

REVERSIBILIDAD DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE

José G. Jiménez Montero*, Marco A. Vargas Picado*, Eric Mora Morales**.

RESUMEN

En once pacientes diabéticos (5 varones y 6 mujeres) no insulino dependientes (DMNID) con edades ($X \pm SEM$) de $53,7 \pm 2,1$ años e índice de masa corporal de $28,7 \pm 1,0$ Kg/m², se estudió el efecto de una intervención nutricional y pérdida de peso sobre el perfil glucémico, la secreción y acción de la insulina, empleando las técnicas de hiperglucemia y euglucemia sostenidas, antes y al final de un período de 12 meses de observación. Al inicio la ingesta calórica fue de 1600 ± 242 Kcal y se redujo a 1223 ± 157 y a 1177 ± 187 Kcal ($p < 0,02$) a los 6 y 12 meses de intervención dietética, respectivamente. Antes de la intervención, el peso era de $68,9 \pm 3,0$ y bajó a $64,7 \pm 3,2$ kg, ($p < 0,02$) a los 12 meses; las concentraciones de glucemia en ayunas fueron de $161,1 \pm 12,4$ y $127,3 \pm 5,6$ mg/dl, ($p < 0,02$) y las post-prandiales de $181,0 \pm 17,1$ y $143,2 \pm 8,6$ mg/dl, ($p < 0,048$) en los mismos períodos de tiempo. El área debajo de la curva de la primera fase de secreción de insulina (0-10 min) fue me-

no en DMNID comparada con la de los controles ($324,0 \pm 50,2$ vs $558,6 \pm 91,4$ uU/ml/hora, $p < 0,01$). La segunda fase (10-120 min) fue de $4.234,2 \pm 968,9$ y de $8.858,5 \pm 1520,0$ uU/ml/hora en DMNID y controles ($p < 0,01$), respectivamente. Con la intervención, la respuesta insulínica durante la primera fase aumentó levemente, no obstante, este cambio no fue significativo. La sensibilidad a la insulina en DMNID estaba marcadamente reducida comparada con el grupo control ($2,9 \pm 0,3$ mg/kg/mm vs $6,0 \pm 0,6$ mg/kg/mm, $p < 0,01$). Después de la intervención dietética y pérdida de peso la sensibilidad a la glucosa aumentó de $2,9 \pm 0,32$ a $3,71 \pm 0,27$, $p < 0,030$). En conclusión, estos resultados demuestran la reversibilidad parcial de la resistencia a la insulina en DMNID mediante intervenciones no farmacológicas y señalan que la reducción de la resistencia a la insulina explica el mejoramiento en el control glucémico. (Rev. Cost. de Ciencias Médicas. 1996. 17-3:24-35).

* Unidad de Bioquímica y Nutrición, Instituto Costarricense de Investigación Nutrición y Salud (INCIENSA), Tres Ríos, Costa Rica y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Departamento de Endocrinología, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

CORRESPONDENCIA:

Dr. José G. Jiménez Montero
Merck Sharp & Dohme (I. A.) Corp.
Sucursal Centroamericana
Teléfono: (506) 232 10 11
Fax: (506) 232 5727

Palabras clave: Control glucémico en diabetes mellitus, secreción y resistencia insulínica.

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente (DMNID) es una enfermedad que generalmente se presenta en personas obesas y se caracteriza por alteraciones en el patrón de secreción de la insulina y la resistencia a la acción de esta hormona(1-3).

Estudios recientes en pacientes con DMNID demuestran que la célula beta secreta cantidades insuficientes de insulina para compensar la resistencia a la insulina (3).

La hiperglicemia en el diabético se considera que es la consecuencia de una sobreproducción hepática de glucosa y de una disminución en su utilización, particularmente, en el músculo y en el tejido adiposo (1).

El tratamiento nutricional y la pérdida de peso mejora el control glucémico en diabéticos (1,4); sin embargo, los mecanismos asociados con esto no son claros y podría deberse a cambios en la acción de la insulina, variaciones en la secreción hormonal, o a una combinación de estos efectos.

En estudios de relativa corta duración se reportó que el control glucémico restablece parcialmente el defecto de la primera fase de secreción de insulina (5-6); no obstante, se desconoce si el mejoramiento de la secreción de insulina se mantiene por un tiempo prolongado.

Porte et al (3) han señalado que la hiperglicemia per se (efecto tóxico de la glucosa) puede afectar la secreción hormonal y empeorar el estado metabólico del diabético. Por lo tanto, la normoglicemia sería un elemento fundamental en el tratamiento del paciente con DMNID en un esfuerzo para evitar el deterioro progresivo de la función de las células beta (3).

Alternativamente el deterioro del control glucémico que se observa en pacientes con DMNID podría ser el resultado de un aumento de la resistencia a la insulina. En este estudio se evaluó la secreción y acción de la insulina en una muestra de pacientes con DMNID antes y después de una intervención dietética y de pérdida de peso con el fin de entender mejor los mecanismos asociados al mejoramiento de su control glucémico.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos:

El grupo de estudio lo constituyen once pacientes diabéticos (5 varones y 6 mujeres) con edades promedio de $53,7 \pm 2,1$ años, diagnosticados de acuerdo con criterios establecidos (7) en control glucémico aceptable constituyen. Los pacientes que voluntariamente aceptaron participar fueron reclutados de la Clínica de Diabetes del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. Todos estaban en tratamiento dietético o con dieta e hipoglicemiantes orales y tenían una evolución corta de su enfermedad, excepto dos en los que la duración fue de 7 años. Los pacientes no tenían evidencia clínica de cardiopatía isquémica y las pruebas de función renal, tiroidea y hepática eran normales. Seis pacientes eran hipertensos en control con inhibidores de la enzima convertidora. Ninguno requería insulina exógena para el control glucémico. Con el fin de comparar los resultados obtenidos en los pacientes diabéticos se efectuaron estudios de hiperglicemia y euglicemia sostenida en 11 sujetos no diabéticos que sirvieron como controles. Los sujetos del grupo control eran personas sanas, de los cuales 5 eran varones con edad promedio de $38,8 \pm 6,0$ años, IMC $24 \pm 2,0$ kg/cm, presión sistólica $131,6 \pm 17,7$, diastólica $85,0 \pm 8,6$ mmHg y 6 eran mujeres con edades de $51,0 \pm 4,3$ años, IMC $24,9 \pm 3,3$ kg/cm, presión sistólica $131,6 \pm 17,7$ y diastólica $86,6 \pm 9,4$ mmHg. Todos eran funcionarios de INCIENSA o familiares que voluntariamente aceptaron participar en este estudio. Ninguno tenía evidencia de enfermedades crónicas, sus glicemias de ayuno y pos-prandiales y el perfil lipídico estaban dentro de ámbitos normales.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Interinstitucional del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento después de explicarles el protocolo, los procedimientos y las posibles complicaciones del estudio.

PROTOCOLO

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica, un examen físico y una historia nutricional.

Los estudios de secreción y acción de la insulina (8) se realizaron en forma ambulatoria. A los pacientes se les recomendó que consumieran como mínimo 250 gramos de hidratos de carbono durante los tres días previos al estudio y que no hicieran ejercicio intenso el día anterior.

En 10 pacientes se realizó el estudio de hiperglucemia sostenida al inicio (T0) ya los 6 meses (T6); en 8 de ellos el estudio se repitió a los 12 meses (T12). La euglucemia sostenida se realizó en 5 pacientes al inicio y se repitió a tiempo T12. En ningún paciente se efectuaron estudios de euglucemia sostenida a los seis meses.

Posteriormente a los dos estudios de hiperglucemia y euglucemia sostenidas, los pacientes recibieron una intervención nutricional que se llevó a cabo en sesiones individuales. Durante las sesiones se revisó la ingesta de alimentos empleando un registro de tres días, se prescribieron y explicaron las dietas diabéticas a cada paciente de acuerdo con las normas establecidas en el tratamiento dietético del diabético (9). En la dieta calculada se redujeron aproximadamente 500 a 750 kilocalorías por día. Los pacientes se evaluaron mensualmente durante los primeros tres meses y luego

a intervalos de 2 meses y se obtuvieron registros de alimentos cada 3 meses.

Se recomendó a los pacientes aumentar la actividad física mediante una caminata de 15-20 minutos, por lo menos tres veces a la semana. Este cambio del estilo de vida se evaluó mediante interrogatorio a los pacientes.

Los pacientes que estaban tomando hipoglucemiantes orales suspendieron estos agentes 8 días antes de cada estudio de hiperglucemia o de euglucemia sostenidas con el fin de evitar el efecto de estos agentes sobre la secreción y acción insulínica.

Los pacientes fueron controlados con glucemias en ayuno y post-prandial durante este período. En ningún caso se presentó hiperglucemia que ameritara suspender los estudios de dinámica insulínica.

Los pacientes que estaban tomando hipoglucemiantes orales continuaron con esta medicación después de realizar cada estudio de dinámica insulínica.

HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA

Los estudios de hiperglucemia sostenida (8) se efectuaron de la siguiente manera: después de un ayuno de 10 horas, a los pacientes se les colocó un angiocath en una vena del antebrazo para infundir una solución de dextrosa al 50% y elevar la glucemia 125 mg/dl sobre la concentración basal durante 2 horas.

Se canuló con una aguja pericraneal una vena dorsal de la mano contralateral la que se colocó en una cámara térmica a 67°C, para asegurar la arterialización de la sangre venosa. Esta vía, que se mantuvo permeable mediante la infusión lenta de una solución salina, sirvió para tomar muestras de sangre venosa arterializada a intervalos de tiempo predeterminados.

La respuesta de la insulina al estímulo hiperglucémico se evaluó determinando la concentración plasmática de insulina inmunoreactiva (10) en condiciones basales, luego cada 2 minutos durante los primeros 10 minutos y luego cada 20 minutos. La hiperglucemia se mantuvo constante mediante la infusión de la solución de dextrosa al 50% que se varió de acuerdo a la glucemia plasmática determinada cada 5 minutos.

La infusión de glucosa se realizó empleando bombas de infusión IMED 960 y la medición de glucosa plasmática se efectuó por medio del método de glucosa oxidasa (Beckman Glucose analyser II, Beckman Instruments Corp, Fullerton, Calif).

EUGLUCEMIA SOSTENIDA

El estudio de euglucemia sostenida (8) se efectuó una semana después. Se procedió en forma similar colocando las dos vías venosas descritas y empleando una bomba de infusión IMED 960, para la administración de una dosis de carga de insulina humana (Humulin C) durante 14 minutos con el fin de elevar rápidamente la concentración plasmática de insulina a 100 uU/ml y luego la infusión de insulina se mantuvo constante (dosis de 40 uU/m²/min) por las restantes dos horas. La concentración de insulina inmunoreactiva (10) y de péptido C (11) se midieron en estado basal y cada 20 mm durante dos horas.

En los pacientes diabéticos se administró una infusión variable de dextrosa al 50% cuando la glicemia bajó a concentraciones de 90-100 mg/dl. Para mantener esa concentración, la glucemia se midió cada 5 minutos empleando el método de glucosa oxidasa (Beckman Glucose analyser II, Beckman Instruments Corp, Fullerton, Calif) y la infusión

de dextrosa se ajustó de acuerdo a la glucemia deseada (90-100 mg/dl). En las personas no diabéticas la infusión de dextrosa al 50% se inició a partir del minuto 4, con el fin de evitar una hipoglucemia.

La hiperinsulinemia alcanzada asegura una supresión de la producción hepática de glucosa, por lo tanto, la glucosa administrada representa la utilización de glucosa mediada por insulina y constituye una medición de la sensibilidad a esta hormona (8,12). La glucosa administrada en los últimos 60 minutos se promedia para calcular la captación de glucosa en mg/kg/mm, valor que se demonima «M» (8,12).

METODOS ANALITICOS

Los resultados se reportan como promedio \pm error estándar del promedio. Las comparaciones entre el mismo grupo se hicieron empleando la prueba de Student apareada y entre diferentes grupos empleando la prueba de Student no apareada. Para considerar las diferencias significativas la p debería ser menor o igual a 0.05.

RESU LTADOS

Las características pertinentes de los pacientes estudiados se muestran en el Cuadro 1.

La ingesta calórica al inicio fue de 1600 \pm 242 Kcal y se redujo a 1223 \pm 157 y a 1177 \pm 187 Kcal a los 6 y 12 meses respectivamente (p < 0,02).

Al comparar el peso y las glucemias antes y al final de la intervención se observó que los pacientes redujeron peso de 68,9 \pm 3,0 a 64,7 \pm 3,2 kilos, (p < 0,02); las concentraciones de glucemia en ayunas fueron de 161,1 \pm 12,4 y 127,3 \pm 5,6 mg/dl, (p < 0,02) y las post-pran-

CUADRO 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES DIABETICOS

Caso	EDAD/ SEXO	PESO (Kg)	IMC (Kg/m²)	Glucemia (mg/dl)	Presión arterial	Duración diabetes
1	52/M*	72,7	26,7	130	140/80	1 año
2	58/F*	57,0	25,3	130	180/95	4años
3	56/F*	56,0	27,0	164	130/90	2 años
4	41/M*	74,4	25,6	91	120/80	1 mes
5	58/F*	69,0	32,8	161	170/100	3 años
6	47/M	73,7	25,5	119	110/70	2 meses
7	57/M*	83,2	27,7	136	120/80	2 años
8	47/F	79,0	34,0	102	130/90	1 año
9	53/F*	81,0	33,8	182	140/90	7 años
10	55/F*	72,5	30,6	198	140/100	7 años
11	67/M	70,8	26,6	206	150/90	6 meses
X ±	53,7 ±	71,7 ±	28,7 ±	147,1 ±		
SEM	2,1	2,6	1,0	11,4		

IMC = índice de masa corporal (Kg/m²).

* pacientes en tratamiento con hipoglicemiantes orales.

diales de 181,0 ± 17,1 y 143,2 ± 8,6 mg/dl, (p < 0,048).

La presión arterial se mantuvo dentro de los límites aceptables durante todo el estudio.

En 3 pacientes se suspendió el tratamiento con hipoglicemiantes orales (glibenclamida) a los 12 meses de seguimiento porque presentaron glucemias de 100 mg/dl o menores y en ocasiones síntomas sugestivos de hipoglucemia. En otro paciente la dosis del hipoglicemiante oral se redujo de 15 mg a 5 mg diarios.

La Figura 1 ilustra, en los pacientes diabéticos, la respuesta sistémica de la

insulina inmunoreactiva al estímulo hiperglicémico antes (T0), durante la pérdida de peso (T6) y cuando el peso estaba estable al final de los 12 meses (T12). El área debajo de la curva de insulina inmunoreactiva (0-10min) medida en uU/ml/hora fue de 324,0 ± 50,2 en los diabéticos y de 558,6 ± 91,4 en los controles (p < 0,01). La segunda fase (10-120 mm) fue de 4.234,2 ± 968,9 y de 8.858,5 ± 1520,0 en diabéticos y controles (p < 0,01), respectivamente.

Durante el estudio basal siete pacientes presentaron una disminución en la respuesta insulínica (0-10 mm) en vez del aumento esperable, durante los prime-

Hiperglucemia sostenida en diabéticos

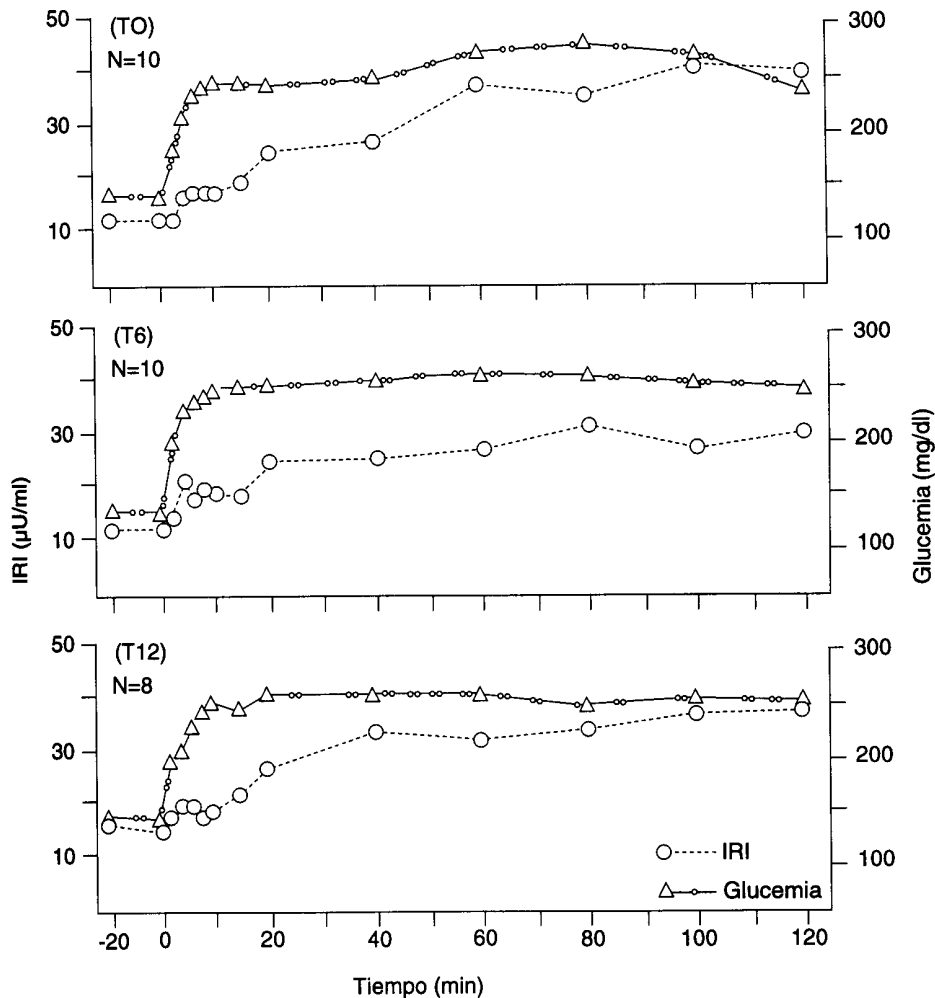


FIGURA 1. Concentraciones de glucemia (mg/dl) e insulina inmunoreactiva (uU/ml) durante la hiperglucemia sostenida antes (T0), 6 meses (T6) y 12 meses (T 12) después de la intervención nutricional pacientes diabéticos no insulino dependientes.

ros 10 minutos, respuesta no observada en ningún sujeto control.

La respuesta de la insulina inmunoreactiva durante la primera fase (0-10 mm) aumentó levemente a los 6 y 12 meses (334.0 ± 141 y 374.5 ± 63 uU/ml/

hora); no obstante, este cambio no fue significativo, como tampoco lo fue la respuesta de segunda fase ($3209,1 \pm 519$ y $3978,0 \pm 677$ uU/ml/hora). En dos pacientes, la respuesta sistémica de insulina se redujo con la pérdida de peso.

La sensibilidad a la insulina medida empleando la técnica de euglucemia sostenida, se efectuó en 5 pacientes antes y a los 12 meses. El cuadro 2 muestra los resultados de los estudios de euglucemia sostenida en condiciones basales (T0) y en la Figura 2 se comparan estos estudios antes y después de la intervención dietética y pérdida de peso. Como se observa en ambos estudios de euglucemia sostenida los niveles de glucemia e insulinemia fueron similares. La figura 3 ilustra los cambios en la utilización de la glucosa «M», que aumentó de $2,9 \pm 0,31$ a $3,71 \pm 0,27$, $p < 0,030$). Durante los estudios de euglucemia sostenida, la producción endógena de insulina determinada por las concentraciones plasmáticas de péptido C, se suprimió significativamente (dato no mostrado) como se ha reportado de previo (12); por lo tanto, la utilización de la glucosa «M» se consideró como el efecto de la insulina administrada por vía endovenosa.

DISCUSION

En este informe se verifica, en pacientes con DMNID, el efecto de una intervención nutricional, el aumento en la actividad física y la pérdida de peso sobre el control glucémico, la secreción y acción de la insulina.

Con esta intervención y la pérdida de peso correspondiente se produjo un mejoramiento en el control glucémico como se demostró con la reducción en las concentraciones de glucemia de ayunas y post prandiales. Aunque se ha reportado que la edad del paciente disminuye el efecto de la restricción calórica sobre el control glucémico (13), en este grupo de pacientes la edad no pareció ser un factor determinante que modificara la disminución de la glucemia.

En los diabéticos en el tiempo basal (T0), se observó leve respuesta en la primera

fase de secreción y una segunda fase significativamente disminuida comparada con la respuesta observada en el grupo control, ante un estímulo hiperglucémico de magnitud similar. Aún más, en algunos pacientes se observó que la concentración de la insulina inmunoreactiva durante la primera fase (0-10) declinó, fenómeno observado en forma aislada previamente (14), lo que sugiere que la hormona circulante se utiliza rápidamente y no existen reservas disponibles de insulina en la células beta durante la fase inicial de la hiperglucemia inducida.

Durante el período de intervención y pérdida de peso, la primera fase de secreción de insulina tendió a ser mayor, particularmente a los seis meses; sin embargo, este cambio no fue significativo.

La respuesta insulínica de segunda fase tampoco varió, excepto en dos pacientes en los que se presentó una reducción en la respuesta insulínica, efecto que podría ser debido a un aumento en el aclaramiento endógeno de insulina como se ha demostrado en obesos no diabéticos (15).

La resistencia a la insulina se manifestó por la presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayuno y se comprobó empleando la técnica de euglucemia sostenida que reveló una menor utilización de la glucosa, ($2,9 \pm 0,3$ mg/kg/mm) comparado con los controles ($6,0 \pm 0,6$ mg/kg/mm) y con el grupo histórico de referencia (12).

Los estudios de euglucemia sostenida realizados bajo condiciones similares en los dos períodos (antes y 12 meses después) permitieron evaluar el efecto de la intervención dietética y pérdida de peso sobre la sensibilidad a la insulina. El aumento en la utilización de la glucosa «M» de $0,73$ mg/kg/mm, representó un 24 por ciento de cambio y puede ser interpreta-

CUADRO 2

GLICEMIA, INSULINA INMUNOREACTIVA Y UTILIZACION DE LA GLUCOSA «M» DURANTE LA EUGLUCEMIA SOSTENIDA EN CONDICIONES BASALES

Caso	Glucemia (0)	Glucemia (60-120)	IRI (0)	IRI (60-120)	«M» (mg/kg/min)
4	92	95	12,0	98,0	2,93
6	120	98	15,8	130,0	3,45
9	159	98	25,9	126,6	2,02
10	112	103	30,3	147,5	2,62
11	102	98	8,1	142,2	3,90
X±	117.0±	98.4±	18.4±	128.8±	2.9±
SEM	11.5	1.3	4.2	8.6	0.31
CONTROL	82.0±	80.8±	6.4±	114.2±	6.0±
	2.5	1.0	0.6	21.4	0.31

Casos tienen la numeración de acuerdo a Cuadro 1.

Glucemia 0= glucemia basal, glucemia 60-120 mm = glucemia durante última hora de la euglucemia sostenida.

IRI 0 = insulina inmunoreactiva basal; IRI 60-120 min= insulina inmunoreactiva durante última hora de la euglucemia sostenida.

«M» utilización de la glucosa durante la euglucemia sostenida, indicador de la sensibilidad a la insulina. & p <0,01 comparado con controles y referencia.

do como un aumento en la captación de glucosa mediada por la insulina.

Aunque discreto, el cambio en la resistencia a la insulina fue clínicamente relevante y nos sirve para explicar la mejoramiento en el perfil glucémico y la reducción en la dosificación de los hipoglicemiantes orales, puesto que como se discutió anteriormente, la respuesta sistémica a la insulina no varió (Figura 1).

Puede notarse que a pesar del aumento en la sensibilidad de la insulina, los diabéticos siguen siendo resistentes a la acción de la insulina. Los estudios de euglucemia sostenida al final del período de 12 meses de seguimiento revelaron

que la captación de glucosa era menor comparada con los controles. Independientemente de los mecanismos asociados al control glucémico, es importante resaltar el beneficio potencial de este cambio en la reducción de las complicaciones de la diabetes. De acuerdo a los estudios recientes (16) el control estricto de la glucemia reduce significativamente las complicaciones crónicas asociadas con esta enfermedad.

La resistencia a la insulina es uno de los factores de mayor riesgo para el desarrollo de la DMNID, según se ha señalado recientemente (17-18). Los resultados de la presente investigación clínica

**Euglicemia sostenida en pacientes diabéticos
antes y después de la intervención**

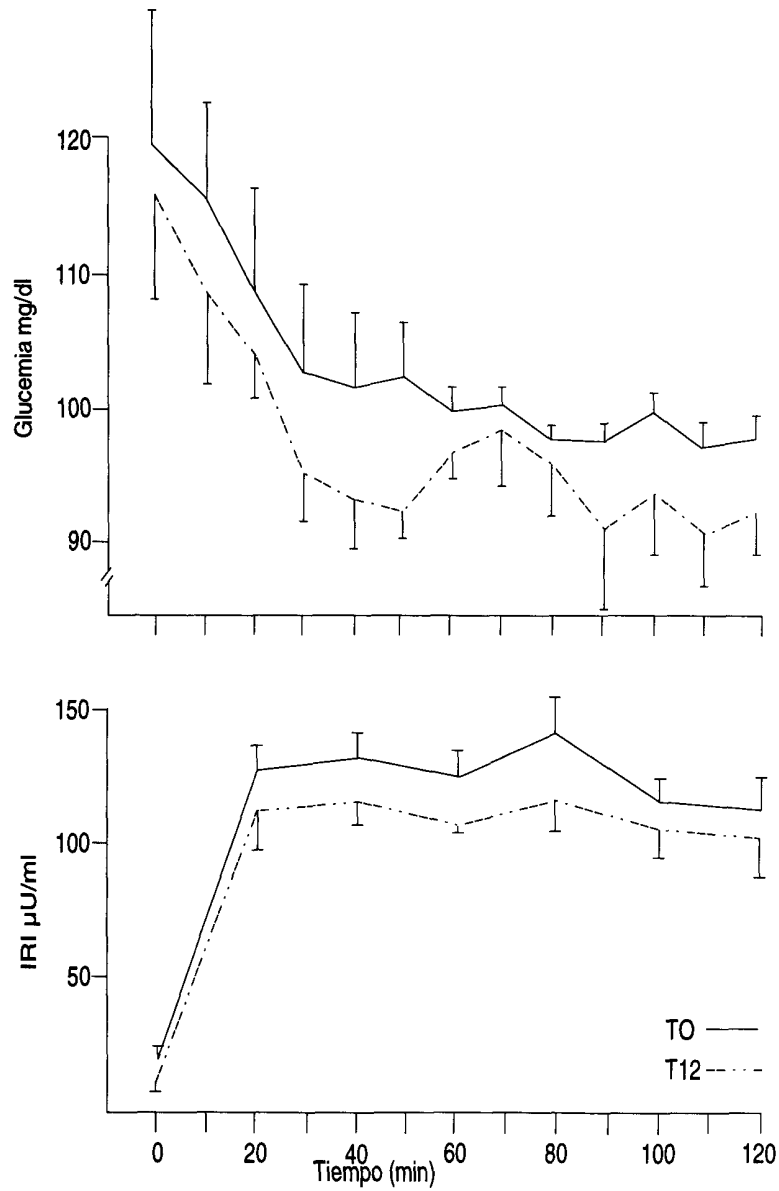
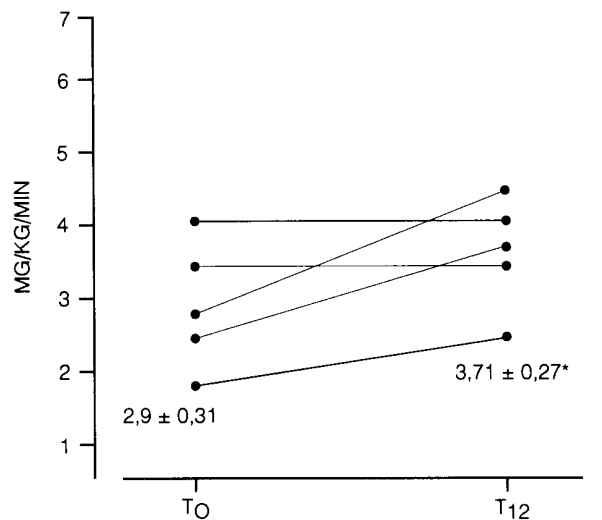


FIGURA 2. Concentraciones de glucemia (mg/dl) e insulina inmunoreactiva (uU/ml) durante la euglicemia sostenida antes (T0) y 12 meses (T12) después de la intervención nutricional en pacientes diabéticos no insulino dependientes.

Indice de sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos antes y después de la intervención



* P < 0,03 comparado con T₀

FIGURA 3. Utilización de la glucosa «M» (mg/kg/mm) durante la euglucemia sostenida antes (T₀) y 12 meses (T₁₂) después de la intervención nutricional en pacientes diabéticos insulino independientes.

demuestran que es posible revertir parcialmente la resistencia a la insulina en pacientes con DMNID, mediante intervenciones no farmacológicas e indican que el mejoramiento en el control glucémico se asoció con cambios en la sensibilidad a la insulina, pero no con variaciones en la respuesta sistémica de la insulina al estímulo hiperglucémico. Estos resultados son consistentes con recientes reportes (19) que señalan que las alteraciones en la respuesta de la célula beta están reducidas en DMNID y no se corrigen completamente con la pérdida de peso y el control glucémico.

ABSTRACT

Glycemic control, insulin secretion and action were studied in 5 male and six fe-

male non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients, (aged 53.7 ± 2.1 years old, body mass index 28.7 ± 1.0 Kg/m²), employing the hyperglycemic and euglycemic clamp techniques before and after 12 months of nutritional intervention and weight loss. At baseline, caloric intake in NIDDM patients was 1600 ± 242 Kcal and diminished to 1223 ± 157 and 1177 ± 187 kcal ($p < 0.02$) after 6 and 12 months of nutritional intervention, respectively. Body weight was $68,9 \pm 3.0$ before and $64,7 \pm 3,2$ kg, ($p < 0.02$) after intervention. Fasting and post-prandial glucose concentrations were $161,1 \pm 12,4$ and $127,3 \pm 5,6$ mg/dl, ($p < 0.02$) and $181,0 \pm 17,1$ and $143,2 \pm 8,6$ mg/dl, ($p < 0,048$) before and after intervention.

Compared to the controls, the area under the curve of first (0-10 min) and

second (10-120 mm) phases of insulin secretion were reduced in NIDDM patients ($324,0 \pm 50,2$ vs $558,6 \pm 91,4$ uU/ml/hour ($p < 0.01$) and $4.234,2 \pm 968,9$ vs $8.858,5 \pm 1520,0$ uU/ml/hour, $p < 0.01$, respectively. With the nutritional intervention, first phase insulin response increased but this change was not significant. Insulin sensitivity was markedly reduced in NIDDM patients compared to controls (2.9 ± 0.3 mg/kg/min vs 6.0 ± 0.6 mg/kg/min $p < 0.01$).

After the nutritional intervention and weight loss, insulin sensitivity increased from $2,9 \pm 0,32$ to $3,71 \pm 0,27$; $p < 0.030$). In conclusion, these results demonstrated that insulin resistance is partially reversible in NIDDM by means of non-pharmacologic interventions and the reduction in insulin resistance explained the improvement in glucose control.

Key words: Glucose control in diabetes mellitus, insulin secretion, insulin resistance.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los Señores Minor Mata Muñoz y Jorge Astúa Vega su asistencia técnica en la realización de estos estudios. Se reconoce la participación de la Dra. Silva Lahman en la medición de las concentraciones de insulina inmunoreactiva.

También se agradece a la Sra. Graciela Rojas su colaboración en la formulación de dietas y verificación de su cumplimiento a través del estudio.

Reconocemos las recomendaciones del Dr. Aubie Angel y Bernard Zimmman en la elaboración del protocolo y las sabias observaciones realizadas.

Este estudio fue financiado por el Ministerio de Salud de Costa Rica, el Fondo de Asignaciones Familiares, La Caja Costarricense de Seguro Social y por el

Grant de Investigación de la Universidad de Toronto\INCIENSA\CIDA, S22735.

REFERENCIAS

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15(2):318-68.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in noninsulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-95.
3. Porte D, Jr. B-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1991 ;40: 166-80.
4. Fuchs J, Arguedas C, Sancho C, Mayorga P, Peña VJ, Mora C. ¿ Existe el fenómeno de luna de miel en el paciente diabético no insulino dependiente? Memorias del LI Congreso Médico Nacional, Costa Rica, 1990;183. (abstracto).
5. Kosaka K, Kuyuzo T, Akamuna Y, Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetología* 1980; 18:23
6. Gravey WT, Revers R, Kolterman OG, Rubenstein AH, Olefsky JM. Modulation of insulin secretion by insulin and glucose in type II diabetes mellitus. *J Clin Endo Met* 1985;60:559-68.
7. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
8. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantification of insulin secretion and resistance. *Am J. Physiol* 1979; 23: E214-33.

9. Clinical Practice Recommendations American Diabetes Association 1990-1991. *Diabetes Care* 1991; (suppl 2): 1-81.
10. Rosalyn Y, Bauman WA. Plasma insulin in health and disease. Diabetes mellitus: theory and practice, M. Ellenberg and H. Rifkin, ed New York: Excerpta Medica 1983:119-50.
11. Heiding LG. Radioimmunological determination of human C-peptide in serum. *Diabetologia* 1975; 11:541-48.
12. Zuniga-Guajardo, Jiménez J, Angel A, Zimman B. Effects of massive obesity on insulin sensitivity, insulin clearance and the metabolic responses to insulin assessed by the glucose clamp technique. *Metabolism* 1986; 36: 278-82.
13. Nagulasperan M, Savage PJ, Bennion LJ, Unger R, Bennet PH. Diminished effect of caloric restriction on control of hyperglycemia with increasing known duration of type II diabetes mellitus. *J Clin Endo Metab* 1981; 53:560-8.
14. Blackhear PJ, Shulman GI, Rousell AM, Nathan DM, Minaker K, Row JW, Robbins D et al. Metabolic response to three years of continuous basal rate intravenous insulin infusion in type II diabetic patients. *J Clin Endo Metab* 1985; 61:753-60.
15. Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zimman B, Angel A. Effect of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. *J Clin Endo Metab* 1987; 64:661-8.
16. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
17. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowlwer WC et al Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus *N Engl J Med* 1993; 329:1988-92.
18. Baron AD, Kolterman OG, Bell J, Mandarino U, Olefsky JM. Rates of noninsulin-mediated glucose uptake are elevated in type II diabetic subjects. *J Clin Endo Metab* 1985; 76:1782-8.
19. Gumbiner B, Cauter EV, Beltz WF, Ditzler TM, Griver K, Polonsky KS, Henry RR. Abnormalities of insulin pulsatility and glucose oscillations during meals in obese noninsulin-dependent diabetic patients: Effects of weight reduction. *J Clin Endo Metab* 1996; 81:2061-8.