

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



DESENSIBILIZACION versus GLUCOTOXICIDAD EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 Y FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES

POR

HECTOR ELOY TAMEZ PEREZ

Como requisito parcial para obtener el Grado de  
DOCTOR EN MEDICINA

JUNIO DE 1999

TD  
RC662  
.2  
T36  
c.1



1080088060

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



DESENSIBILIZACIÓN versus GLUCOTOXICIDAD EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
DESENSIBILIZACION versus GLUCOTOXICIDAD EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 Y FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES

HECTOR ELOY TAMEZ PÉREZ  
POR

HECTOR ELOY TAMEZ PEREZ

Como requisito parcial para obtener el Grado de  
DOCTOR EN MEDICINA

JUNIO DE 1999

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

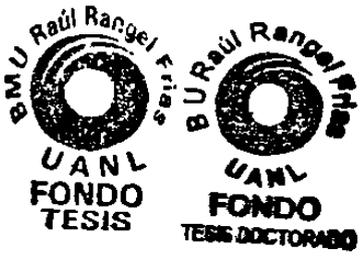
**DESENSIBILIZACIÓN *versus* GLUCOTOXICIDAD EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 Y FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

**Por**

**HÉCTOR ELOY TAMEZ PÉREZ**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
DOCTOR EN MEDICINA**

**Junio, 1999**



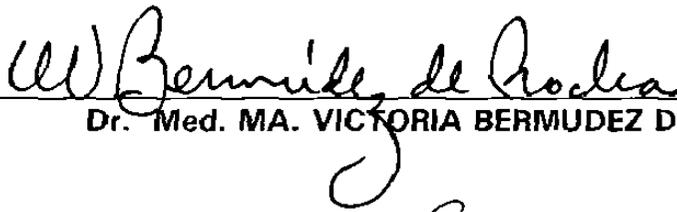
**DESENSIBILIZACION *versus* GLUCOTOXICIDAD EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

**Aprobación de la Comisión de Tesis:**



Dr. Med. **NANCY E. FERNANDEZ GARZA**

Asesor



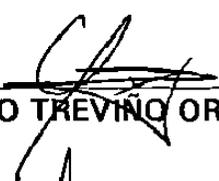
Dr. Med. **MA. VICTORIA BERMUDEZ DE ROCHA**



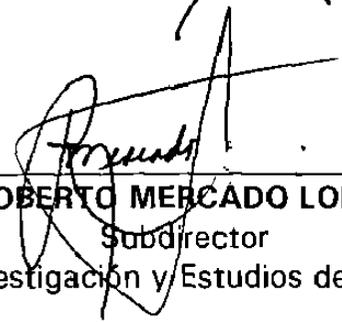
**DRA. HERMINIA G. MARTINEZ RODRIGUEZ**



**DR. FERNANDO LAVALLE GONZALEZ**



**DR. HUMBERTO TREVINO ORTIZ**



**DR. ROBERTO MERCADO LONGORIA**

Subdirector

de Investigación y Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. en Med. Nancy Fernández de la Garza, asesor de mi Tesis, así como a todos los miembros de la Comisión de Tesis, por sus valiosas sugerencias, interés y tiempo dedicado en la revisión del presente trabajo.

Al Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social por permitirme todas las facilidades para la realización de este estudio.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León por ser uno de los pilares más importantes de mi desarrollo profesional.

A mi familia por el apoyo que siempre me ha brindado y su paciencia para tolerar mis ausencias.

En general a todas las personas que contribuyeron en una u otra forma para la finalización de este doctorado.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Antecedentes	
2. HIPÓTESIS.....	10
2.1 Objetivo	
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
2.1 Criterios de Inclusión y Exclusión	
2.2 Análisis Estadístico	
4. RESULTADOS.....	13
5. DISCUSIÓN.....	20
6. CONCLUSIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA.....	25

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Parámetros metabólicos.....	15
2. Características demográficas de los pacientes con glucotoxicidad .....	18
3. Características de una prueba diagnóstica.....	19

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Distribución por sexo.....	13
2. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus .....	14
3. Promedio y desviación estándar de la cuantificación horaria de glucosa .....	16
4. Promedio y desviación estándar de las cuantificaciones de glucosa durante todo el periodo.....	16
5. Péptido C basal y postprandial durante el periodo de estudio .....	17
6. Correlación entre el Péptido C basal y postprandial.....	17
7. Porcentaje de pacientes con glucotoxicidad y desensibilización.....	18

## NOMENCLATURA

DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
FSHO	Falla Secundaria a Hipoglucemiantes Orales
HDL	Colesterol de Alta Densidad
Hgb A <sup>1</sup> C	Hemoglobina Glucosilada
IC	Intervalo de Confianza
IMC	Indice de Masa Corporal
IV	Intravenoso
LDL	Colesterol de Baja Densidad
NG	Normoglucemia
RI	Resistencia a la Acción de la Insulina

## 1.- INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome que se presenta en un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la hiperglucemia, ésta se debe a una deficiencia absoluta o relativa de insulina o a una alteración en su actividad biológica.

Se considera a la DM como un problema de salud pública en el mundo, dada su alta prevalencia y morbimortalidad. Su diagnóstico y clasificación ha sufrido cambios y recientemente ha sido revisada, se acepta ahora a dos grandes grupos con DM; tipo 1 generalmente autoinmune con un defecto en la secreción de la célula  $\beta$ , y la DM tipo 2 que en forma habitual ocurre después de los 40 años, se presenta hasta en el 10% de la población general, y se asocia hasta en el 80% con obesidad<sup>(1)</sup>.

*Las anormalidades metabólicas propias de la DM tipo 2 se conocen bien (2,3):*

- Un defecto en la secreción pancreática de insulina para el nivel de glucosa, pero normal de otros secretagogos como glucagon, aminoácidos, secretina, etc.
- Un incremento en la secreción hepática de glucosa, fundamental en el desarrollo de la hiperglucemia de ayuno.
- Resistencia a la acción de la insulina (RI) en los tejidos periféricos, sobre todo músculo y grasa (hiperglucemia postprandial).

En el momento actual, es factible identificar el trastorno metabólico o genético inicial en el desarrollo de la DM tipo 2, se acepta que una manifestación temprana de la enfermedad es la RI, y mientras se compensen adecuadamente los requerimientos de insulina no aparecerá hiperglucemia; no obstante, en forma paulatina se pierde su primera fase de secreción, existe un trastorno de glucosensor y se incrementa la RI. La obesidad, que en forma significativa se agrega en los pacientes con DM tipo 2, es por si sola causa de RI, como también lo son la dieta, la edad avanzada y el tabaquismo<sup>(4)</sup>.

La RI como un factor genético o con un componente intrauterino, lo ha sugerido la concordancia de la DM tipo 2 hasta en un 90% en gemelos, además, en familiares de primer grado, la prevalencia se incrementa hasta en un 49%, dependiendo de la edad y el peso<sup>(5)</sup>.

En conclusión:

La RI predice la aparición de DM tipo 2, y no sabemos si esto está enmascarando un defecto de la función de la célula  $\beta$ , y que la expresión clínica de la enfermedad sea el resultado de la falla en la secreción de insulina (SI), para la cual se han propuesto varias teorías:

#### DE LA MALNUTRICIÓN.-

Sugiere que la falla en la función  $\beta$  es el resultado de un desarrollo fetal pobre y una mal nutrición postnatal, este crecimiento inadecuado del páncreas, en la vida adulta termina por no compensar la RI, y la obesidad actuaría como una causa más de RI<sup>(6)</sup>.

#### DEL PÉPTIDO AMILOIDE.-

El péptido amiloide es cosecretado con insulina a los diferentes secretagogos. En condiciones normales no se ha podido documentar una significancia clínica, sin embargo, en la hiperinsulinemia de la RI se eleva su concentración y es factible que pueda dañar al páncreas e incluso inhibir la SI<sup>(7)</sup>.

#### TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.-

Se ha involucrado a los transportadores de glucosa y su glucocinasa en los trastornos del transporte y fosforilación de glucosa en la célula  $\beta$ , la fosforilación es un importante regulador de la SI y en algunos estudios el gen de glucocinasa se ha propuesto como modificado en DM tipo 2<sup>(4-5)</sup>.

#### DE LA TOXICIDAD DE LA GLUCOSA.-

Una explicación del defecto adquirido de la SI es aquel en que la hiperglucemia "*per se*", desensibilizaría a la célula  $\beta$  para secretar insulina a las diferentes concentraciones ambientales de glucosa<sup>(8-9)</sup>.

La evidencia, tanto en animales como en humanos, señala que la hiperglucemia tiene un efecto deletéreo en la SI.

Una de las pruebas más contundentes para esta teoría la proporcionan los experimentos de Rossetti y De Fronzo<sup>(10)</sup> al usar phorizin, un potente inhibidor del transporte tubular renal de glucosa. En animales con DM el phorizin restaura la normoglucemia (NG) sin alterar las concentraciones de insulina, aminoácidos, ácidos grasos libres, y otros substratos hormonales. En ratas pancreatectomizadas en forma parcial, la primera fase de la SI se pierde y la segunda es marcadamente anormal, sin embargo, cuando se restaura la NG con phorizin, las fases retornan a la normalidad.

Esto implica que el trastorno no es por masa celular sino por la hiperglucemia, demostrándose que una elevación de 15 mg/dl de glucosa, disminuye hasta un 75% la SI en estudios "in vitro" de páncreas perfundidos<sup>(10)</sup>.

Por lo tanto, es razonable postular que la hiperglucemia es la responsable de la secreción inadecuada de la célula  $\beta$ , y debe ser vista tanto como una manifestación de la enfermedad, así como un *factor patogénico y perpetuador del estado diabético*.

Esta toxicidad de la glucosa tiene implicaciones terapéuticas, ya que todas las formas que mantengan la glucosa normal llevan a una mejoría en la SI; Kosaka<sup>(11)</sup> y posteriormente Hollenbeck y Reaven<sup>(12)</sup> publicaron que en un grupo de pacientes con hiperglucemia moderada y tratados con régimen de pérdida de peso, insulina exógena o sulfonilureas, con las tres formas de tratamiento se mejoró la SI y la única característica en común fue la disminución de glucosa.

Nosotros hemos publicado que con una dieta estricta por 10 días en pacientes con DM tipo 2 con hiperglucemia, el llegar a la NG es suficiente para mejorar la SI mediante la cuantificación de péptido C<sup>(13-14)</sup>.

En otro grupo de enfermos, el mantener la glucemia normal por periodos relativamente cortos también ha logrado mejorar, no sólo la SI, sino también su sensibilidad (12-18). Todo lo anterior se conoce como “*fenómeno de desensibilización*”.

Sin embargo, existe un grupo de enfermos en los que a pesar de mejorar las concentraciones ambientales de glucosa, no incrementan la SI (“*fenómeno de glucotoxicidad*”), atribuido generalmente al tiempo de evolución de la enfermedad y la hiperglucemia crónica(19), considerando a la glucotoxicidad como una causa frecuente de falla secundaria a los hipoglucemiantes orales (FSHO), este conocimiento es trascendental, ya que un daño permanente a la célula  $\beta$  enfatiza la necesidad de modificar el esquema terapéutico.

#### CUANTIFICACIONES DE RI Y SI

Existen un gran número de pruebas que se han desarrollado para evaluar la RI y la SI, entre ellas tenemos:

- El clamp euglicémico hiperinsulinémico, el cual mide la RI mediante los niveles de glucemia e insulina en formas preestablecidas, tomándose como indicador de RI la cantidad de glucosa necesaria, administrada en forma intravenosa, para mantener una glucemia normal, el requerimiento de glucosa exógena ( $< 150 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{min.}$ ) se considera sinónimo de RI (20).
- La prueba de supresión de insulina, que cuantifica RI (21).
- La prueba de tolerancia a la glucosa tanto IV como oral, la que mide SI (22).
- La cuantificación de glucosa e insulina en ayunas y posteriormente mediante una fórmula se obtienen tanto SI como RI (23).
- El modelo matemático de Bergman “*Minimal Model*”, utilizado sobre todo para RI (24).

Los métodos anteriores ameritan muestras múltiples de glucosa e insulina o sistemas de cómputo, por lo cual su realización en la gran mayoría de los casos se ha limitado a estudios de investigación. Además, estos exámenes son caros, poco prácticos, con escasa aceptación por los pacientes, y en la gran mayoría miden RI obteniéndose la cuantificación de SI en forma indirecta o mediante fórmulas matemáticas, por otro lado, el radioinmunoanálisis de insulina tiene la desventaja de cruzar con proinsulina hasta en un 7%, y de generar anticuerpos si el enfermo fue tratado previamente con insulina exógena (25), los cuales se suman a la secreción endógena de insulina dando un resultado erróneo(25), por lo que la cuantificación de péptido C, que se cosecreta con insulina y no tiene éstos problemas metodológicos, está considerado en el momento actual como el mejor marcador de SI en la práctica clínica (26-28), y además, si se relaciona con glucosa en una operación aritmética sencilla, también informa sobre la RI en forma indirecta, pero bastante cercano al resultado que ofrece el clamp euglucémico considerado como el “estándar” de oro(29, 30), por lo cual, en estudios epidemiológicos, su cuantificación tanto en ayunas, como bajo un estímulo, está plenamente aceptado por la comunidad científica(22-29).

## TRATAMIENTO DE LA DM TIPO 2

El consenso general refiere que el tratamiento de la DM tipo 2 debe iniciarse con una terapia no farmacológica, y en algunos enfermos ésta pudiera ser la única intervención en el mantenimiento de la NG, en la actualidad han aparecido nuevas sugerencias sobre la ingesta de hidratos de carbono, grasas, proteínas, uso de fibra, y la alternativa de un plan dietético basado en cambios en forma individualizada. Por otro lado, debe promoverse la práctica de un ejercicio regular, con lo que se logra una mayor sensibilidad a la acción de la insulina, disminución de la hiperinsulinemia, una mejoría en el perfil lipídico, contribuye a disminuir de peso y disminuye los factores de riesgo cardiovascular(31), el problema con estas medidas es que sólo se logra el éxito en un reducido grupo de enfermos, cuando se toma como norma de control la glucemia en ayunas (< 115 mg/dl), postprandial (< 140 mg/dl) y hemoglobina glucosilada (< 8%), establecidas por la Asociación Americana de Diabetes(32); por lo que el médico frecuentemente se ve en la necesidad de indicar un fármaco. Las diferentes variedades de hipoglucemiantes tienen un mecanismo de acción diferente y corrigen la hiperglucemia al actuar sobre uno o más de los trastornos fisiopatológicos de la enfermedad. Su elección debe ser individualizada y dependerá del peso, edad, rapidez de corrección

de hiperglucemia deseado, presencia de otras enfermedades y de la aceptación, motivación y educación del paciente.

**Sulfonilureas:** El uso clínico de estos medicamentos se inicia a mediados de los años cincuenta, y a pesar de sus diferencias en vida media, potencia, unión a proteínas, metabolitos activos y excreción, la eficacia a dosis apropiada entre los de primera generación (tolbutamida, cloropropamida), es similar a las de segunda generación (glibenclamida, gliclazida, glipizida). Recientemente apareció una sulfonilurea de tercera generación (glimepirida) con algunas ventajas teóricas sobre las anteriores, como ser más potente y tener mejor tolerancia, ya que se administra en una sola dosis por día, y una menor prevalencia de efectos secundarios.<sup>(33)</sup>

La reducción de la hiperglucemia se produce, al mejorar la sensibilidad de la célula  $\beta$  pancreática a los niveles ambientales de glucosa, y en consecuencia se incrementa la SI, a pesar de estar descritos otros efectos extrapancreáticos, como aumentar la sensibilidad de los receptores de membrana a la insulina y su actividad de segundo mensajero, disminuir la gluconeogénesis y cetogénesis, y ejercer una acción mimética sobre otras hormonas gastrointestinales, éstos más bien son secundarios a la normalización de la glucosa<sup>(33)</sup>.

Los factores predictivos para una respuesta adecuada a estas drogas son:

- Hiperglucemia menor de 250 mg/dl
- DM tipo 2 con menos de 5 años de evolución.
- Peso normal o sobrepeso (índice de masa corporal IMC  $< 30\text{kg/m}^2$ )
- Control con dosis pequeñas de insulina
- Inicio de la enfermedad en la quinta década

**Biguanidas:** Estos medicamentos fueron retirados en 1977 de los Estados Unidos de Norteamérica por su asociación con algunos casos de acidosis láctica, y reintroducidos en diciembre de 1994. En nuestro país nunca dejaron de utilizarse, la metformina ha sustituido a la fenformina en prácticamente todos los preparados comerciales, ya que tiene un índice menor de efectos

secundarios (34). Disminuyen la glucemia sólo en pacientes con DM, y han sido consideradas como drogas antihiper glucémicas, reducen la producción hepática de glucosa, así como su absorción intestinal, promueven la lipólisis, potencian el efecto postreceptor de la sensibilidad a la insulina, decrece el apetito y en consecuencia hay una pérdida de peso, que aunque en muchos casos es pequeña, es significativa para el mejor control metabólico, por reducir la hiperinsulinemia periférica(35-36). Han sido utilizadas en otras manifestaciones del síndrome de RI, como antihipertensivo, hipolipemiante e incluso en el síndrome de ovarios poliquísticos, tiene indicaciones en:

- DM tipo 2, tanto en obesos como en no obesos.
- Falla a otras medidas farmacológicas y no farmacológicas.
- RI incluso en pacientes con DM tipo 1.

La metformina pudiera ser considerada la droga de elección en nuestros enfermos, que generalmente exhiben todas características del Síndrome de RI, sin embargo, en un estudio que recientemente publicamos(37), al comparar el control metabólico entre glibenclamida y metformina en enfermos con DM tipo 2 de reciente diagnóstico, encontramos que el control glucémico fue similar. Es una de las drogas, junto con troglitazona que se está utilizando en un protocolo de prevención primaria(38).

Contraindicaciones:

- Ayuno
- Sepsis
- Insuficiencia renal o hepática
- Enfermedad sistémica grave
- Neumopatía obstructiva crónica
- Insuficiencia cardiaca.
- Enfermedad vascular cerebral
- Alcoholismo
- Uso de agentes radiológicos en pacientes con hipoperfusión renal.

Inhibidores de alfa glucosidasas: La excursión postprandial de la glucosa, depende de la absorción de los hidratos de carbono de los alimentos en forma directamente proporcional, y la dificultad para implementar dietas únicamente con hidratos de carbono de absorción lenta, originó que se buscaran drogas que influyeran sobre su digestión y absorción, retardando el paso de la barrera intestinal, de este grupo de fármacos son los inhibidores de alfa glucosidasas<sup>(39-40)</sup>. Son considerados dentro de los medicamentos antihiperglucémicos, tienen efectos gastrointestinales secundarios en una proporción variable. Generalmente se utilizan como terapia adyuvante y están contraindicados en embarazo y lactancia.

#### INDICACIONES

- Hiperglucemia postprandial
- Pacientes con intolerancia a la glucosa.

Thiazolidinedionas: Este grupo de medicamentos recientemente utilizados en la clínica, no tiene ninguna relación con los medicamentos previos, su mecanismo exacto de acción es desconocido, hay evidencia de que mejora la RI a nivel muscular y hepático, inhibiendo la gluconeogénesis, se fija a receptores nucleares específicos que regulan la transcripción de varios genes involucrados en la diferenciación del adipocito, mejorando la homeostasis de la relación glucosa/insulina, disminuyendo la formación de lactato y de cuerpos cetónicos, se han descrito otros efectos benéficos sobre leptina <sup>(41-42)</sup>.

Estas drogas necesitan insulina para su actividad, por lo tanto no reducen la glucemia en enfermos que carecen de insulina endógena.

Dado lo heterogéneo de la DM tipo 2, *agentes con diferente mecanismo de acción*, permiten disminuir la hiperglucemia incluso a dosis menores.

Los problemas relacionados con el uso de drogas orales son:

A.- La falla primaria que se observa en aproximadamente un 15-20%.

B.- Al incrementar la evolución de la enfermedad el tratamiento pierde su eficacia, a lo que se conoce como falla secundaria, y puede presentarse hasta en un 60% a cinco años, relacionándose con diferentes factores como:

- Transgresiones dietéticas
- Infecciones inaparentes
- Drogas que alteren la SI o incrementen la RI
- Dosis inadecuadas de los medicamentos
- Taquifilaxia
- Pérdida funcional de la célula  $\beta$ , o glucotoxicidad que obligan al uso de insulino terapia en forma transitoria o permanente<sup>(19)</sup>, para lo cual es necesario realizar un diagnóstico diferencial.

## 2.- HIPÓTESIS

Ha: El fenómeno de desensibilización es más común que el de glucotoxicidad en los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a hipoglucemiantes orales.

Ha:  $\mu_0 < \mu$

Ho:  $\mu_0 = \mu$

*La secreción de insulina cuantificada por Péptido C es similar con una normoglucemia aguda (horas) que con una normoglucemia de meses.*

Ho:  $\mu_0 = \mu$

Ha:  $\mu_0 < \mu$

### 2.1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

- Conocer la prevalencia de la Glucotoxicidad/Desensibilización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a hipoglucemiantes orales.
- Validar el efecto benéfico sobre la secreción de insulina con un período corto de normoglucemia.

### 3.- MATERIAL Y MÉTODOS

En un ensayo clínico, estudiamos a 67 enfermos con DM tipo 2 de la Consulta de Endocrinología del Hospital de Especialidades No 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Monterrey, N.L.; que acudieron durante los años de 1995-1997 y que cumplieron los siguientes criterios:

De inclusión:

- Pacientes con DM tipo 2 según la clasificación vigente.
- FSHO (Dosis máxima de drogas orales, glibenclamida 30 mg, tolbutamida 3g, clorpropamida 750mg y fenformina 150mg; además de una hemoglobina glucosilada mayor de 9%).

De no inclusión y exclusión:

- Mayores de 65 años
- Insuficiencia renal o hepática detectadas por los métodos de laboratorio habituales.
- Drogas que modifiquen la RI o la SI (esteroides, tiazidas, betabloqueadores y anticonvulsivantes).
- Embarazo.
- Enfermedades agudas tanto de la misma DM (coma hiperosmolar, cetoacidosis, hipoglucemia, acidosis láctica) u otras intercurrentes (infarto agudo del miocardio, accidente vascular cerebral, cirugía o infección severa ).
- Pérdida en el seguimiento.

Todos los pacientes fueron hospitalizados, y se midieron las siguientes variables en forma basal:

- Edad y sexo
- IMC, el cual fue obtenido mediante la fórmula de peso en Kg./talla en m<sup>2</sup>.
- Tiempo de evolución de la DM
- Tipo de hipoglucemiante y su tiempo de utilización.
- Glucosa (cuantificada por el método de glucosa oxidasa )

- Hemoglobina glucosilada (Hgb A<sup>1</sup> C), RIA (N= 4-8%).
- Perfil de lípidos, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL (realizados mediante un aparato Aeroset de espectro fotometría).
- Reserva de insulina cuantificada mediante péptido C, tanto en ayunas como posterior a un estímulo oral de 75 g de glucosa (RIA Diagnostic Products, Los Angeles, CA USA) el cual tiene un coeficiente de variación interensayo e intraensayo menor al 5%.

Los pacientes fueron mantenidos en reposo, con una dieta normal en tres tomas a razón de 30 Kcal/Kg., con una distribución de 55% de hidratos de carbono, 25% de grasas, y 20% de proteínas, posteriormente fueron sometidos a una infusión de insulina (500 ml de solución salina al 0.9%, adicionada con 50 U de insulina rápida humana de los laboratorios Lilly).

La infusión se inició a un ritmo de 3 Unidades por hora, con ajuste horario (duplicando la dosis) hasta conseguir mantener la glucemia entre 100-120 mg, por espacio de más de 24 h y menos de 48 h. En este momento las cuantificaciones de glucosa se realizaron mediante punción digital y fueron leídas electrónicamente en un aparato Marca Accutrend de la industria farmacéutica Roche, cuya variación intra e interensayo en pacientes sin enfermedad aguda es menor al 2% (21) cuando se compara con la de glucosa oxidasa, al llegar a la NG, las determinaciones de glucosa se realizaron cada cuatro horas y al finalizar el tiempo del estudio se cuantificaron nuevamente las variables de laboratorio descritas, y posteriormente en cada evaluación mensual por espacio de seis meses.

Los pacientes fueron egresados con tratamiento basado en insulina humana NPH en una o dos dosis al día, para mantener la glucosa dentro de los límites normales.

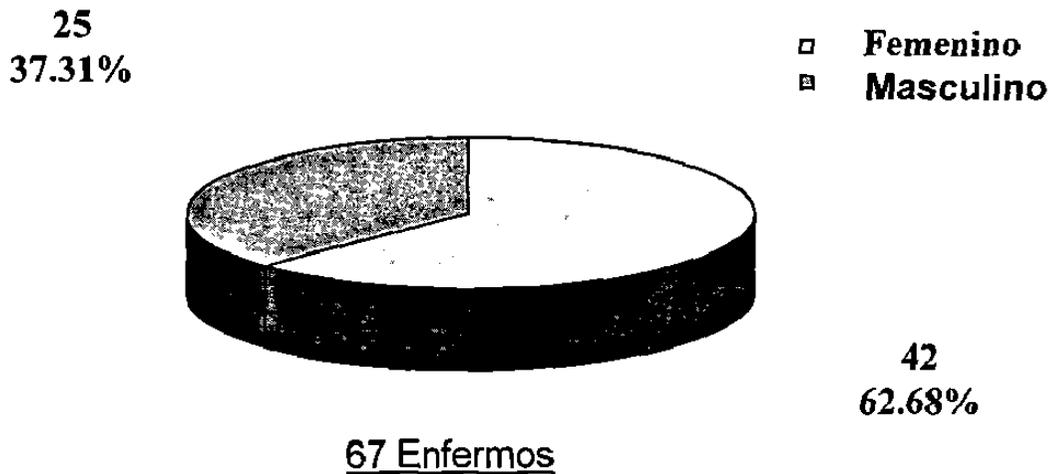
Se consideró con glucotoxicidad el enfermo que después de seis meses de NG su péptido C fuera menor de 2 ng postprandial y desensibilización cuando era mayor de esta cifra.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan en promedio, con una DE, y fueron procesados mediante el paquete estadístico Epi Info 6. Cuando se consideró necesario en las variables continuas, se utilizó prueba de "T" o "F", los índices de correlación, y en la comparación de pruebas sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

#### 4.- RESULTADOS

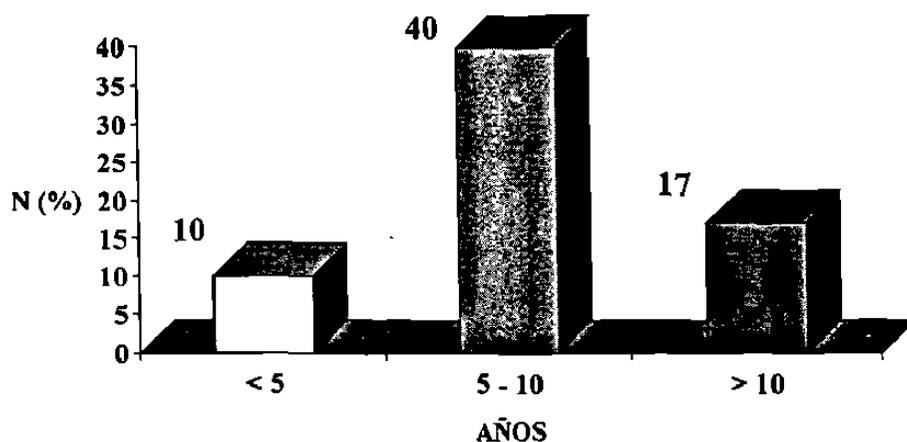
El grupo total fue constituido por 67 enfermos, distribuyéndose 42 en el sexo femenino y 25 en el masculino, la edad promedio fue de  $48 \pm 7$  años (fig. 1)



**Figura 1.- Distribución por sexo**

El IMC para el sexo masculino fue de  $33.9 \pm 2$  Kg/m<sup>2</sup> y en la mujer de  $32.8 \pm 3.4$  Kg. / m<sup>2</sup>.

El tiempo de evolución de la DM fue de  $8 \pm 3$  años, y con el uso de hipoglucemiantes orales fue de  $5 \pm 2$  años. Encontrándose un 14.9% menor de 5 años, entre 5 y 10 años un 59.7 % y más de 10 años un 25.3% (Fig.2).



**Figura 2.- Tiempo de evolución de la diabetes mellitus**

En 60 pacientes el medicamento más utilizado fue una sulfonilurea, predominó la glibenclamida en prácticamente todos los casos, a una dosis de 30 mg diarios, los siete pacientes restantes utilizaban una combinación de 30 mg de glibenclamida y 150 mg de fenformina.

La dosis de insulina fue bien tolerada ( $0.9 \text{ U} \pm 0.2 \text{ Kg. de peso}$ ), no se reportaron crisis sintomáticas de hipoglucemia y sólo se notó un incremento de peso en promedio de 1.9 Kg.

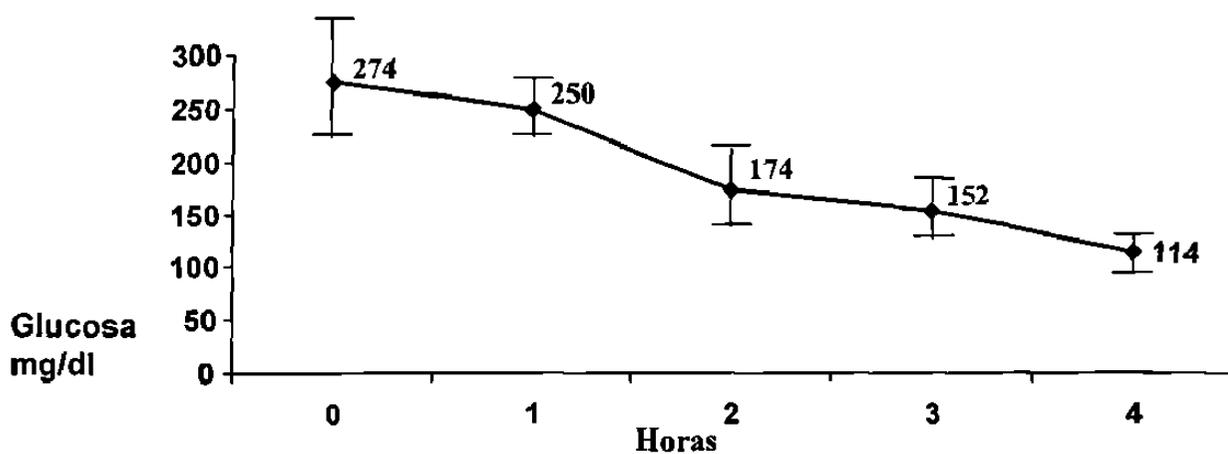
En la Tabla 1 se describe el perfil de lípidos, y la mejoría de los parámetros posterior a la disminución de la glucemia, así como su valor de p, según la prueba de T.

**TABLA 1**  
**PARÁMETROS METABÓLICOS**

<b>VARIABLES</b>	<b>INICIAL</b>	<b>6 MESES</b>	<b>VALOR DE p</b>
Glucemia (mg/dl)	274 ± 36	144± 12	0.0001
HgbA <sup>1</sup> C (%)	10.7± 1	8.4 ± 0.7	0.01
Colesterol total (mg/dl)	249 ± 32	224 ± 17	0.04
Colesterol HDL (mg/dl)	23 ± 9	40± 14	0.01
Colesterol LDL (mg/dl)	184 ± 15	170± 19	0.05
Triglicéridos (mg/dl)	236 ± 41	215 ± 35	0.001

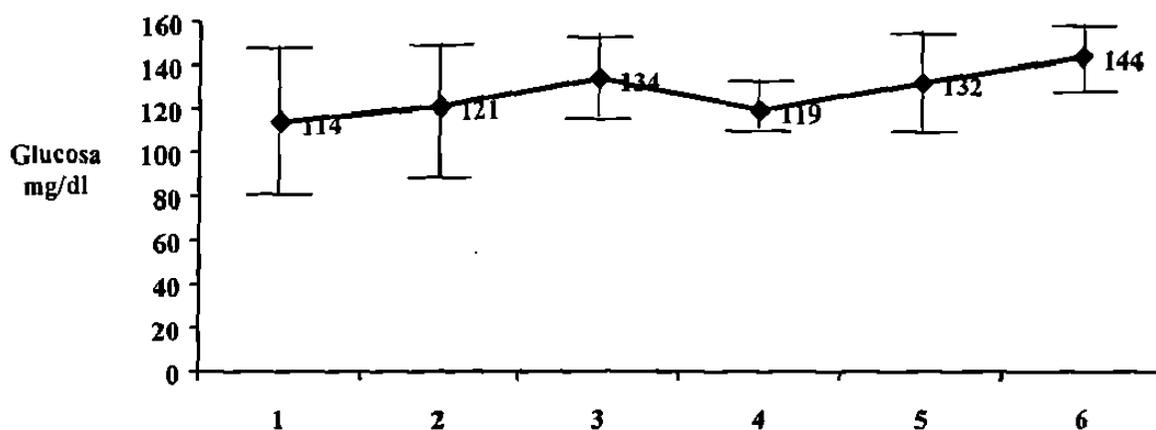
La HgbA<sup>1</sup>C era mayor al 9 % por criterio de inclusión y los niveles de glucemia en promedio eran de 274 ± 36 mg/dl. Las concentraciones iniciales y finales tienen, según la prueba de F, una diferencia significativa (p < 0.001)

En la fig.3 se observa la disminución paulatina del nivel de glucemia y como, en promedio a las cuatro horas, se alcanzó la NG con una dosis de insulina de 3U.



**Figura 3.- Promedio y Desviación Estándar de la cuantificación horaria de glucosa.**

En la Fig. 4 se describen las concentraciones de glucosa en todo el período de seguimiento, en promedio y su desviación estándar.



**Figura 4.- Promedio y Desviación Estándar de las cuantificaciones de glucosa durante todo el período.**

En la fig. 5 están referidas las determinaciones de péptido C basal y postprandial desde el momento 0, a las  $34 \pm 3$  h y a los 30, 60, 90 y 180 días.

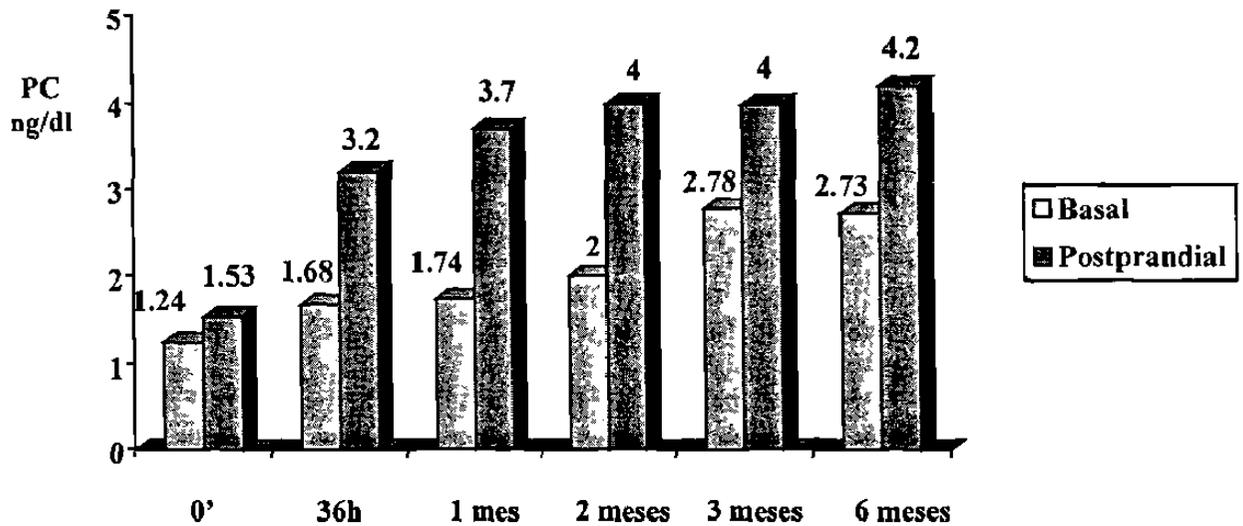


Figura 5.- Péptido C basal y postprandial durante el período de estudio.

Al comparar estas concentraciones existe una  $p < 0.001$ , desde los niveles iniciales, con relación a las cuantificaciones post infusión de insulina. La correlación entre el nivel inicial y final es de  $r = 0.84$  y en el postprandial de  $r = 0.89$ , en ambos casos  $p < 0.05$  (fig. 6)

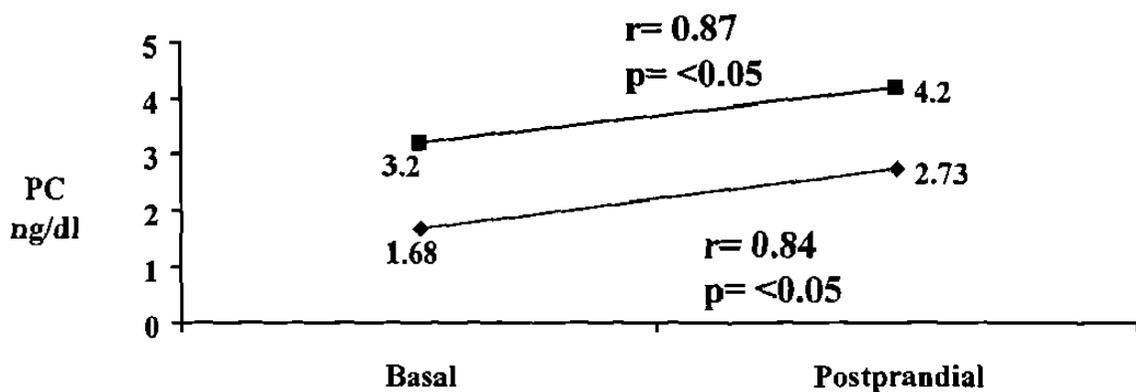
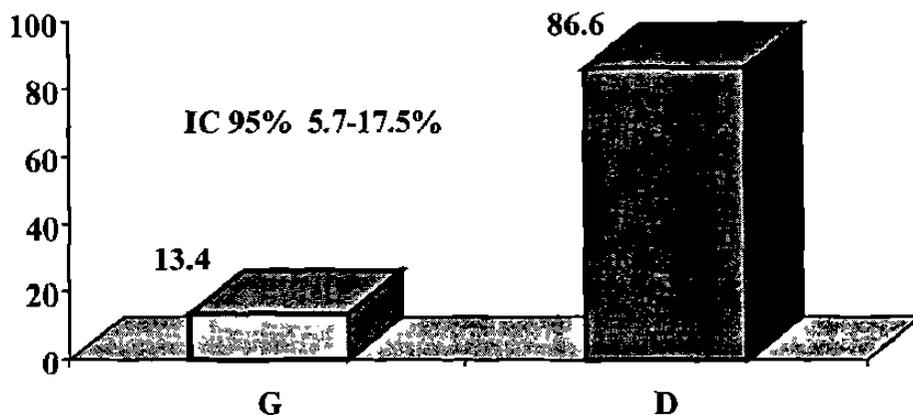


Figura 6.- Correlación entre el péptido C basal y postprandial

Al inicio del estudio, siete pacientes presentaban un péptido C postprandial menor de 2 ng, y después de seis meses, en nueve se logró documentar este trastorno (13.4%, con IC 95% de 5.37-17.5%). Estos serían los casos con una glucotoxicidad verdadera, y el resto corresponderían a desensibilización ( fig.7)



**Figura 7.- Porcentaje de pacientes con glucotoxicidad (G) y desensibilización (D).**

En la tabla 2, se describen las características individuales del grupo con el diagnóstico de glucotoxicidad.

**TABLA 2**  
**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON GLUCOTOXICIDAD**  
 (N = 9)

Sexo	7 femenino / 2 masculino
Edad(años)	48 ± 7
Evolución de la DM (años)	11 ± 4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 1.4

No encontramos correlación con la edad o el tiempo de evolución de la DM con la SI, sin embargo con el índice de masa corporal hay una significancia estrecha ( $r=0.74$ ,  $p<0.01$ ).

En la siguiente tabla de 2x2, se obtiene la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba rápida de NG al compararla con el “estándar de oro”, que sería la prueba después de seis meses de NG<sub>(19,22,43,45)</sub>, que se utiliza para el diagnóstico de glucotoxicidad/desensibilización, existió concordancia en 62 enfermos, dos falsas (negativas) y tres falsas (positivas).

**TABLA 3**  
**CARACTERISTICAS DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA**

- |   |                      |       |                     |
|---|----------------------|-------|---------------------|
| • | Sensibilidad         | 95.1% | (IC 95% 85.4-98.7)  |
| • | Especificidad        | 60%   | (IC 95% 17.0-92.7)  |
| • | Valor Predictivo (+) | 96.7% | (IC 95% 87.5-99.4)  |
| • | Valor Predictivo (-) | 50%   | (IC 95% 13.9- 86.1) |

## 5.- DISCUSIÓN

Se ha considerado que la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva, y que el tratamiento con dieta, ejercicio e hipoglucemiantes orales pierde su efectividad conforme se incrementa la duración de la DM, atribuyéndose en muchos de los casos a una pérdida de la secreción de insulina, cuando se ha evaluado por el nivel basal de péptido C, o por métodos matemáticos que cuantifican la relación glucosa e insulina<sup>(23)</sup>.

La causa de esta disminución progresiva de la función celular  $\beta$  no ha sido clarificada, sin embargo se ha atribuido un papel importante al pobre control metabólico<sup>(19)</sup>.

El encontrar en nuestro grupo de pacientes un incremento en la SI durante la NG apoya el diagnóstico de desensibilización y el considerarlo como la causa más común de FSHO y no a la glucotoxicidad como ha sido reportado por otros autores<sup>(19,43-46)</sup>.

El mecanismo de esta desensibilización no es conocido, sin embargo parece ser debido a un trastorno en la expresión del nivel de insulina y su aparato exocítico o su almacén en la célula  $\beta$ , a diferencia de la toxicidad de la glucosa en donde el daño es irreversible y cuyo efecto predominante es en el gene transcriptor de insulina<sup>(19,47)</sup>, que interviene en la acción o producción de ciertas proteínas esenciales en la regulación de su actividad.

La corrección de la hiperglucemia mejora la SI, sin embargo el tiempo que es necesario para que esto ocurra se ha estudiado poco, y el clínico, en general espera durante algunas semanas o meses de tratamiento con insulina, la recuperación de la función celular pancreática, y nuevamente una respuesta adecuada al manejo con hipoglucemiantes orales, proponiéndose diversas estrategias con el advenimiento de los nuevos medicamentos<sup>(43)</sup>.

En 1982 los doctores Vague y Pierde Moulin<sup>(17)</sup> estudiaron un grupo de cinco pacientes con DM tipo 2 y FSHO, normalizaron la glucosa mediante un páncreas artificial por espacio de 20 h, y encontraron al cuantificar péptido C antes y después de la NG, que con este tiempo es suficiente para mejorar el glucoreceptor de la célula  $\beta$ .

En 1986, el grupo del Dr. Groop <sup>(44)</sup> documentó que en los pacientes donde existía una FSHO, era factible que existiera una destrucción inmunológica de la célula  $\beta$ , ya que nueve de 22 pacientes con anticuerpos para la célula  $\beta$ , en el transcurso de dos años de seguimiento, sufrieron un deterioro progresivo de la función secretora en forma independiente de la evolución de la DM, control metabólico o índice de masa corporal, sugiriendo que nos encontrábamos ante una DM tipo 1 latente, e incluso refiriendo que esta determinación de anticuerpos tenía un valor importante en el diagnóstico y tratamiento de la DM de aparición en mayores de 35 años. En el momento actual, esta entidad está bien caracterizada y a continuación se mencionan algunas de sus manifestaciones:

- Edad de presentación en mayores de 35 años
- La presentación clínica enmascara a una DM tipo 2 no obeso.
- El control inicial puede ser con dieta o con hipoglucemiantes orales.
- Generalmente hacen una dependencia de insulina de uno a tres años más tarde.
- Tiene una determinación de Péptido C bajo en ayunas.
- Tiene marcadores inmunológicos contra la célula  $\beta$
- Se ha considerado a este grupo como pacientes con FSHO.

En 1987, el Dr. Schwartz y sus colaboradores<sup>(45)</sup> estudiaron a 69 enfermos con diagnóstico de DM tipo 2, obesos, con FSHO, y después de un tratamiento de 10 semanas con insulina, notaron que existía en prácticamente todos, una mejoría en la SI manifestada por incrementos en el nivel de péptido C, sin embargo, la recuperación de la sensibilidad en forma total no fue obtenida, concluyendo que quizá para este fenómeno se requiera de más tiempo en el mantenimiento de la NG.

Recientemente los doctores Clauson, Albarsson y Grill<sup>(16)</sup>, evaluaron a un grupo de enfermos con DM tipo 2 sin anticuerpos vs. célula  $\beta$  y con FSHO, a todos los trataron mediante una infusión de insulina por varios días y notaron que a partir del primer día, la SI, se incrementaba y que ésta correlacionaba muy bien con los niveles obtenidos a dos, tres y cuatro días, concluyendo que la normalización de la glucosa, mejora en forma ostensible la SI y ya que fueron descartados aquellos

con problema inmunológico, consideraron todo ello independiente de la edad y el tiempo de evolución de la DM (promedio de 68 y 14 años respectivamente).

Aunque existe evidencia de que carece de importancia la forma de como se realice la normalización de la glucosa, ya que siempre existirá un incremento en la SI, el estudio prospectivo que se lleva a cabo en el Reino Unido<sup>(46)</sup>, refiere que la función celular  $\beta$  se reduce en un 50 % al cabo de seis años, en forma independiente del control metabólico.

Nuestros hallazgos sugieren que el porcentaje de enfermos con una falla celular  $\beta$  permanente es bajo, por lo tanto estamos obligados a buscar en aquellos pacientes con FSHO factores modificables, (transgresión en la dieta, infección inaparente, drogas que antagonizan la secreción o acción de la insulina etc.) y al corregir la hiperglucemia, que como hemos observado no amerita un período de observación prolongado, evaluarlos otra vez y quizá sea factible controlarlos nuevamente con medicamentos orales, más aún cuando con las nuevas familias de medicamentos (metformina, acarbosa, troglitazona) su eficacia depende de la cantidad de insulina endógena.

El uso indiscriminado de insulina en estos pacientes tiene sus desventajas, ya que para conseguir un control adecuado, las dosis tienden a ser altas, lo que se ha asociado a una aceleración en los procesos de aterosclerosis e hipertensión arterial<sup>(36,42)</sup>, además de una ganancia importante de peso, que obligan a una dieta hipocalórica estricta en ocasiones difícil de aceptar.

En nuestro medio no contamos con la tecnología para determinar anticuerpos vs célula  $\beta$ , sin embargo consideramos por nuestros resultados, que el porcentaje de enfermos con esta anomalía debe ser pequeño. La RI en nuestra raza es alta, e incluso se nos considera de los grupos étnicos de riesgo para otras enfermedades que cursan con hiperinsulinismo como hipertensión arterial, hiperlipidemia, y en si con el llamado Síndrome X metabólico<sup>(4, 5)</sup>, y quizá a ello pudiera deberse a que a pesar de la edad y el tiempo de evolución de la DM en el grupo estudiado, la reserva pancreática aun era suficiente.

Al igual que los reportes previos, notamos que al cuantificar péptido C en presencia de hiperglucemia se subestima la función de la célula  $\beta$ , por lo que normalizar la glucosa debe ser un

requisito antes de realizar esta prueba. Si se prefiere hacerlo en forma "*tradicional*", el tiempo de espera sería de semanas o meses, por lo que sugerimos que para este propósito una NG de horas como la que llevamos a cabo en nuestros enfermos es suficiente, fácil de realizar, no se requiere de una gran tecnología y prácticamente es inocua, ya que con una vigilancia adecuada del paciente el peligro de hipoglucemia es pequeño, además de que correlaciona bien con los resultados obtenidos después de tres y seis meses de tratamiento, minimizándole molestias al enfermo.

Las modificaciones en el perfil de lípidos las atribuimos a la mejoría en el control metabólico.

## 6.- CONCLUSIONES

- El porcentaje de enfermos con disminución permanente de la función celular  $\beta$  es bajo (13.4%).
- Para evaluar el diagnóstico diferencial de desensibilización o glucotoxicidad, la cuantificación de péptido C debe ser en NG de un mínimo de 24 h como requisito indispensable.
- El péptido C en ayunas correlaciona bien con el postprandial.
- La sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba de NG aguda es alto, y llena los requisitos para ser considerada una buena prueba de escrutinio, en el diagnóstico diferencial de desensibilización *versus* glucotoxicidad.
- Para la mayoría de los casos de FSHO, un periodo corto de insulino terapia restablecerá la sensibilidad del receptor de glucosa de la célula  $\beta$ , haciéndolos quizá nuevamente candidatos a medicamentos orales.

## RESUMEN

Héctor Eloy Tamez Pérez

Fecha de graduación: Junio, 1999

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

**Título del Estudio: DESENSIBILIZACIÓN *versus* GLUCOTOXICIDAD EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y  
FALLA SECUNDARIA A HIPOGLUCEMIANTES  
ORALES**

Número de páginas: 30

Candidato para el grado de Doctor  
en Medicina

**Área de estudio: Ciencias de la Salud. Endocrinología**

**Propósito y Método del Estudio:** La diabetes mellitus tipo 2 es un síndrome que se presenta en un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común a la hiperglucemia y con tres anormalidades metabólicas: un defecto en la secreción de insulina para el nivel de glucosa, un incremento en la secreción hepática de glucosa y una resistencia a la acción de la insulina. El tratamiento habitual incluye medidas no farmacológicas y drogas orales, que al paso del tiempo pierden su efectividad por diferentes mecanismos. En 67 enfermos con falla secundaria a los hipoglucemiantes orales seguidos a 2 años, observamos que sólo 9 (13.4%) presentaron el fenómeno de glucotoxicidad (falla permanente para la secreción de insulina), cuantificada por la determinación de Péptido C basal y con un estímulo de glucosa.

**Contribuciones y Conclusiones:** El porcentaje de enfermos con disminución permanente de la función celular beta es bajo, generalmente un período corto de insulinoterapia restablecerá la sensibilidad del receptor de glucosa de la célula pancreática, haciéndolos quizá nuevamente candidatos a medicamentos orales.

FIRMA DEL ASESOR: \_\_\_\_\_



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report. *Diabetes Care* 20: 1183-97, 1997
- 2.- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E: Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 15: 442-55, 1992.
- 3.- Guenther Boden: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46: 3-10, 1997.
- 4.- Reaven GM: *Role of insulin resistance in human diabetes*. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
- 5.- Porte D: Beta cells in type II diabetes mellitus: *Diabetes* 40: 166-80, 1991.
- 6.- Yki Jarvinen H: *Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus*. *The Lancet* 343: 91-5, 1994.
- 6A.- Kahn B B: *Facilitative glucose transporters : Regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes*. *J Clin Invest* 89: 1367-74, 1992.
- 7.- Westmark P, Johnson KH, O Brian TD, Betsholtz C: *Islet amyloid polypeptide – a novel controversy in diabetes research*. *Diabetologia* 35: 297-303, 1992.
- 8.- Yki Jarwinen H : *Glucose toxicity* . *Endoc Rev* 13: 415-31, 1992.
- 9.- Turner RC, Holman RR: *Insulin use in NIDDM*. *Diabetes Care* 13: 1011-20, 1990.
- 10.- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA : *Glucose toxicity*. *Diabetes Care* 13: 610-30, 1990.

- 11.- Kosaka K, Kuzuya T, Hagura R: *Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes mellitus in independent of the mode of treatment.* Diabetologia 18: 23-8, 1980.
- 12.- Hollenbeck C Reaven G: *Treatment of patients with non insulin diabetes mellitus: diabetic control and insulin secretion and action after different treatment modalities.* Diabetic Med 4: 311- 6, 1987.
- 13.- Tamez Pérez HE, Ilan Torres J, Oliveros Rodriguez A: *Glucotoxicidad en DMNDI.* Rev Med IMSS (Méx) 32: 503-6 , 1994.
- 14.- Tamez Pérez HE, Ilan Torres J, Santos Flores R: *Beta cell toxicity in NIDDM.* Diabetes (Suppl 1) 39: 238, 1990.
- 15.- Andrews W, Vasquez B, Nagulesparan M: *Insulin therapy in obese, non insulin dependent diabetes induce improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal.* Diabetes 33: 634-42, 1984.
- 16.- Clauson P, Alvarsson, Grill V: *Enhancement of beta cell secretion by blood glucose normalization in type 2 diabetes associated with fasting C peptides levels.* J Internal Med 241: 493-500, 1997.
- 17.-Vague P, Moudin JP: *The defective glucose sensitivity of the beta cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia.* Metabolism 31: 139-42, 1982.
- 18.- Hidaka H, Klimes I: *improvement of insulin secretion but not insulin resistance after short term control of plasma glucose in obese type 11 diabetics.* J Clin Endocrinol Metabol 54: 217-22 1981.
- 19.-Robertson R, Olsson, Zhang HJ: *Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization . A new message from the insulin gene.* Diabetes 43: 1085-9, 1994.
- 20.- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.: *Glucose clamp technique; a method for quantifying insulin secretion and resistance.* Am J Physiol 237: E 214-23, 1979.

- 21.- Clark PM, Hales CN : How to measure plasma insulin. *Diabetes and Metab Rev* 10: 79-90, 1994.
- 22.- Howorka R, Jones R: How to measure insulin secretion. *Diabetes and Metab Rev* 10: 91-117, 1994.
- 23.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 : 412-419, 1985.
- 24.- Bergman RN, Iden YZ, Bowden CR, Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236: E 667-77, 1979.
- 25.- Temple RC, Clark P, Hales CN : Radioimmunoassay may overestimate insulin in non-insulin dependent diabetics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32: 689- 93, 1990.
- 26.- Tamez Pérez HE, Garcia Vallejo C, Santos Flores R,: Péptido C en diabetes mellitus tipo 2 y la decisión de terapia con insulina. *Arch Invest Méd (Méx)* 21: 123-6, 1990.
- 27.- Faber OK, Binder C: C Péptide : An index of insulin secretion. *Diabetes and Metab Rev* 2: 331-45, 1986.
- 28.- Polansky KS, Rubenstein A H: The limitations to and valid use of C peptide as a marker of the secretion of insulin. *Diabetes* 35: 379-86, 1984.
- 29.- Van Cauter E, Mestrez J, Sturis J, Polonsky KS : Estimation of insulin secretion from C peptides levels. *Diabetes* 41 : 368- 77, 1992.
- 30.- Caro JF: Insulin resistance in obese and non obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 691-5, 1991.

- 31.- American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement) *Diabetes Care* 20: S5- S 17, 1997.
- 32.- Consensus Statement . The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 11: 1510- 18, 1995.
- 33.-Tamez Pérez HE: Hipogluceminas orales : En Islas S, Lifshitz A Eds. *Diabetes Mellitus*. Ed. Interamericana. 1993, 241-52.
- 34.- De Fronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 541-49, 1995.
- 35.- Lee A, Bray GA: Metformin decreases food consumption in obese non insulin dependent diabetes . *Diabetes* 45 (Suppl 2): 170 A, 1996.
- 36.- Sulfin TV, Bosman D, krents AJ: Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 925-8, 1997.
- 37.- Tamez Pérez HE, Gómez de Ossio D, Martínez BI: Normoglucemia en el paciente con DMNID de reciente diagnóstico. *Terapia No farmacológica vs terapia farmacológica*. *Rev Med Intern* 6:272-5 1997.
- 38.- Bate K, Colman PG: New pieces in the puzzle of diabetes. *Lancet* 348: (Suppl 1 ) 4, 1996.
- 39.- Clissold SP, Edwards C: Acarbose: A preliminary reviews of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutical potential. *Drugs* 35: 214-43, 1988.
- 40.- Chiassian JL, Josse RG, Leiter M, Milhic M, Nathan DM, Palmason C et al. : The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 19: 190-3, 1996.

- 41.- Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen : Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J of Med* 31: 1182-92, 1994.
- 42.- Nyce MR., Considine RV, Caro J : Effect of troglitazone on leptin production. *Diabetes* 45: 1278-86, 1996.
- 43.- Bell D: Converting patients with type 2 diabetes from insulin requiring to non insulin requiring. *Clinical Diabetes* 15: 1-6 ,1997.
- 44.- Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D.: Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35: 237-41, 1986.
- 45.- Schwartz S, Fische J, kipnes M, Boyle M: Effects of short term insulin therapy upon therapeutic responses to glipizide. *Am J Med* 83: 22-9, 1987.
- 46.- UK Prospective Diabetes Study 16. *Diabetes* 44: 1249-1258, 1995.
- 47.- Haffner SN, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP: Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7 year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 44: 1386-1391, 1995.

## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

**Héctor Eloy Tamez Pérez**

**Candidato para el grado de**

**Doctor en Medicina**

**Tesis: DESENSIBILIZACIÓN *versus* GLUCOTOXICIDAD EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FALLA SECUNDARIA A  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

**Campo de estudio: Ciencias de la Salud**

**Biografía:**

**Datos personales:** Nacido en Monterrey, N.L. el 3 de septiembre de 1951, hijo de Victoria Pérez Flores y Pedro Tamez Almaguer (finado)

**Educación:** Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido de Médico Cirujano y Partero en 1975, especialista en Medicina Interna en 1977 y especialista en Endocrinología en 1983.

**Experiencia Profesional:** Médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Jefe de Educación e Investigación. Profesor auxiliar de ciencias clínicas en la Universidad de Monterrey.

