti, K.G., y Hokaday, T.D.R.: The biochemistry of the complications of diabetic mellitus. in: Keen, H., and Janet, J. (eds). *Complications of diabetes*. Chicago year book Medical Pub. Inc. 1975, p. 221.
- 32.-Brundzell, J.D.; Hazzard, W.R.; Motulsky, A.D., y Bierman, E. L.: Evidence for diabetes mellitus and genetic forms of hypertriglyceridemia as independent entities. *Metabolism*. 24: 1115, 1975.
- 33.-Albrink, M.J.; Lavietes, P.H., y Wane, E.: Vascular disease and serum lipids in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 58: 305, 1963.
- 34.-Ahuja, M.M.S.; Kumar, V., y Gossain, V.V.: Interrelationships of vascular disease and blood lipids in young indian diabetics. *Diabetes*. 18: 670, 1969.
- 35.-O'Sullivan, J.E., y Mahan, C.M.: Prospective study of 352 young patients with chemical diabetes. *New. Eng. J. Med.* 278:

1038, 1968.

- 36.-Prout, E.T.: The use of screening and diagnostic procedures: The oral glucose tolerance test. in: Sussman, K.E., and Metz, R.J.S. (eds). Diabetes mellitus. 4th Ed. New York. American Diabetes Inc. 1975, p. 57.
- 37.-Hyvarien, A., y Nikkila, E.A.: Specific determinations of blood glucose with o-toluidine. Clin. Chem. Acta. 7: 140, 1962.
- 38.-Morgan, C.R., and Lazaro, W.A.: Immunoassay of insulins; two antibody systems. Plasma insulin levels of normal subjects, diabetics and diabetics rats. Diabetes. 12: 115, 1963.
- 39.-Walhfeld, A.W.: Triglicerydes determinations after enzymatic hidrolisia. in: Bergmeyer, M.V. (ed). Methods of enzymatic analysis. (2th). New York and London. Academic Press Inc. 1974.
- 40.-Downie, N.M., y Health, R.W.: Métodos estadísticos aplicados. 3a Ed. Harper Row Publishers Inc. 1970.
- 41.-Khosia, T., y Lowre, C.R.: Indices of obesity derived from body weight and height. Brit. J.Soc. Prev. Med. 21: 122, 1967.
- 42.-Burrows, S.: Insulin response in glucose tolerance tests. Am. J. Clin. Path. 47: 710, 1967.
- 43.-Guthrie, D.W.; Murthy, R.L.; Jackson, D.Y., y Lang, J.: Standardization of the oral glucose tolerance test and the criteria for diagnosis of chemical diabetes in children. Metabolism 22: 275, 1973.
- 44.-Rostemberg, I.; Guizar, V.J.: Importancia medica de las hiperlipidemias. Sección de Genética, depto. de investigación en Medicina experimental. CMN, IMSS, 1977.
- 45.-Drash, A.: Diabetes mellitus in childhood: A review. J. Ped. 78: 919, 1971.
- 46.-Harnett, R.J., y Keen, H.: Epidemiology of diabetes. En Sussman, K.E., y Metz, R.Jr.S. (eds). Diabetes Mellitus. 4th ed. New York, N.Y. American Diabetes Association, Inc. 1975. p. 41.
- 47.-Tattersall, R.B., y Pyke, D.A.: Diabetes in identical twins. Lancet. 2: 1120, 1972.
- 48.- Metz, R.: The effect of blood glucose concentration on insulin output. Diabetes. 9: 89, 1960.

- 49.-Yalow, R.S., y Berson, S.A.: Inmunoassay of plasma insulin in man. *Diabetes*. 10: 339, 1961.
- 50.-Seltzer, H.S., y Smith, W.L.: Plasma insulin activity after glucose; and index of insulogenic reserve in normal and diabetic men. *Diabetes*. 8: 417, 1959.
- 51.-Seltzer, H.S.; Allen, E.W.; Herron, A.L., Jr., y Brennan, M.P.: Insulin secretion in response to glycaemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetic mellitus. *J.Clin. Invest.* 46: 323, 1967.
- 52.-Ferley, M.; Kipnis, D.M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects. *Diabetes*. 15: 667, 1966.
- 53.-Gordon, E.S.: Relationship between obesity and diabetes mellitus. *Met. Clin. Exptl.* 11: 519, 1962.
- 54.-Soeldner, J.S.: Insulin in diabetes. *Applied physiology*. En: Marble, A.; White, P.; Bradley, R.F., y Krall, L.P. (eds). *Joslin's diabetes mellitus*. 11th. Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1971. p. 99.
- 55.-Shipp, J.C.; Cunningham, R.W.; Russell, R.O., y Marble, A.: Insulin resistance: Clinical features, natural course and effects of adrenalsteroid treatment. *Medicine*. 44: 165, 1965.
- 56.-Ford, S.; Seaman, R.C., y Knowles, H.C.: Interactions of obesity and insulin levels in hypertriglyceridemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 21: 904, 1968.
- 57.-Pykalists, D.J.; Smith, P.H., y Brundzell, J.D.: Determinant of human adipose tissue lipoprotein-lipase. Effect of diabetes and obesity and basal and diet-induced activity. *J. Clin. Invest.* 56: 1106, 1975.
- 58.-Zorrilla, E.: Hiperlipoproteinemias. En: Mendez Oteo F. (ed): *Biología de la nutrición*. Academia Mexicana de Pediatría. México D.F. 1976. p. 163.
- 59.-Jennion, L.J., y Grundy, S.M.: Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *New. Engl. J. Med.* 296: 1367, 1977.

ESTE TRABAJO SE IMPRIMIO EN LOS TALLERES
GRAFICOS DE GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.
AV. CUAUHEMOC 1201, COL. VERTIZ NARVARTE
MEXICO 13, D. F. TEL. 559 22 77 CON TRES LINEAS

