

Insulina, péptido C y aclaramiento hepático de insulina en trasplantados renales tras sobrecarga oral e intravenosa de glucosa

M. A. FRUTOS, M. GONZALEZ-MOLINA, F. C.-SORIGUER*, I. ESTEVA*, R. C.-SORIGUER*, S. PERAN*, G. MARTIN-REYES, M. CABELLO, A. VALERA y E. LOPEZ DE NOVALES.

Servicio de Nefrología. * Unidad de Endocrinología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Para valorar la función de las células beta del páncreas y el metabolismo de la insulina y péptido C en los trasplantados renales (TR) con función renal adecuada (CCr > 50 ml/min.) se estudiaron en 11 TR las concentraciones séricas de glucosa, insulina y péptido C entre 0 y 180 minutos tras sobrecarga oral (50 g.) y parenteral (16,7 g.) de glucosa.

Los resultados se compararon a los obtenidos en 9 sujetos normales (N) con edades similares. El grupo TR no presentó hiperglucemia en ayunas y no mostró tolerancia anormal a la glucosa tras sobrecarga oral e intravenosa, con concentraciones séricas de glucosa no significativamente diferentes respecto a N.

El grupo TR presentó concentraciones basales de insulina significativamente superiores a las de los normales, y estas diferencias se mantuvieron tras la sobrecarga oral e intravenosa.

Para el péptido C, tanto las concentraciones basales como las obtenidas tras ambas sobrecargas, resultaron significativamente superiores en el grupo TR.

El aclaramiento hepático de insulina (medido a través de la relación molar péptido C/insulina) fue mayor en los pacientes TR, pero sólo tras la sobrecarga oral.

Por otro lado, las diferencias en el aclaramiento hepático de insulina, tras sobrecarga oral e intravenosa de glucosa en los sujetos normales, desaparecieron en el grupo TR.

El efecto «incrementador» de la secreción de insulina de la sobrecarga oral fue menor en el grupo TR.

Las observaciones anteriores sugieren la existencia de un trastorno del «factor intestinal secretor de insulina» en los pacientes trasplantados corticotratarados.

Palabras clave: Insulina. Péptido C. Glucosa. Trasplante renal.

INSULIN, C-PEPTIDE AND INSULIN HEPATIC CLEARANCE IN RENAL TRANSPLANT AFTER ORAL AND INTRAVENOUS GLUCOSE STIMULATION

SUMMARY

To test the pancreatic beta-cell function and insulin and C. Peptide metabolism in renal transplant patients (TR) with stable renal function, 11 TR were studied. Glucose, insulin and C-peptide were determined basal and after oral glucose stimulation (50 g) and after intravenous glucose load (16.7 g). Serum levels of glucose, insulin and C-peptide were analyzed between 0 and 180 minutes. The results were compared to those obtained in 9 normal (N) subjects with similar ages and without any differences in total fat mass (Tabla I). The TR group did not show fasting hyperglycemia and the glucose tolerance was normal following oral and intravenous stimulation (figure 3).

The insulin concentrations were significantly higher basal and after oral & intravenous tests in TR compared with N (fig. 4).

The C-peptide concentrations basal and after both stimulations were significantly higher in TR group (figure 5).

Recibido: 7-III-1985.

En forma definitiva: 6-V-1985.

Aceptado: 26-VI-1985.

Correspondencia: Dr. M. A. de Frutos Sanz.

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Carlos Haya.

29003 Málaga.

The insulin hepatic clearance (measured by the molar ratio C-peptide: Insulin) was higher in the TR group but only after the oral test (figure 6). Moreover, the differences between the insulin hepatic clearances in Group N disappeared in TR (figure 2). This increment effect on insulin secretion after oral stimulation, was lower in TR group.

The data suggest a disturbance in the intestinal factor secretor of insulin in corticotreated transplant patients.

Key words: Insulin, C-peptide, glucose, renal transplant.

INTRODUCCION

La insulina y el péptido C son sintetizados en las células beta del páncreas a partir de la molécula de proinsulina y secretados posteriormente a la circulación portal en cantidades equimolares¹⁻⁴.

El hígado es responsable de la degradación del 60-70 % de la insulina, pero sólo de mínimas fracciones de péptido C, siendo éste metabolizado exclusivamente en el riñón. Normalmente 5-20 % de la secreción pancreática de péptido C y 0,1 % de insulina endógena es excretada en la orina^{1,3}.

La vida media para el péptido C oscila entre 11 y 33 minutos y de 5 minutos para la insulina. En situación de ayuno las concentraciones molares de péptido C en sangre son 5-7 veces mayores que las de insulina a causa del enlentecimiento del metabolismo para el péptido C³.

La situación de insuficiencia renal crónica conlleva la instauración de numerosos trastornos metabólicos y hormonales, siendo la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono uno de ellos⁵, habiéndose comprobado la existencia de un estado de tolerancia anormal a la glucosa (TAG) en la mayoría de los pacientes urémicos^{6,7}. Estos pacientes rara vez presentan hiperglucemia en ayunas o cetosis, por lo que el problema de «pseudodiabetes urémica»⁸ no es de suficiente importancia clínica para requerir tratamiento «per se»; sin embargo, es muy significativo, ya que refleja al menos un defecto metabólico importante de la situación de uremia (como la «resistencia» insulínica) que puede causar otras complicaciones más sutiles como trastornos en la síntesis proteica, lipídica y arteriosclerosis acelerada^{9,11}.

El trasplante renal no es capaz de corregir siempre todas las alteraciones hormonales y suele ser frecuente que los pacientes trasplantados presenten también trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, llegando entre el 5-25 %^{12,13} a presentar una diabetes mellitus inducida por el tratamiento esteroideo, con tendencia a la obesidad y necesitando la administración exógena de insulina.

El objetivo del presente trabajo es el estudio de un grupo de pacientes con trasplante renal estable, valorando la respuesta de insulina y péptido C a la sobrecarga oral e intravenosa de glucosa.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 9 sujetos normales (4 hombres y 5 mujeres), grupo N, con edades comprendidas entre 29 y 50 (media 34,7 años) y con un peso normal (± 15 % del ideal), ninguno tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus ni recibía ninguna medicación. Ninguna de las mujeres estudiadas tomaba anticonceptivos orales. Se estudiaron también 11 pacientes que por presentar IRC de diferentes etiologías (excepto diabetes mellitus) recibieron un trasplante renal al menos 6 meses antes del estudio, por lo que se consideraron con función renal estable, grupo TR; su edad media 36,6 años no difería de la del grupo N. Los pacientes trasplantados presentaban un sobrepeso superior al de los normales, si bien no hubo diferencias significativas (ds) para la masa total adiposa (MTA) de ambos (tabla I):

TABLA I

	Edad	Sobrepeso (%)	Masa total adiposa (kg.)
Normal	34,7 \pm 7,4	- 3 \pm 8,9	13,1 \pm 4,1
Rango	(29-50)	(- 15-12)	(9-22)
Trasplante	36,6 \pm 7,6	15,2 \pm 13	16,1 \pm 3,8
Rango	(21-48)	(- 6-32)	(10-21)
	NS	p < 0,002	NS

La procedencia del injerto renal fue donante vivo emparentado en dos pacientes y de cadáver en los restantes. Todos presentaban una buena función renal, con creatinina inferior a 2 mg/dl. y aclaramiento de creatinina endógena superior a 50 ml/min. Ninguno de ellos precisaba tratamiento con insulina y todos recibían medicación inmunosupresora (azatioprina 100-150 mg/día y prednisona 10-20 mg/día). Ninguno tenía cifras tensionales elevadas ni precisaba en el momento del estudio recibir medicación hipotensora.

Tras una noche de ayuno y sin tomar la medicación diaria, se practicó a normales y trasplantados una sobrecarga oral con 50 g. de glucosa. Esta se administró diluida en 200 c.c. de agua, y mediante un catéter venoso localizado en una vena del antebrazo mantenido permeable con salino al 0,9 % se obtuvieron muestras de 8 ml. de sangre en los tiempos 0, 15, 20, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos. Las determinaciones de glucosa sérica se realizaron con autoanализador y según técnica de glucosa oxidasa. Tras centrifugar y separar el suero, éste se congeló a - 30°, realizándose posteriormente las determinaciones de insulina y péptido C por radioinmunoensayo, siguiendo técnicas de doble anticuerpo y precipitación, con reactivos facilitados por Sorin Biomédica y Daiichi, respectivamente¹⁴.

Tras al menos 7 días de intervalo y después de una noche de ayuno se practicó a ambos grupos sobrecarga intravenosa de glucosa mediante la administración de 16,7 g. de glucosa en solución al 10 %, la infusión se realizó en una vena del antebra-

zo mediante bomba automática. Por una vía venosa colocada en el antebrazo contralateral se obtuvieron muestras venosas de 8 ml. a los tiempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos. El tiempo de administración de la glucosa parenteral fue idéntico al que para el mismo individuo se tardó en obtener la glucosa máxima tras la sobrecarga oral¹⁵.

Previamente a la realización de la experiencia, controles y trasplantados fueron informados del sentido, objetivos y medios de realización con el fin de obtener su consentimiento.

Se midieron mediante lipocalibre tipo Holtain de presión constante los pliegues cutáneos de todos los sujetos estudiados a nivel de tricípital, subescapular, abdominal y bicipital en unas condiciones de estandarización previamente descritas¹⁶. La MTA fue calculada mediante la ecuación de LOHMAN¹⁷ tras la medida del pliegue cutáneo.

Se cuantificaron y compararon los índices de incremento (II) para insulina y péptido C¹⁸ con el fin de valorar las diferencias entre la respuesta al estímulo oral e i.v. según la fórmula:

$$II \text{ insulina} = \frac{S. \text{ ins. oral} - S. \text{ ins. i.v.}}{S. \text{ ins. i.v.}}$$

en donde S. ins. oral representa el área integrada de la superficie definida tras estímulo oral entre 0 y 180 minutos y S. ins. i.v. el área integrada de la superficie, definida tras el estímulo i.v. entre 0 y 180 minutos.

Método estadístico: Los resultados fueron analizados usando el test de Mann-Whitney para datos no apareados y el test de Wilcoxon para valores relacionados, aplicando la aceptación de una o dos colas según hipótesis previas. El 5 % fue considerado como el nivel mínimo de significado estadístico¹⁹.

RESULTADOS

A) Sobrecarga oral vs intravenosa (i.v.):

Grupo TR: La glucosa sérica tras la sobrecarga oral o i.v. no fue estadísticamente diferente, si bien el pico máximo fue más precoz tras la sobrecarga i.v.

La insulina estuvo más elevada en todos los puntos tras la sobrecarga oral, aunque con diferencia significativa (ds) sólo en los minutos 45, 60 y 120.

Las concentraciones de péptido C fueron estadísticamente superponibles a lo largo de ambas sobrecargas (fig. 1).

Los resultados del comportamiento de la glucosa, insulina y péptido C tras ambas sobrecargas en el grupo normal son similares y han sido previamente comunicados³⁴.

La relación molar péptido C/insulina (pC/l) tras ambas sobrecargas fue menor a lo largo de toda la curva oral en el grupo normal (menor aclaramiento hepático de insulina) y estadísticamente superponibles en los trasplantados (fig. 2).

B) Grupo normal vs TR:

No hubo ds entre las concentraciones de glucosa basales ni a lo largo de ambas sobrecargas entre ambos grupos (fig. 3).

La insulina fue superior en los TR basalmente y en toda la curva oral, aunque sólo con ds en los minutos 15 y 30 y significativamente superior en todos los momentos de la curva i.v. (fig. 4).

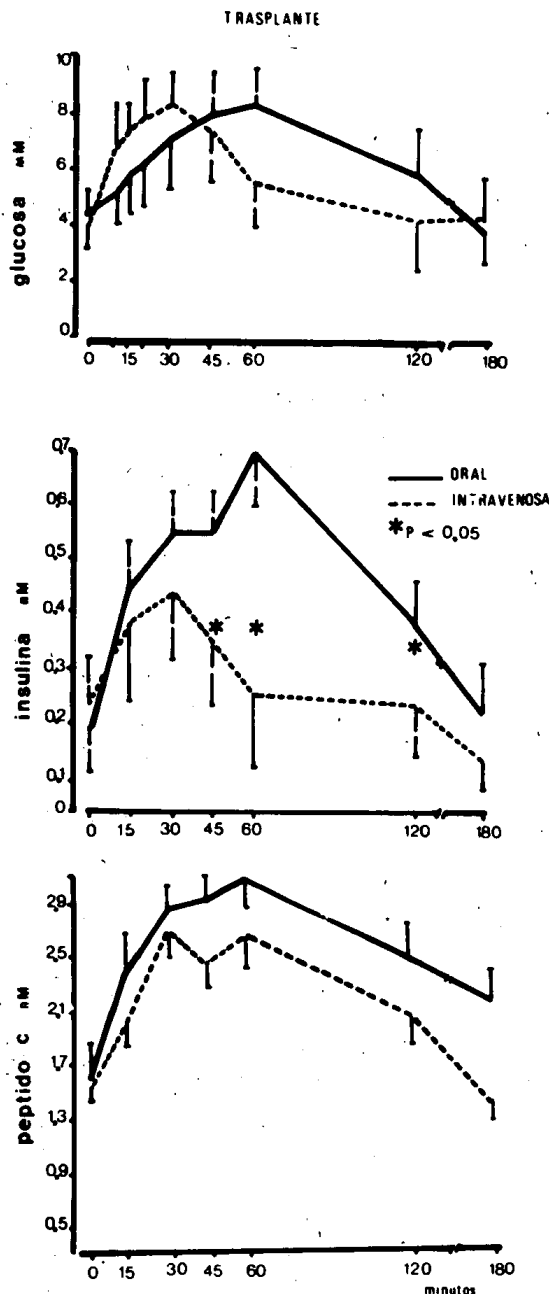


Fig. 1.—Concentraciones séricas de glucosa, insulina y péptido C en el grupo trasplante tras sobrecarga oral e intravenosa de glucosa.

El péptido C resultó superior en los pacientes TR tanto basalmente como a lo largo de ambas sobrecargas (fig. 5).

Al valorar las áreas bajo las curvas de glucosa en ambos grupos, no se observaron diferencias significativas con la sobrecarga oral e i.v. Para la insulina, sólo el área bajo la curva tras el estímulo i.v. resultó superior en los trasplantados. En cuanto al péptido C, la superficie de las áreas bajo las curvas resultaron superiores en los trasplantados tras ambas sobrecargas.

El aclaramiento hepático de insulina, medido a través de la relación molar (pC/l, fue mayor (menores niveles de insulina periférica en relación con el péptido C) sólo tras la sobrecarga oral y no tras la i.v. en los TR (fig. 6). Los movimientos de este cociente pC/l correlacionaron mejor

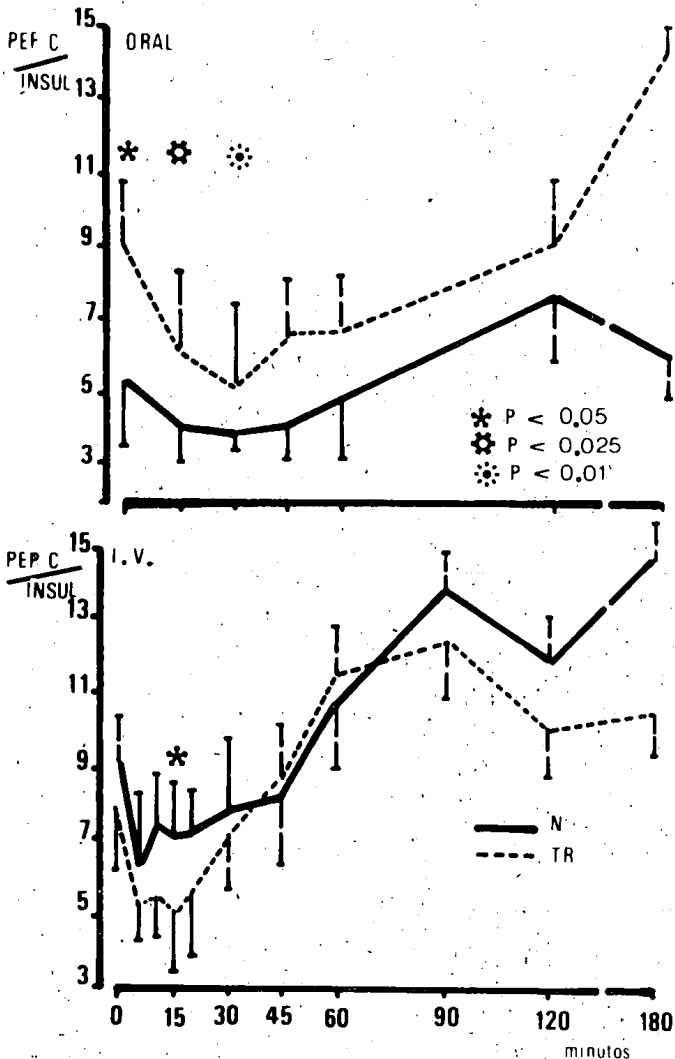


Fig. 2.—Cociente péptido C/insulina en grupo normal y trasplante.

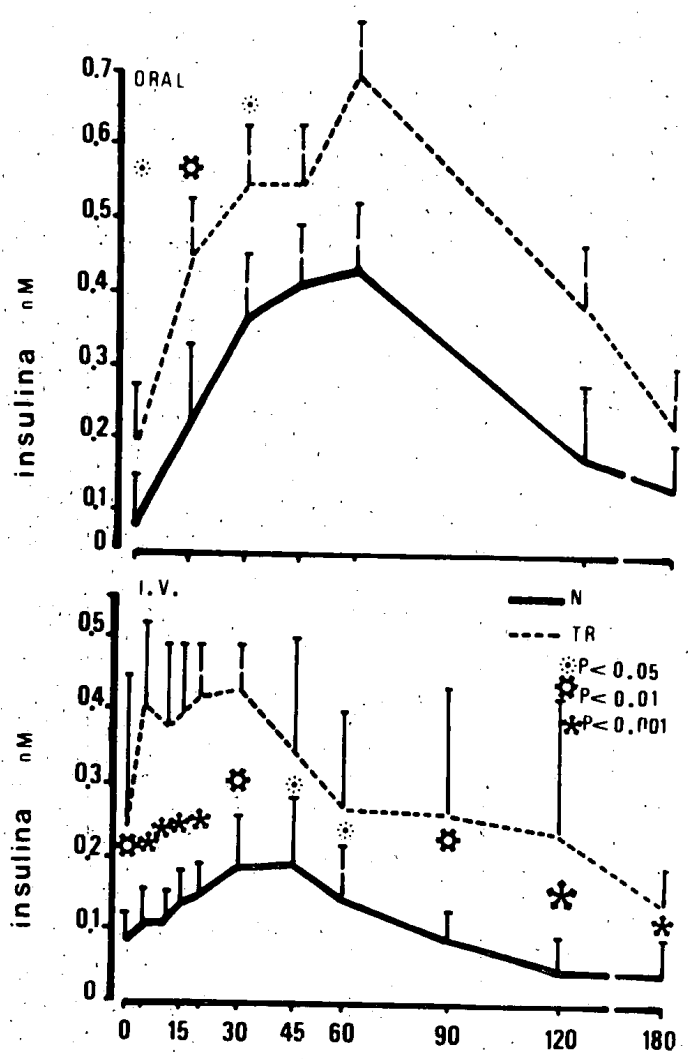


Fig. 4.—Concentraciones de insulina en grupo N (normal) y TR (trasplante) tras estímulo oral e intravenoso (i.v.) de glucosa.

con la insulina ($r > 0,60$, $p < 0,05$) que con el péptido C ($r < 0,60$, p : NS), sobre todo en el grupo normal, siendo menos clara la correlación en los TR.

El efecto potenciador de la secreción de insulina tras la sobrecarga oral frente a la i.v. (incrementador) fue menor en los TR, habiendo sido incluso negativo en algunos pacientes TR (menor área de insulina o péptido C tras la sobrecarga oral que tras la i.v.). En todos los sujetos normales el efecto incrementador de la sobrecarga oral fue positivo (tabla II).

TABLA II
INDICE SECRETOR DE LA SOBRECARGA ORAL *

	A	B
Normal	$1,89 \pm 1,27$	$0,45 \pm 0,35$
Trasplante	$0,47 \pm 0,52$	$0,05 \pm 0,46$
p <	0,01	0,05

* Lindkaer. S. I. = Superficie área insulina bajo curva tras sobrecarga oral (o) e intravenosa (i.v.).
S. pC = Superficie área péptido C bajo la curva tras sobrecarga oral e intravenosa (i.v.).

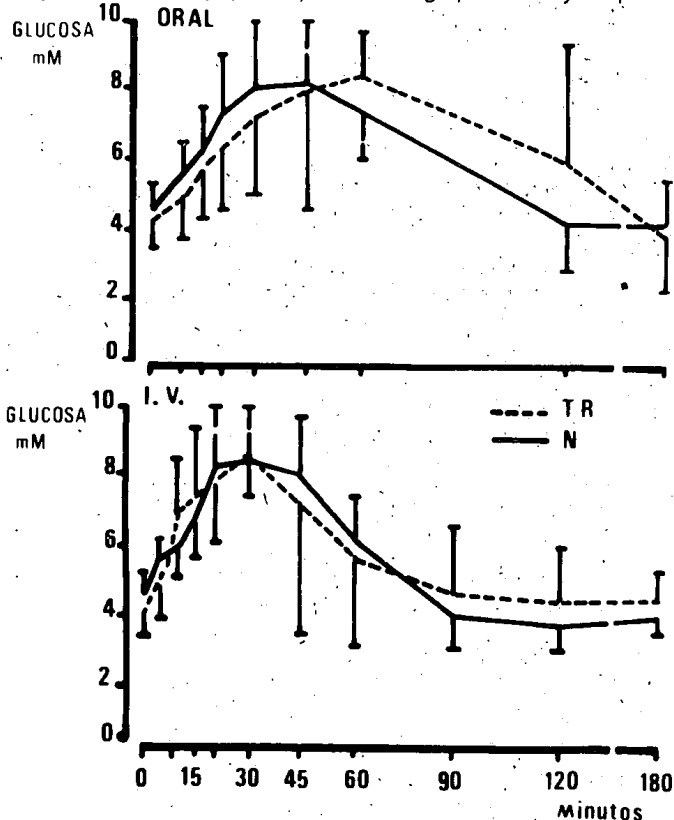


Fig. 3.—Concentraciones de glucosa tras sobrecarga oral e intravenosa en grupo N (normal) y TR (trasplante), sin diferencias significativas en ningún punto.

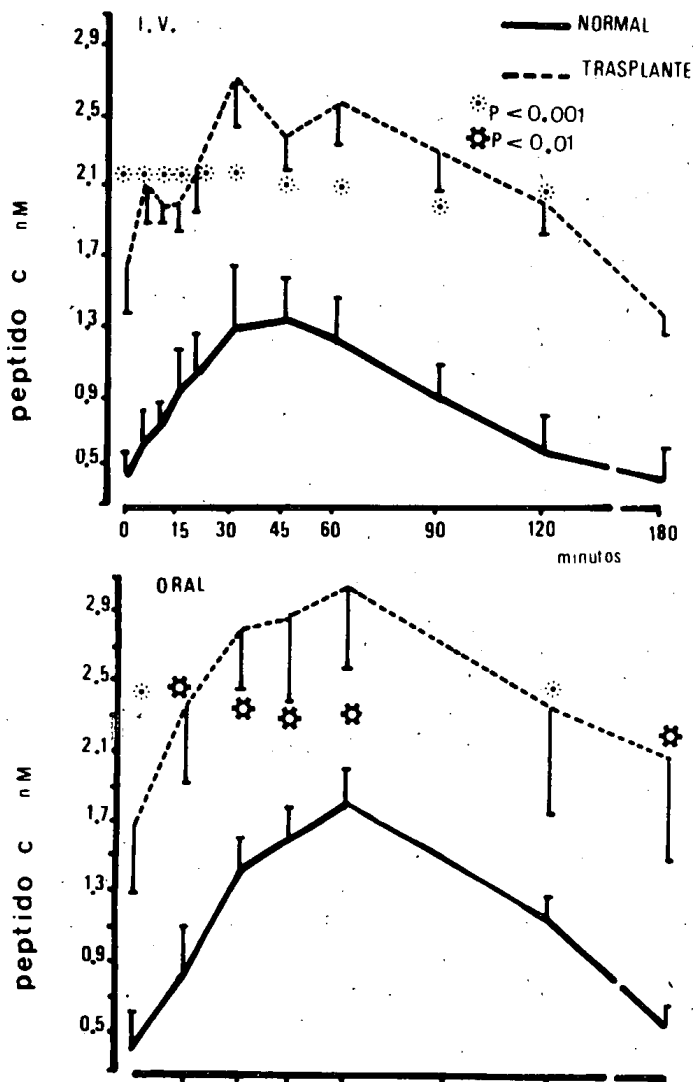


Fig. 5.—Niveles de péptido C en grupo normal y trasplante tras sobrecarga de glucosa vía oral e intravenosa (i.v.).

En los sujetos normales no hubo una correlación lineal significativa entre las áreas bajo las curvas de glucosa y las correspondientes de insulina y péptido C, tanto tras sobrecarga oral como i.v., encontrándola en cambio en los TR (tabla III). Tampoco se encontró en los normales (y sí en los TR) una correlación significativa entre las

TABLA III.

	S. G. oral	S. I. oral	S. pC oral	
S. G. oral	1	0,05	-0,17	N
S. I. oral		1	0,75	TR
S. pC oral			1	TR
	S. G. i.v.	S. I. i.v.	S. pC i.v.	
S. G. i.v.	1	0,36	0,40	N
S. I. i.v.		1	0,79	TR
S. pC i.v.			1	TR

Coefficiente correlación (r) entre las áreas (S) de glucosa (G), insulina (I) y péptido C (pC), bajo las curvas oral e intravenosa. n = 11, r = 0,60 (p = 0,05). n = 9, r = 0,67 (p = 0,05).

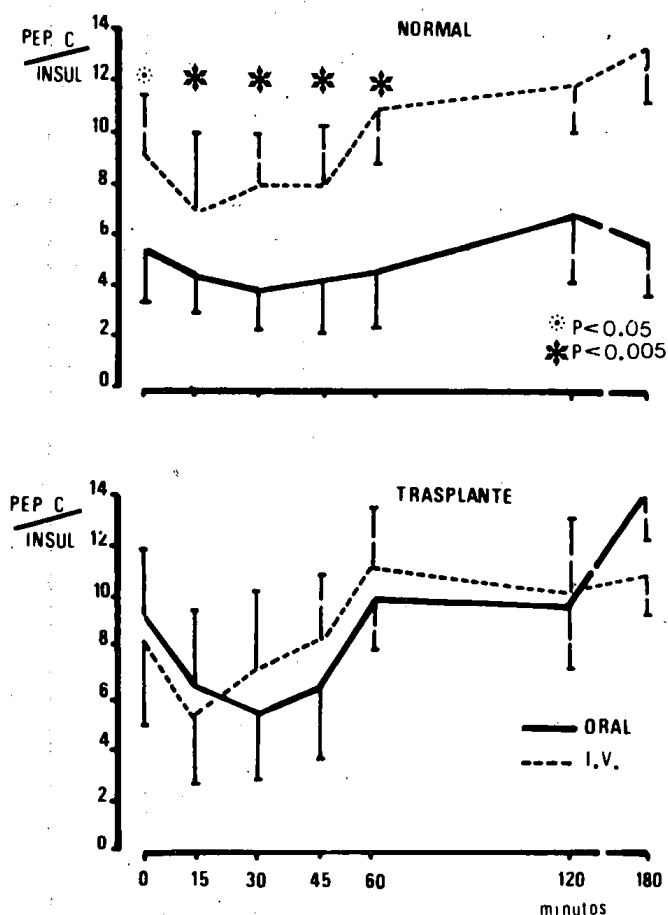


Fig. 6.—Relación péptido C/insulina en grupo normal (N) y trasplante (T) separada según sobrecarga oral e intravenosa.

concentraciones de glucosa, insulina y péptido C (orales vs i.v.) (tabla IV).

TABLA IV

	S. G. i.v.	S. I. i.v.	S. pC i.v.	
S. G. oral	0,21			N
	0,77			TR
S. I. oral		0,32		N
		0,93		TR
S. pC oral			0,35	N
			0,85	TR
	G. basal i.v.	I. basal i.v.	pC basal i.v.	
G. basal oral	0,15			N
	0,61			TR
I. basal oral		0,47		N
		0,96		TR
pC basal oral			0,44	N
			0,88	TR

Coefficiente correlación (r) entre las áreas bajo las curvas (S) de glucosa (G), insulina (I) y péptido C (pC) tras la sobrecarga oral e i.v. de glucosa y entre las concentraciones de G, I y pC de las basales de ambas curvas. n = 11, r = 0,60 (p = 0,05). n = 9, r = 0,67 (p = 0,05).

COMENTARIOS

En las situaciones de insuficiencia renal crónica los niveles de insulina están elevados⁶. Paradójicamente, esto se asocia a una intolerancia hidrocarbonada secunda-

ria a una resistencia a la acción de la insulina⁸. Ya que el riñón es uno de los lugares principales del metabolismo de la insulina²⁰, podría la pérdida de masa renal ser la causa del trastorno de la regulación insulina-hidratos de carbono en la uremia. El tratamiento de estas situaciones mediante la diálisis y/o trasplante debería mejorar la tasa de aclaramiento plasmático de insulina. Los estudios sobre pacientes en diálisis han proporcionado resultados contradictorios y son escasos los que valoran los cambios tras el TR^{21,23}.

Nuestro grupo partía de una observación preliminar que había mostrado concentraciones séricas de péptido C, basales y tras sobrecarga oral de glucosa, elevadas en un grupo de trasplantados con función renal normal²⁴, hallazgo comunicado también por otros autores²¹. Ya que el péptido C se metabolizaba en el riñón y el GFR de estos sujetos era adecuado, no se encontraba una justificación clara al mantenimiento de concentraciones elevadas.

Las concentraciones de insulina elevadas en el TR se han puesto en relación con la ingesta mantenida de prednisona que influiría en el desarrollo de una resistencia insulínica. YASUDA²⁵ estudió el efecto de la administración de diferentes corticoides, encontrando reducción significativa de la tolerancia a la glucosa al valorar las áreas de glucosa e insulina tras sobrecarga oral de glucosa. Estos trastornos no parecen secundarios a cambios en el número de receptores, sino a una modificación en la afinidad con el receptor o a nivel postreceptor provocando la hiperinsulinemia secundariamente^{26,27}. Para RIZZA²⁸ la resistencia insulínica propiciada por el cortisol y afines es debida a un descenso en la sensibilidad hepática y extrahepática a la insulina. Como la insulina estimula la producción hepática de triglicéridos y VLDL²⁹, esto puede contribuir a la arteriosclerosis acelerada observada en el trasplante renal.

Para diferenciar la influencia del hígado o del riñón sobre el metabolismo de la insulina estudiamos la relación molar péptido C/insulina (pC/I), que desde hace tiempo se ha demostrado útil en el estudio del aclaramiento hepático de insulina. Se encontraron cocientes superiores entre los 0 y 30 minutos en el grupo TR sólo tras estímulo oral y no tras estímulo i.v. Esto se puede intentar explicar de tres formas: 1. Los TR tienen un aclaramiento hepático de insulina superior a los normales. 2. La extracción y catabolismo renal del péptido C resulta menor en los TR o 3. Que la relación molar pC/I no proporciona un índice adecuado del aclaramiento hepático de insulina³⁰.

Para diferenciar estas situaciones se consideraron las correlaciones entre pC/I vs pC y pC/I vs insulina. La primera no mostró ninguna tendencia significativa, pero la segunda mostró una muy valorable correlación inversa, con lo que se puede deducir que la principal contribución a las variaciones del cociente han sido a expensas de variaciones en la concentración de insulina, por lo que se debería asumir que es la insulina la responsable de esas

modificaciones y por tanto que en los TR ha existido un mayor aclaramiento hepático de insulina. No obstante, esta correlación lineal fue menor que en los sujetos normales.

Por otro lado, la existencia de un menor efecto incrementador de la sobrecarga oral frente a la i.v. en los TR (en algunos casos ha sido negativo), unido al «mayor aclaramiento hepático de insulina» encontrado en TR sólo tras la sobrecarga oral, nos hace pensar en la existencia de un trastorno en el «factor intestinal» secretor de insulina³¹. Este efecto podría estar mediado por GIP (gastric inhibitory polypeptide) que es un potente secretagogo, aunque no aisladamente^{32,33}.

Por otro lado, el menor aclaramiento hepático de insulina observado en los sujetos normales tras la sobrecarga oral desaparece en el grupo TR.

En conclusión, en los pacientes TR hemos comprobado mayores concentraciones séricas de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa, al igual que ocurre en sujetos normales^{34,35}.

El aclaramiento hepático de insulina (relación molar pC/I) es mayor tras sobrecarga oral en los trasplantados que en los normales, sugiriendo esta observación la existencia de un trastorno en el «factor intestinal secretor de insulina».

De nuestro trabajo no se puede deducir cuál o cuáles de estos «factores intestinales» puedan estar involucrados, si bien algunos autores han invocado la participación de GIP^{32,33,36} y pancreozimina³⁷ entre ellos.

El posible papel que los corticoides hayan podido jugar en la explicación de estas observaciones debe ser sujeto de trabajos posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. Faber OK, Kehlet H, Madsbad S, Binder C. Kinetics of human C-peptide in man. *Diabetes* 27 (suppl. 1):207-209, 1978.
2. Kühl C, Faber OK, Hornes P, Lindkaer-Jensen S. C-Peptide metabolism and the liver. *Diabetes* 27 (suppl. 1):179-200, 1978.
3. Gerbitz KD. Pankreatische beta-zellen-Peptide: Kinetik und konzentration von proinsulin, insulin und C-peptide in plasma und urin. Probleme der methoden, klinische aussage unter literaturübersicht. *J Clin Chem Clin Bioch* 18:313-326, 1980.
4. Faber OK, Hagen C, Binder C, Markussen J, Naitani UK, Blix PM, Kuzuya H, Horwitz DL, Rubenstein AH, Rossing N. Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 62:197-203, 1978.
5. Hutchings RH, Hegstrom RM, Scribner BH. Glucose intolerance in patients on long-term intermittent dialysis. *Ann Intern Med* 65:275-285, 1966.
6. De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 67:563-568, 1981.
7. Quereda C, Castilla J, Marcén R, García-Pesquera F, Mendoza M, Gentil MA, Pereira P, Rodríguez G, Mateos J. Comportamiento de glucemia, insulina y hormona del crecimiento tras sobrecarga oral de glucosa en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Rev Clin Esp* 147:15-20, 1977.
8. Westervelt FB. Insulin effect in uremia. *J Lab Clin Med* 74:79-84, 1969.
9. Mondon CE, Dolkas CB, Reaven GM, Alto P, Field M. The site of insulin resistance in acute uremia. *Diabetes* 27:571-576, 1978.
10. Lindner A, Charra B, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 290:697-701, 1974.
11. Casado S, Plaza JJ, Matesanz R, Nuño J, Egido J, Hernando L. Influencia del glucagón y la insulina en el metabolismo lipídico en enfermos en hemodiálisis y trasplantes renales. *Rev Clin Esp* 147:27-30, 1977.

INSULINA, PEPTICO C Y ACLARAMIENTO HEPATICO DE INSULINA

12. Arner P, Gunnarsson R, Blondahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: A study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care* 6:23-25, 1983.
13. Fenell RS, Van Deusen J, Riley WJ. Steroid-induced diabetes in pediatric renal transplant recipients. *Int J Pediatr Nephrol* 4:103-107, 1983.
14. Starr JI, Rubenstein AH. Insulin, proinsulin and C-peptide. Methods for hormones radioimmunoassay. Academic Press. New York, p. 289, 1974.
15. Faber OK, Madsbad S, Kehlet H, Binder C. Pancreatic beta cell secretion during oral and intravenous glucose administration. *Acta Med Scand* 624:61-64, 1979.
16. C-Soriguer F, Romero B, Fernández Madero G, C-Soriguer R. Estudio familiar de la obesidad a través de la medida del pliegue cutáneo. *Endocrinología* 26:107-114, 1979.
17. Lohman TG, Boileau RA, Massey BH. Prediction of man body mass in young from skinfold thickness and body weight. *Human Biology* 47:245, 1975.
18. Lindkaer Jensen S, Nielsen OV, Kühl C. The enteral insulin stimulation after pancreas transplantation in the pig. *Diabetología* 12:617-620, 1976.
19. Siegel S. Estadística no paramétrica. Edit. Trillas. México, 1979.
20. Rabkin, R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA: Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 282:182-187, 1970.
21. Rossenbaun R, Hruska K, Hoffssen P, Slatopolsky E, Santiago P. Pancreatic beta-cell function following renal transplantation. *Kidney Intern* 16:947, 1979.
22. Briggs WA, Wielechowski KS, Mahjan SK, Migdal SD, McDonald FD. Glucose tolerance, insulin release and insulin binding to monocytes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1:302-308, 1982.
23. Wideröe TE, Smeby LC, Myking OL. Plasma concentrations and transperitoneal transport of native insulin and C-peptide in patients on continous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Intern* 25:82-87, 1984.
24. C-Soriguer Escofet F, Esteva de Antonio I. Aclaramiento hepático de insulina tras sobrecarga oral con glucosa en normales, obesos, pacientes con TAG y trasplantados renales. X Congreso Nacional de Endocrinología. Santiago de Compostela, 1984.
25. Yasuda K, Hines E, Kitbabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance: Comparative effects of prednisone, hydrocortisone and dexametasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 55:910-915, 1982.
26. Smith D, De Fronzo R. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Intern* 22:54-62, 1982.
27. Grunfeld C, Baird K, Van Obberghen E, Kahn CR. Glucocorticoid-induced insulin resistance in vitro: Evidence for both receptor and postreceptor defects. *Endocrinology* 109:1723-1729, 1981.
28. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: Impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endoc Metab* 54:131-138, 1982.
29. Crapo PH, Reaven GM, Olefsky JM. Hormonal and substrate responses to a standart meal in normal and hypertriglyceridemic subjects. *Metabolism* 30:231-234, 1981.
30. Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and limitations. *Diabetes* 33:486-494, 1984.
31. Thomas FB, Shook DF, O'Dorisio JH, Catalano S, Mekhjian HS, Caldwell JH, Mazaferri EI. Localization of gastric Inhibitory polypeptide release by intestinal glucose perfusion in man. *Gastroenterology* 72:49, 1977.
32. Mc Cullough A, Miller LJ, Service FJ, Vay Liang M. Effect of graded intraduodenal glucose infusions on the release and physiological action of gastric inhibitory polypeptide. *J Clin Endocrinol Metab* 56:234-240, 1983.
33. Brown JC, Otte SC. GIP and the entero-insulinar axis. *Clin Endocrinol Metab* 8:365-377, 1979.
34. Esteva de Antonio I, C-Soriguer Escofet F, Frutos Sanz MA, González-Molina M, Garriga MJ, C-Soriguer Escofet R. Aclaramiento hepático de insulina tras sobrecarga oral e i.v. de glucosa. IX Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología. Málaga, 1984.
35. Madsbad S, Kehlet H, Hilsted J, Tromier D. Discrepancy between plasma C-peptide and insulin response to oral and intravenous glucose. *Diabetes* 32:436-438, 1983.
36. Mc Intyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol* 25:1317-1324, 1965.
37. Fussgander RD, Straub R, Goberna R. Primary secretion of insulin and secondary release of glucagon from the isolated perfused rat. *Horm Met Res (suppl. 1):*224-227, 1969.