

27.28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

VALORACION DE SOLUTOS URINARIOS RELACIONADOS
CON LA DIURESIS OSMOTICA Y DESHIDRATAACION, EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MARGARITO RODRIGUEZ BAUTISTA

1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

1.	INTRODUCCION	
	a) Antecedentes históricos	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
	a) Epidemiología	6
	b) Diabetes en México	7
	c) Etiología	7
	d) Fisiopatología	9
3.	HIPOTESIS DE TRABAJO	17
4.	OBJETIVOS	18
5.	MATERIAL Y METODO	19
6.	RESULTADOS	31
	a) Tablas	32
	b) Gráficas	34
7.	DISCUSION	45
8.	CONCLUSIONES	50
9.	SUGERENCIAS	51
10.	BIBLIOGRAFIA	53
11.	APENDICES	56

I N T R O D U C C I O N

Antecedentes Históricos :

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que se caracteriza por la elevación de los niveles fisiológicos de glucosa en sangre y la aparición de glucosa en orina. Etimológicamente, procede del griego diabainein (que significa correr a través de) y del latín mellitus (con sabor a miel). Se acompaña de una serie de signos entre los que cabe destacar la poliuria (volumen de orina superior al normal), la polidipsia (sed extraordinaria) y la polifagia (aumento anormal del apetito). En esta enfermedad participan factores ambientales y hereditarios, los cuales serán tratados posteriormente. (4, 11)

La diabetes es causada por una deficiencia absoluta o relativa de los niveles circulantes de la hormona denominada insulina, segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas endócrino. La extirpación quirúrgica de la totalidad del páncreas o la lesión química irreversible y selectiva de las células beta por determinados fármacos (estreptozotocina, aloxana, etc.) reproducen los signos y síntomas de la enfermedad. (6, 8)

Aunque conocida desde la antigüedad (aparece ya su descripción en el papiro de Ebers), el origen de la diabetes es un descubrimiento reciente y su tratamiento es posible desde hace poco más de cincuenta años. El 18 de febrero de 1869, en la Universidad Friedrich-Wilherms de Berlín Paul Langerhans en su tesis sobre "Microscopía anatómica del páncreas", describe la aparición, entre los acini exocrinos, de unos acúmulos celulares que no parecen tener relación con la función excretora pancreática. En este trabajo no se cita a la diabetes ni se relacionan estos islotes celulares con la secreción de ninguna sus-

tancia. Unos 30 años después (1893), Oscar Minkowsky y Von Meríng de Estrasburgo, comunican por primera vez, que la extirpación quirúrgica de la totalidad del páncreas induce en el perro la aparición de la diabetes, quedando así establecida la relación páncreas-diabetes (22, 24, 27).

El páncreas es una glándula que tiene una doble función : exócrina y endócrina. La secreción exócrina o externa se denomina jugo pancreático, mientras que, la endócrina o interna a cargo de los islotes de Langerhans, segrega hormonas (insulina y glucagón) que pasan directamente a la sangre. (11)

Al microscopio óptico, los islotes de Langerhans aparecen como acúmulos celulares con varios tipos de células: las células beta que segregan insulina, las células alfa que segregan el glucagón y la células gamma que segregan somatostatina. Las células alfa suelen aparecer en la periferia del islote y las células beta hacia el centro (27). Al microscopio electrónico, en las células beta se destacan unos gránulos densos dentro de unas vesículas. Estos gránulos se denominan beta y contienen in sulina y proinsulina (11). El aislamiento de la hipotética hormona pancreática fue laborioso y tardío. Su descubrimiento en 1921 se debe a dos cirujanos canadienses: Banting y Best. (2).

Resulta interesante conocer la causa por la que se tardó más de 20 años en la extracción de la insulina. La dificultad consistió en su purificación a partir del tejido pancreático. - El páncreas es, en un 98%, exócrino: tiene por función segregar líquido pancreático compuesto de agua, bicarbonato y enzimas, -

necesarios para la digestión de lípidos, proteínas y carbohidratos (18). La extracción provoca involuntariamente la activación de tripsina y quimiotripsina, que son enzimas proteolíticas con capacidad para degradar la insulina, por ser ésta una hormona - proteolítica. La ruptura de las cadenas peptídicas de la insulina acaba con la funcionalidad o actividad biológica de la misma (22). La solución de este problema la encontraron varios - grupos a la vez en distintos lugares (Rumania, Grecia, Canadá, etc.), pero la más conocida es la experiencia de Banting y Best. Ambos investigadores operaron a un perro y le ligaron los conductos excretores pancreáticos, provocando de esta manera la - atrofia del páncreas exócrino en pocas semanas. El páncreas - procedente de este animal era pobre en enzimas proteolíticas, ya que, efectivamente un homogenizado del mismo podía bajar la glucemia en el perro diabético. (11)

En los años siguientes, se logró purificar la insulina, conocer sus características fisicoquímicas, sus propiedades, y - por último, el mecanismo de su síntesis. En 1955, Sanger dilucidó la estructura de insulina bovina y en 1963, investigadores norteamericanos, chinos y alemanes, simultánea e independientemente lograron la síntesis de dicha hormona.

La insulina es una proteína pequeña con peso molecular de 5900 daltones, se compone de dos cadenas, A y B, unidas por dos puentes disulfuro. Existe también un puente disulfuro intracatenario en la cadena A (11). Aunque la estructura primaria de la insulina se conoce, se sabe poco respecto a su relación con su actividad biológica; por ejemplo, la ruptura de las uniones disulfuro o la esterificación de los grupos carboxilo interfieren con su efecto hormonal, mientras que los grupos amino pueden acetilarse fácilmente (11).

La insulina promueve la utilización de la glucosa por muchos tejidos, especialmente los músculos y el tejido adiposo, - aunque hay otros como: cerebro, retina, epitelio germinal de testículos y ovarios, etc., que no requieren la hormona para metabolizar glucosa. El papel de la insulina en el hígado no ha sido definitivamente aclarado pero es muy probable que también permita el aprovechamiento de la glucosa por un efecto en la glucosinasa. La influencia de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos parece depender exclusivamente de su propiedad de facilitar el transporte de la glucosa del espacio extracelular al interior de la célula (6, 18). En condiciones normales la insulina posee un efecto inmediato de inducir la conversión de la forma inactiva de la glucógeno-sintetasa en su forma activa. Como consecuencia, en los tejidos periféricos se provoca una conversión intensificada de la glucosa sanguínea en glucógeno y lípidos, y un incremento en la oxidación de la glucosa a dióxido de carbono (18).

Otro efecto muy importante de la insulina es que favorece la lipogénesis en el tejido adiposo proporcionando el sustrato para la biosíntesis de ácidos grasos, o sea la acetil CoA, así como el alfa-glicerofosfato, que es el precursor específico del glicerol, con el que se esterifican los ácidos grasos para formar triglicéridos y almacenarse. De hecho, todo el glicerol - utilizado por el tejido adiposo para formar triglicéridos proviene de la glucólisis anaerobia, ya que los adipocitos no tienen una cinasa del glicerol. La glucólisis también proporciona NADH (Nicotinamida-Adenin-Dinucleótido forma reducida), generado en la fase anaeróbica, y NADPH (fosfato de Nicotinamida-Adenin-Dinucleótido reducido), proveniente del ciclo de las pentosas, ambos necesarios para la biosíntesis de ácidos grasos y específicamente para la saturación de doble ligadura (2).

Así mismo, la insulina impulsa la síntesis proteica a partir de aminoácidos, intensifica la inducción de la glucocinasa y de la fosfofructocinasa, y suprime la formación de ciertas enzimas de la gluconeogénesis, tales como la piruvato carboxilasa y la fructosa-difosfatasa. La insulina ejerce una acción generalizada sobre la membrana plasmática de sus células blanco, -- provocando cambios que conducen a favorecer la entrada no sólo de glucosa, sino también de aminoácidos, lípidos y potasio, seguidos de una acrecentada biosíntesis de productos protoplasmáticos y de almacenamiento, principalmente glucógeno y grasas - (2).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epidemiología de la diabetes mellitus es un problema de salud mundial y así ha sido considerado por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), desde 1964. Se estima que a nivel mundial existen de 40 a 50 millones de diabéticos conocidos y posiblemente otro tanto igual de diabéticos no diagnosticados - (3). Por la importancia que tiene la diabetes mellitus como enfermedad, no sólo debe interesar al grupo médico, sino también a los gobiernos de cada país para de esta manera conjuntar esfuerzos y, afrontar y combatir el impacto demográfico, social y económico que la diabetes tiene a largo plazo (21).

No hay duda que la diabetes mellitus es una enfermedad universal que no respeta fronteras y que cada día se reconocen más casos nuevos, al grado que hace unos años se estimaba que el 2.0% de la población mundial tenía diabetes y en septiembre de 1979 en la reunión Internacional de la Federación de Diabetes - se dijo que el 5.6% de dicha población son o están por convertirse en diabéticos (3). Esta mayor incidencia de la enfermedad a nivel mundial puede deberse a: que hay más casos nuevos, que se detecta con más frecuencia, o bien el aumento en el número de pacientes se debe a la falta de estandarización en la detección del paciente diabético y a que muchas alteraciones asintomáticas en el metabolismo de los carbohidratos se interpreta como diabetes (3, 21).

Las siguientes posibilidades han sido consideradas, en el tratamiento y control del diabético:

1. Mayor longevidad de la población general y de los diabéticos.
2. Hay más esfuerzos internacionales por detectarla.
3. Hay más concientización del público en general.

4. Hay más factores ambientales (occidentalización en el estilo de vida y en la dieta) que pudieran explicar hasta 10 veces más el riesgo de diabetes, y más en las naciones en vías de desarrollo. Estos factores son: tendencia a la obesidad, dietas hipercalóricas, menor actividad física por tener más avance tecnológico, vida citadina agitada, estrés económico y psicosocial, etc. (3).
5. También ha jugado un papel importante la falta de estandarización en el diagnóstico de diabetes, ya que cualquier alteración en el metabolismo de los carbohidratos especialmente las que se observan con la edad, se han diagnosticado como diabetes. Estas personas con grados variables de intolerancia a la glucosa no necesariamente progresan a una franca y complicada diabetes (21). Sin embargo, queda por aclarar, si ésto es un fenómeno fisiológico del proceso de envejecimiento o bien si se trata de un cambio patológico, de ahí el aumento en el número real de diabéticos (3).

Diabetes en México

Se han señalado varias cifras estadísticas en la población general que van del 2.0 al 4.5%. Un estudio cita el 2.0% en obreros mexicanos jóvenes y el 10% en sujetos arriba de 50 años. La incidencia también es mayor con la edad, así como la mortalidad por cada 100,000 habitantes, de tal manera que en 1922 fue el 2.2, en 1940 el 4.2, en 1960 el 8.0 y en 1972 el 15.8/100,000 respectivamente (3). El 40% de las personas sanas tienen historia familiar de diabetes y en diabéticos crónicos se eleva al 60% (3, 21).

Etiología

En todo tiempo se le ha reconocido a la diabetes una predisposición familiar, lo que induce a pensar en un origen here

ditario; pero también hay hechos de observación, como: la obesidad y su aparición después de epidemias infecciosas, que hacen pensar en el ambiente, como factor importante en su desarrollo. La influencia del factor hereditario o ambiental, es diferente, dependiendo del tipo de diabetes y por este motivo se mencionan las características propias, de cada uno de estos tipos (21).

Tipos de Diabetes

Diabetes Insulinodependiente (DMID)

En este tipo de diabetes propio de pacientes diabéticos juveniles, se ha encontrado aumento de los antígenos histocompatibles, en especial del HA-B8 y HA-15. Estos antígenos, hacen susceptibles a las personas que los poseen, a la acción de los virus siendo ésta la causa del daño a las células beta de los islotes de Langerhans (21).

Otros antígenos histocompatibles que pueden predisponer a la diabetes juvenil, pero con menor frecuencia, son: HA-Cw3, el HA-B7 y el DRw2 (21).

El virus, que con mayores posibilidades, parece ser el responsable de la diabetes, es el virus Coxakie B4 (21).

Como evidencia de reacción de autoinmunidad se menciona la inflamación del islote, siendo las responsables de esta autoinmunidad los anticuerpos IgM e IgG.

Para este tipo de diabetes, es probable que el virus Coxakie B4, en pacientes susceptibles por antígenos histocompatibles HA-B8 o HA-B15, ocasione la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes de Langerhans. En este tipo de diabetes el comienzo es brusco, se presenta en sujetos de peso normal o disminuido, generalmente jóvenes, aunque en el adulto tam

bién puede desarrollarse; hay tendencia a la cetoacidosis, y se disminuye la cantidad de insulina segregada (3, 21).

Diabetes Insulino no Dependiente (DMIND)

Este tipo de diabetes representa a un grupo heterogéneo - que comprende formas leves de diabetes que ocurren principalmente en adultos, y ocasionalmente en jóvenes. La insulina endógena circulante es suficiente para prevenir cetoacidosis, pero con frecuencia es subnormal o es relativamente inadecuada ante las necesidades aumentadas debidas a la falta de sensibilidad - en los tejidos. No hay anticuerpos detectables contra las células de los islotes, ni tampoco hay pruebas de vinculación al sistema HLA. En este tipo de diabetes se distinguen dos grupos :

- a) Pacientes no obesos: en general muestran una fase temprana ausente o moderada en la liberación de la insulina como respuesta a la glucosa.
- b) Pacientes obesos: la diabetes se presenta en ellos como una forma secundaria de factores extrapancreáticos que producen insensibilidad a la insulina endógena (9,14).

Fisiopatología

Tres son los efectos importantes de la falta o disminución de insulina: Transtornos en el metabolismo de los carbohidratos, trastornos en el metabolismo de los lípidos y trastornos en el metabolismo de las proteínas, estos cambios fisiopatológicos unidos a la falta de un programa de tratamiento que asegure un aporte de insulina regular y una homeostasis de la glucosa, conduce a un síndrome de adaptación compatible con la vida, pero que transpone los límites de la fisiología normal. Después de un período de años o décadas, esta alteración de la homeostasis metabólica conduce al desarrollo lento y progresivo de de-

fectos en los grandes vasos (macroangiopatía) y en los de menor calibre (microangiopatía). Se hace entonces evidente la artero esclerosis, así como muchos otros defectos en órganos relacionados con la microangiopatía, el ojo, el riñón y el sistema nervioso (4, 7, 8).

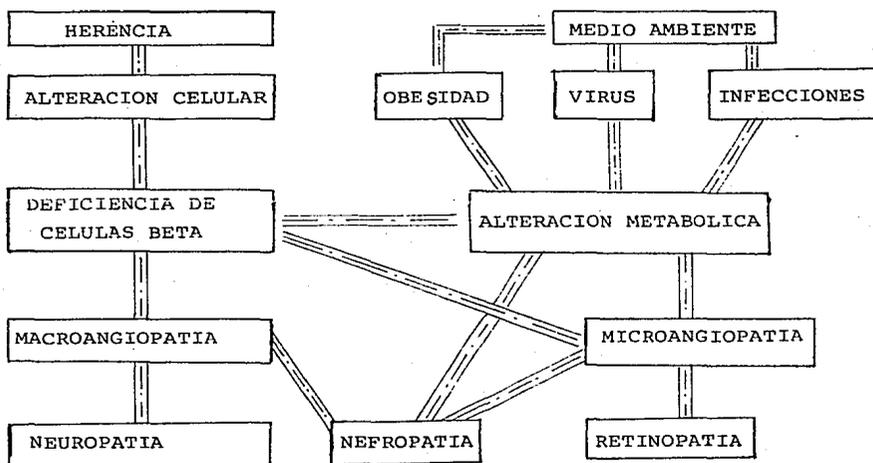


FIG.I : Fisiopatología de la Diabetes (10).

Transtornos en el Metabolismo de los Carbohidratos

El efecto metabólico de la deficiencia de insulina trae como consecuencia una serie de mecanismos de adaptación del organismo a la falta de aporte nutritivo; en este caso, lo primero que ocurre es una disminución en la utilización de glucosa por los tejidos periféricos, acompañada de movilización de los depósitos de grasa en forma de ácidos grasos libres y aumento en el catabolismo de las proteínas, especialmente en los músculos, - que proporciona una mayor cantidad de aminoácidos al hígado para la gluconeogénesis. Estos mecanismos de adaptación representan una ventaja evolutiva, ya que en ausencia de carbohidratos el metabolismo se transforma de tal manera que es capaz de sostener niveles adecuados de glucosa en sangre por medio de gluconeogénesis. En la diabetes el patrón metabólico es semejante al de la desnutrición, pero la respuesta a la falta de insulina es más violenta y se sale de los límites de la homeostasis (10, 15).

La falta de insulina disminuye la utilización de glucosa en los tejidos, especialmente muscular y adiposo, lo que contribuye a la hiperglucemia; pero también, otros dos mecanismos aportan más glucosa a la sangre, son la glucogenólisis hepática y muscular, y posteriormente la gluconeogénesis en el hígado. - Cuando la hiperglucemia sobrepasa el umbral renal aparece glucosuria y se establece una diuresis osmótica, lo que explica la poliuria tan común en la diabetes. Si esta poliuria es intensa y se acompaña de falta de ingestión de agua pronto lleva a la deshidratación y hemoconcentración, y si la hipovolemia es grave puede causar insuficiencia circulatoria periférica o choque. La hipotensión que acompaña a la hipovolemia da como resultado disminución de la perfusión renal sanguínea, que si se mantiene un tiempo relativamente breve es causa de necrosis tubular aguda, oliguria o anuria y muerte. Además, las condiciones de --

anaerobiosis generalizada determinan un aumento en la concentra
ción sanguínea de ácido láctico, que junto con la insuficiencia
renal da origen a acidosis (6, 12, 26).

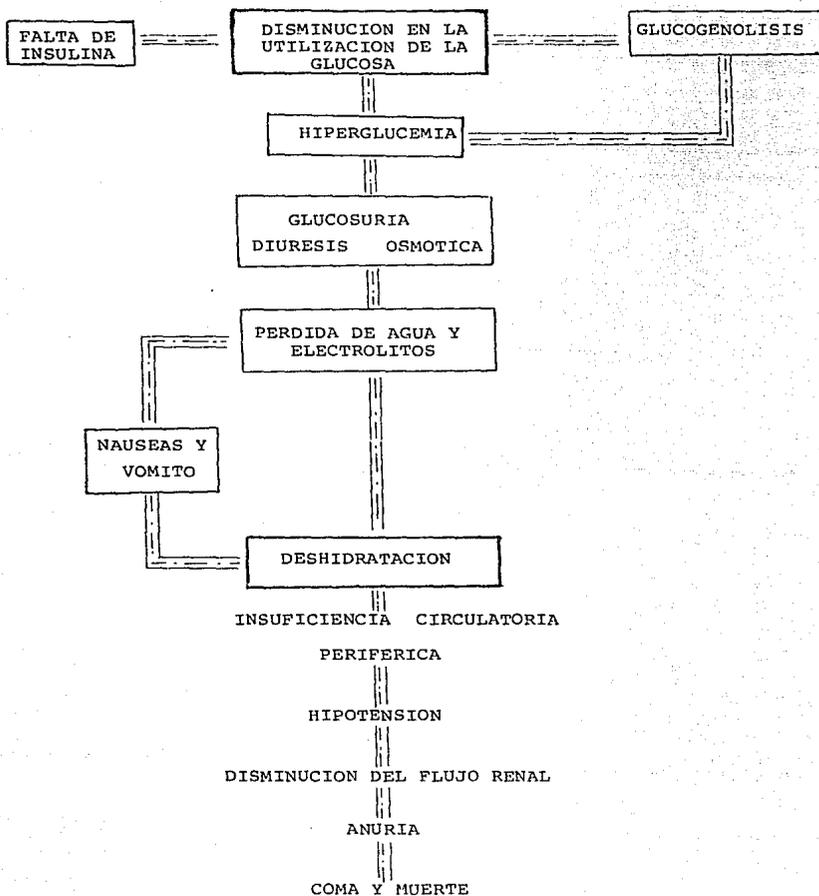


FIG. II: Transtornos en el metabolismo de los Carbohidratos (18).

Transtornos en el Metabolismo de los Lípidos.

El metabolismo intermedio de las grasas también se encuentra profundamente afectado en la diabetes: la grasa de los depósitos se moviliza y los ácidos grasos libres pasan a la circulación en forma de lipoproteínas de baja densidad. El hígado se carga de grasa, que sólo puede oxidar hasta el nivel de acetil-CoA; los fragmentos de dos carbonos se agregan formando, ácido aceto-acético. Este ácido y sus derivados, la acetona y el ácido Beta-hidroxibutírico entran a la circulación en grandes cantidades produciendo cetonomía (18). Posteriormente los cuerpos cetónicos se eliminan en la orina combinados con aniones orgánicos libres, esto trae como consecuencia un efecto osmótico sobre el volumen urinario, siendo el resultado final pérdida de electrolitos, como mecanismo compensatorio de la homeostasis renal (9, 20).

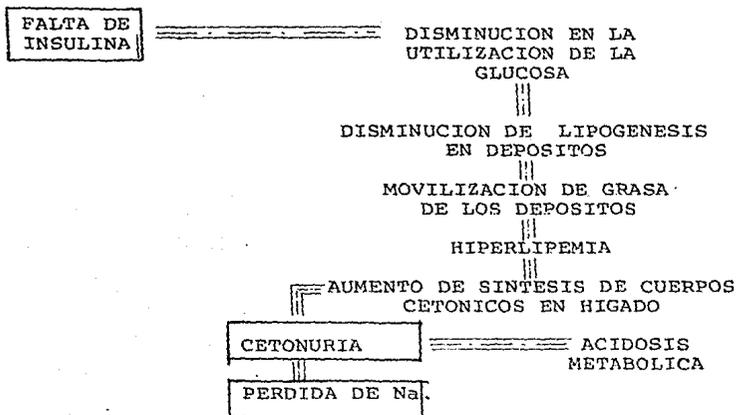


FIG. III. Transtornos en el metabolismo de los Lípidos (18)

Transtornos en el Metabolismo de las Proteínas

La falta de insulina y la resultante incapacidad para utilizar glucosa, trae como consecuencia disminución de la biosíntesis de proteínas con el consecuente predominio del catabolismo, especialmente en tejidos sensibles a la acción de la insulina, como los músculos. Los productos de proteólisis muscular pasan a la sangre y llegan al hígado donde son desaminados oxidativamente y los residuos de carbono contribuyen a la gluconeogénesis o a la formación de cuerpos cetónicos; el NH_3 aparece en la orina en forma de urea, junto con potasio (6, 12).

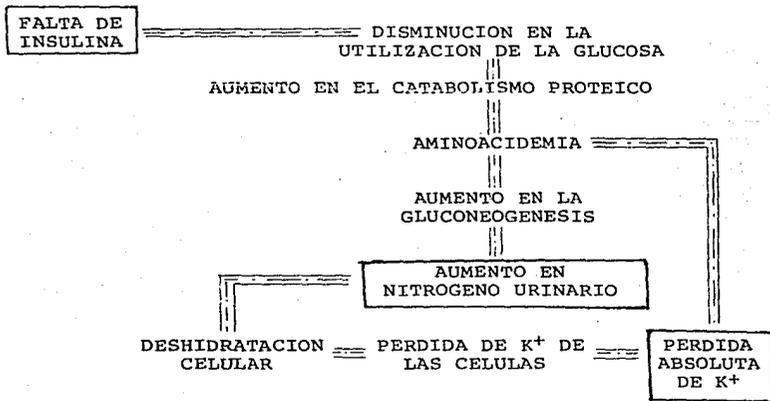


FIG. IV : Transtornos en el metabolismo de las proteínas (15)

Las alteraciones en el metabolismo intermedio de carbohidratos, grasas, proteínas, agua y electrolitos, ocurren al mismo tiempo al faltar la insulina, sea por una deficiencia absoluta de la hormona o por un aumento brusco en los requerimientos del organismo, que ocurre muchas veces en infecciones, -- traumatismo físico o tensión emocional, ejercicio excesivo, y principalmente en la diabetes mellitus (8, 12, 18). Todos estos efectos fisiológicos como se puede observar recaen directamente sobre la homeóstasis renal, causando nefropatia e insuficiencia renal manifiesta que puede analizarse mediante pruebas de funcionamiento renal, principalmente pruebas de concentración y dilución para valorar la excreción de iones H^+ , amoníaco y electrolitos (19).

HIPOTESIS DE TRABAJO

Entre los trastornos metabólicos que presentan los pacientes con diabetes mellitus, se tienen niveles elevados de glucosa en plasma sanguíneo y glucosuria, así como la pérdida vía urinaria de electrolitos (Cl^- , Na^+ , K^+), además de un aumento de amoníaco urinario, originándose una resorción y eliminación anormal de los electrolitos en los tubulos renales. Si es así la valoración de estos solutos podría ayudarnos para establecer medidas de control en el tratamiento de la diabetes mellitus, proporcionando datos con valor diagnóstico de la presencia de la diuresis osmótica y la deshidratación; basados en el hecho de que estos efectos no solo se presentan en el estado grave de la diabetes, sino en el curso de la misma, aun bajo condiciones de control de la enfermedad, manifestándose con más intensidad cuando el paciente no esta controlado.

OBJETIVOS

- 1.- Valorar mediante exámenes clínicos la excreción urinaria de acidez titulable, amoníaco, cloro, sodio, potasio, cuerpos cetónicos y albúmina de una población control de 200 pacientes normales y comparar dichos valores con los reportados - en la bibliografía.
- 2.- Comparar los cambios que ocurren en la excreción urinaria - de acidez titulable y amoníaco debido a la edad, en pacientes con diabetes mellitus, tipo II controlada y no controlada. Determinando el efecto de la glucosuria y cetonuria, - en su excreción.
- 3.- Correlacionar y estudiar el efecto de la hiperglucemia so-tenida sobre la excreción urinaria de cloro, sodio y potasio, en pacientes con diabetes mellitus controlada y no controlada. Valorar estos electrolitos en presencia y ausencia de glucosuria y cetonuria.
- 4.- Determinar la relación que existe entre pérdida de albúmina urinaria y la diabetes mellitus controlada, no controlada y controlada con nefropatía y retinopatía. Valorar y graficar su excreción.
- 5.- Analizar los siguientes parámetros de acuerdo a los resultados obtenidos :
 - a) Diuresis osmótica y deshidratación.
 - b) Establecer mediante una tabla comparativa los niveles mínimo y máximo de glicemia y las condiciones de control - del paciente diabético, en su excreción urinaria de los solutos valorados.
 - c) Recomendaciones pertinentes en el control y tratamiento del paciente diabético.

MATERIAL Y METODOS

El material biológico para este proyecto es sangre venosa y orina de 24 horas muestreada de 600 pacientes diabéticos de las clínicas 28, 31 y 93 del I.M.S.S. y 200 pacientes normales. El diagnóstico del paciente debe ser control de diabetes mellitus, diabetes mellitus no controlada o bien presencia de nefropatía o retinopatía diabética. El paciente presenta por lo menos 3 años de evolución de la enfermedad y sus edades fluctúan entre los 30 y 70 años, se corrobora su historia clínica mediante el diálogo con su médico familiar, se repite el muestreo con el mismo paciente durante 4 meses (una vez por mes), para obtener un promedio de sus análisis. Al paciente se le pregunta su edad, su peso y se determina su volumen urinario de 24 horas, si no se trabaja inmediatamente con la muestra, se le agrega tolueno al 5% como conservador.

El diagnóstico de diabetes mellitus lo establece previamente el médico familiar, basado en la presencia de los síntomas característicos de la enfermedad (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia, astenia, visión borrosa, prurito vaginal y otros síntomas menos importantes) y en la elevación inequívoca de los niveles de glucosa en sangre. Cuando el nivel de glucosa en sangre es lo suficientemente elevado, basta su determinación para hacer el diagnóstico (glicemia en ayunas).

Si el paciente tiene antecedentes familiares de diabetes y no hay signos y síntomas se sospecha clínicamente la existencia del padecimiento, el diagnóstico se puede hacer con una Curva de Tolerancia a la Glucosa (CTG) en condiciones cuidadosamente estandarizadas. Cuando se utilice este método hay que tener en cuenta que la tolerancia a la glucosa puede disminuir en presencia de algunas alteraciones metabólicas o situaciones de stress, tales como enfermedad, trauma, embarazo, alguna endocrinopatía o inactividad física, con la ingestión de menos -

de 150 g. de carbohidratos diarios durante varios días antes de la prueba o bien alterarse al tomar algunas drogas capaces de producir hiperglucemia, entre las que destacan diuréticos, productos hormonales, agentes psicoactivos y varios analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios. La CTG puede alterarse si se practica en la tarde o bien después de un período de ayuno menor de 10 horas o superior a 16 horas.

El proyecto consta de tres etapas :

- 1) Análisis Cualitativo; mediante un examen general de orina, practicado por el método de la tira reactiva, y análisis de sedimento, tanto en pacientes normales; así como, en pacientes con diabetes mellitus controlada, no controlada, controlada con nefropatía o retinopatía. Si el examen de sedimento urinario demuestra la presencia de levaduras o bacterias, la orina se desecha, ya que estos microorganismos se presentan a pH extremo ácido o básico, lo que perjudica nuestros análisis; son importantes las muestras con glucosuria y cetonuria y que presenten una densidad alrededor de 1.025mg/ml. o más elevada, estas muestras contienen una cantidad aumentada de solutos urinarios.
- 2) Análisis Cuantitativo; comprende examen de glucosa sanguínea, valoración de glucosuria, determinación del pH urinario, cuantificación de cuerpos cetónicos, acidez titulable y amoníaco, valoración de cloro, sodio y potasio urinarios. Determinados tanto en pacientes diabéticos como en la población control.
- 3) Análisis Estadísticos; Que comprende la selección de datos cuya desviación estándar sea poca (agrupación de datos con poca dispersión), se forman los pares de medidas de X y Y, para posteriormente efectuar un ajuste de curvas por regresión lineal, se comprueba la verticalidad del ajuste mediante un análisis de covariación, de terminando el coeficiente de correlación lineal. Para-

comparar las muestras con respecto al control, es conveniente extraer 20 datos de cada una de las rectas obtenidas y como el tamaño de la muestra es pequeña, el método estadístico aplicable y funcional es la prueba "t" de student, y su valoración en este caso determina la significancia estadística de los datos con respecto al control tomando en consideración un intervalo de confianza del 95%, y mediante análisis bilateral con $n-1$ grados de libertad.

Por último es conveniente que los datos se representen tabularmente y mediante gráficas de barras que muestren la frecuencia acumulada de los datos, y permitan obtener mayor información.

DETERMINACION DE GLUCOSA

METODO: (Enzimático de Werner, Rey y Wielinges)

FUNDAMENTO: β -D-glucosa + H₂O + O₂ $\xrightarrow[\text{glucosa oxidasa}]{} \text{D-ácido glucónico} + \text{H}_2\text{O}_2$
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{4-amino:antipirina} + \text{2, 4-diclorofenol} \xrightarrow{\text{*HPO}} \text{iminoquinona} + \text{H}_2\text{O}$

1.- MATERIAL BIOLÓGICO :

Suero, plasma, líquido cefalorraquídeo y orina.

2.- TECNICA :

- 2.1. "En un tubo de ensaye de 13 por 100 mm., medir 0.01 ml de suero o plasma.
- 2.2. Agregar 2 ml. de reactivo de glucoxidasa y mezclar
- 2.3. Incubar durante 10 minutos a 37°C.
- 2.4. Leer a longitud de onda máxima de 505 nm., antes de que transcurran 30 minutos"

3.- CALIBRACION :

- 3.1. " De un frasco con solución de glucosa 10 mg. en 1 ml. medir 5, 7.5, 10, 15 y 20 ml. en matraces volumétricos de 100 ml. y aforar con agua destilada. Estas soluciones contienen 50, 75, 100, 150 y 200 mg. de glucosa en 100 ml.
- 3.2. De cada una de estas diluciones tomar 0.01 ml. y proseguir como se indica en la técnica a partir del paso 2.2.
- 3.3. Trazar la curva de calibración, leyendo los resultados en esta curva.
- 3.4. Los valores normales son: orina-ausencia de glucosa - plasma o suero 70-100 mg/100 ml."

NOTA: Para la determinación de glucosa urinaria, emplear orina diluída 1:10

(*) HPO - Peroxidosa.

EXAMEN GENERAL DE ORINA

METODO (Tira Reactiva)

1.- MATERIAL BIOLÓGICO :

Orina fresca.

2.- TECNICA :

2.1. " Determinación de la densidad urinaria.

- a) Medir la densidad urinaria por medio de un refractómetro previamente comprobada su eficacia por medio de agua destilada, cuya densidad será alrededor de 1,000
- b) Limpíese la superficie de la tapa y el prisma con un trapo limpio y dejese secar, cerrando la tapa.
- c) Aplicar una gota de orina sobre la muesca del fondo de la tapa, de tal manera que fluya sobre la superficie del prisma por un fenómeno capilar.
- d) Dirijase el instrumento hacia una fuente de luz en un ángulo que de el contraste óptimo. Rótese el ocular hasta que la escala esté en el foco, lea directamente sobre la escala la densidad de línea neta - divisoria entre la luz y el contraste oscuro.
- e) Los valores normales se encuentran entre 1.016 y - 1.022 g/ml."

2.2. " Determinación cualitativa de la orina con tira reactiva. "

- a) " Colocar 8 ml. de orina en un tubo de 13 por 100 e introducir una tira de reactivos múltiples.
- b) Sacar la tira reactiva y leer a los 20 segundos de extraerla.
- c) Leer el pH, proteínas, glucosa, cetona y hemoglobina.
- d) Los resultados normales son: pH-6 a 7, proteínas negativa, glucosa negativa, sangre y hemoglobina negativa. "

2.3. " Observación del sedimento urinario. "

- a) " Mezclar bien la muestra y centrifugar durante 5 - minutos a 2000 r.p.m.

- b) Quitar el sobrenadante decantandolo en otro tubo y volver a suspender el sedimento en 1 ml. exacto de orina.
- c) Poner una gota de sedimento redispersado sobre un área de un porta-objetos y un cubre-objetos deslizantes (evitando las burbujas).
- d) Examinar 10 campos con el objetivo seco fuerte (40) Progresar sistemáticamente alrededor de los cuatro lados del cubre-objetos."

DETERMINACION DE CETONA EN ORINA

METODO: (Prueba de Rothera en Orina)

FUNDAMENTO: El nitroprusiato de sodio en presencia de acetona forma un compuesto de color violeta.

1.- MATERIAL BIOLÓGICO :

Orina fresca o de 24 horas.

2.- TÉCNICA :

- 2.1. " Hacer las siguientes diluciones de la orina con agua destilada: 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 y 1:6.
- 2.2. A 5 ml. de cada una de las diluciones agregar 1 g. de reactivo de Rothera. Mezclar perfectamente.
- 2.3. Agregar a cada dilución 1 ml. de hidróxido de amonio - concentrado. Una prueba positiva consiste en la aparición de un anillo rojizo-púrpura en la interfase de la solución, transcurrido 1 minuto y 30 segundos. Un -- anillo marrón no significa una reacción positiva.
- 2.4. Multiplique el inverso de la última dilución positiva por 10, el producto son los miligramos por ciento que tiene la orina.
- 2.5. Los valores normales son ausencia de cetona en orina."

DETERMINACION DEL pH URINARIO

METODO (Potenciométrico)

1.- MATERIAL BIOLÓGICO

Orina fresca.

2.- TÉCNICA:

- 2.1. " Dejar calentar el potenciómetro durante 15 minutos, - ajustándolo a la temperatura requerida.
- 2.2. Estandarizar el potenciómetro con solución amortiguadora de fosfatos de pH 6.90 y solución amortiguadora de Boratos de pH 9.20
- 2.3. Introducir el electrodo de vidrio en la muestra de orina contenida en un vaso de precipitados perfectamente lleno.
- 2.4. Leer directamente en la escala del potenciómetro, reportando la temperatura a la que se efectuó la lectura.
- 2.5. Los valores normales son: $\text{pH} = 6-7$."

VALORACION DE LA ACIDEZ TITULABLE EN ORINA

METODO : (Titulación Potenciométrica)

1.- MATERIAL BIOLÓGICO :

Orina fresca o preservada (Tolueno al 5%)

2.- TECNICA :

- 2.1. " Introduzca una barra magnética en un vaso de precipitados, conteniendo 10 ml. de orina y coloquelo sobre un agitador mecánico.
- 2.2. Introduzca los electrodos del potenciómetro recién estandarizado con soluciones amortiguadoras de fosfatos - de pH 6.90 y Borax de pH 9.2. Cerciórese de que la barra magnética no golpee los electrodos.
- 2.3. Para ubicar el punto de equivalencia de la reacción, se hace una valoración exploratoria, adicionando solución de sosa 0.1 N en incrementos de 1 ml., registrando el volumen añadido y el pH de la solución hasta alcanzar un valor de 9.
- 2.4. Si se usa la orina sin indicador el punto final del pH será de 7.4; pero si se emplea fenolftaleína, titulese a un color rosa pálido (pH del punto final 8.3)
- 2.5. Para la determinación de amoníaco urinario, añádase 4g. de oxalato de potasio en polvo. Mezclese bien y titulese según el paso 2.4.
- 2.6. El intervalo de mayor variación de pH contiene el punto de equivalencia. "

3.- VALORES NORMALES :

Acidez Titulable - 20-50 mEq/24 hrs.

Amoníaco Urinario- 20-60 mEq/24 hrs.

DETERMINACION DE ELECTROLITOS URINARIOS

METODO: (Fotometría de llama)

1.- MATERIAL BIOLÓGICO :

Orina bien centrifugada.

2.- TECNICA :

2.1. " Revise la entrada de aire y la llama del fotómetro y encienda el dilutor para que se lave el aparato. Ajuste a cero con agua bidestilada, observando que fluya correctamente el estándar interno (litio).

2.2. Calibre el fotómetro de llama con solución estándar de sodio-potasio 100/100 mEq/l.

2.3. Determine la concentración de electrolitos de una muestra de orina de un ml. contenida en un tubo de 13 por 100.

2.4. Los valores normales en orina son: sodio de 110 a 260 mEq/24 hrs., y potasio de 30 a 100 mEq/24 hrs.

3.- DETERMINACION DE CLORO

METODO: (Titulación)

3.1. Material biológico :

Orina bien centrifugada.

3.2. Técnica:

3.2.1. " Poner 2 ml. de la solución de orina en un matraz erlenmeyer de 25 ml.

3.2.2. Añadir 2 gotas de S-difenil-carbazona q.p. como indicador.

3.2.3. Titular con la solución de nitrato mercuríco cuya concentración es de 100 mEq/l, hasta la aparición de un color violeta pálido permanente. "

4.- OBTENCION DEL FACTOR DE CONVERSION :

4.1. " Poner 2 ml. de la solución estándar de cloruro de sodio que contiene 10 mEq/l en un matraz erlenmeyer de 25 ml.

4.2. Seguir la técnica anterior a partir del paso 3.2.2.

- 4.3. Dividir 100 entre el número de mililitros de la solución de nitrato mercúrico, que se gastaron en la titulación y se obtendrá el factor.
- 4.4. Para determinar el resultado de los problemas, multiplique los mililitros gastados en cada problema por el factor obtenido.
- 4.5. Los valores normales excretados en orina son de 50-150 mEq/l. "

DETERMINACION DE ALBUMINA

METODO: (Cuantitativo con ácido sulfosalicílico).

Material Biológico: orina de 24 horas.

Técnica :

- 3.1. Colocar en un tubo de ensaye 2.5 ml. de orina filtrada
- 3.2. Añadir 7.5 ml. de ácido sulfosalicílico, mezclar por inversión.
- 3.3. Dejar reposar durante 5 minutos. Leer a una longitud de onda de 420 nm.
- 3.4. Ajustar a 100 por ciento de transmitancia con blanco - de reactivos (sustituyendo la orina por agua destilada).

4.- CALIBRACION :

De un versatol que contenga 7 g. de proteínas en 100 ml. tomar 0.5 ml. y diluirlos a 100 ml. con agua destilada.

Trazar una curva de calibración como se indica en la tabla siguiente:

Tubo Núm.	Agua Destilada ml.	ml. de Versatol diluido	mg/100 ml.
1	2.5	0.0	0
2	2.0	0.5	7.0
3	1.5	1.0	14.0
4	1.0	1.5	21.0
5	0.5	2.0	28.0

Proseguir como se indica en la técnica a partir del paso 3.1.

R E S U L T A D O S

Acidez titulable y amoníaco :

En las gráficas de la 1 a la 4 aparecen las rectas obtenidas por regresión lineal de 200 muestras, agrupadas de acuerdo a las características del paciente en C, DMC y DMNC, se registran valores de acidez titulable y amoníaco, con respecto a la edad - en ausencia y presencia de glucosuria y cetonuria, obteniéndose su coeficiente de correlación lineal (r^2) en cada grupo analizado, de 20 puntos representativos de cada recta se determina el - valor t de estudent con n-1 grados de libertad que se compara - con $t_t = 1.72$ para obtener la diferencia estadística $p \geq 0.05$ - con respecto al control.

Electrolítos :

En las gráficas de la 5 a la 10 aparecen las rectas obtenidas por regresión lineal de 200 muestras agrupadas de acuerdo a las características del paciente en C, DMC y DMNC, en ellas se - grafican los valores de cloro, sodio y potasio con respecto a la hiperglucemia sostenida, tanto en ausencia como en presencia de glucosuria y cetonuria, con coeficiente de correlación lineal - (r^2) en cada grupo analizado, de 20 puntos representativos de - las rectas DMC y DMNC se obtiene el valor "t" de student con n-1 grados de libertad, que se compara con $t_t=1.72$ para obtener la - diferencia estadística $p \geq 0.05$ con respecto al control.

Las gráficas 11 y 12 muestran las frecuencias acumuladas de los grupos analizados, C, DMC y DMNC, bajo las condiciones experi- mentales, de nuestro estudio en las gráficas, se determina tam- bien la influencia de la glucosuria y cetonuria en la excreción de electrolítos (cloro, sodio y potasio), acidez titulable y amo- níaco.

TABLA I
COMPARACION DE VALORES REALES Y VALORES NORMALES

SOLUTO URINARIO	VALORES (*) DE REFERENCIA.	VALORES (**) REALES.
CL ⁻	50 - 150	50 - 120
Na ⁺	110 - 260	100 - 220
K ⁺	30 - 100	50 - 100
ACIDEZ TITULABLE	20 - 50	30 - 40
AMONIACO	20 - 60	25 - 50
GLUCOSURIA	NEGATIVA	NEGATIVA
CETONURIA	NEGATIVA	NEGATIVA
PROTEINURIA	NEGATIVA	NEGATIVA

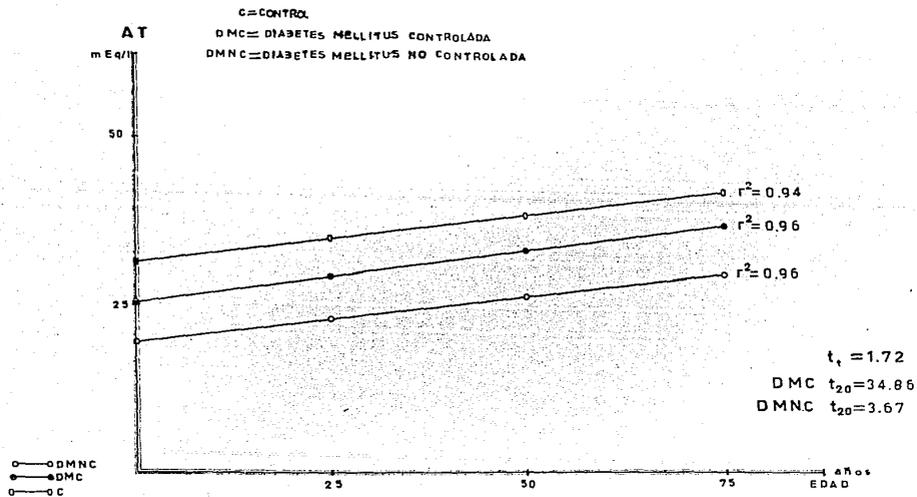
(*) VALOR DE REFERENCIA: Promedio de Valores reportados en diferentes bibliografias.

(**) VALOR REAL : , .- Valor Promedio, encontrado en la muestra de 200 pacientes normales, tomados como población control.

TABLA II
CONDICIONES DE CONTROL DEL PACIENTE DIABETICO.

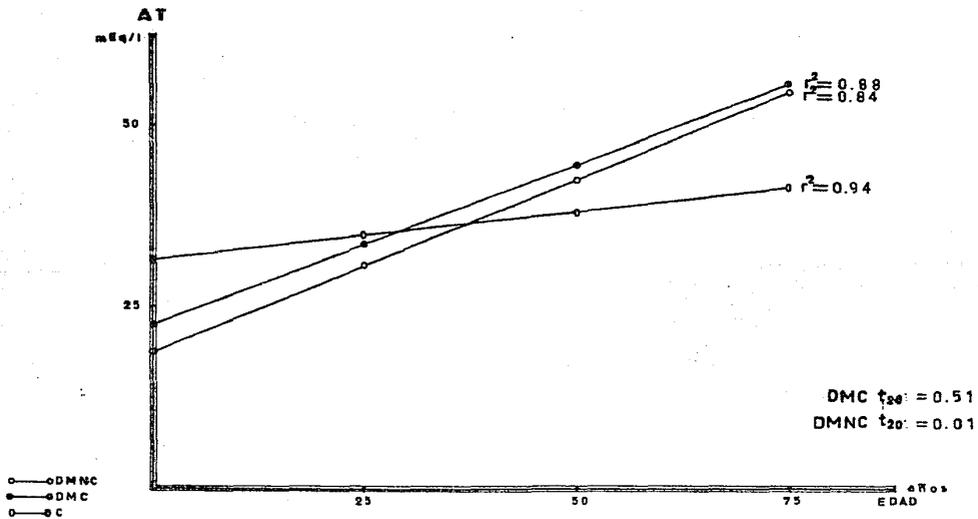
TIPO DE ENFERMEDAD	GLICEMIA X MINIMO mg/dl	GLICEMIA X MAXIMO mg/dl	GLUCOSURIA % DE PACIENTES	CETONURIA % DE PACIENTES	IONES H ⁺ AUMENTO	ELECTROLITOS AUMENTO	OBSERVACIONES % DE PACIENTES.
D.M.C.	120	- -	NO HAY	NO HAY	NO HAY	NO HAY	CONTROL OPTIMO 6%
D.M.C.	180	370	15	04	DESEQUI LIBRIO	DESEQUILI- BRIO	CONTROL ESTABLE 88%
D.M.C.	- -	345	30	05	LIGERO AUMENTO	LIGERO AUMENTO	CONTROL INESTA- BLE 6%
D.M.N.C.	216	- -	45	NO HAY	NO HAY	NO HAY	CONTROL INESTA- BLE 15%
D.M.N.C.	220	400	75	12	SEVERO	SEVERO NO PATOLOGICO	CONTROL INESTA- BLE 82%
D.M.C.N.	200	360	85	18	SEVERO PATOLOGICO	SEVERO Y PATOLOGICO	CONTROL INESTA- BLE 7%
D.M.C.R.	180	345	30	03	NO HAY	NO HAY	ASOCIADA A PER- DIDA ALBUMINA 53%

GRAFICA 1



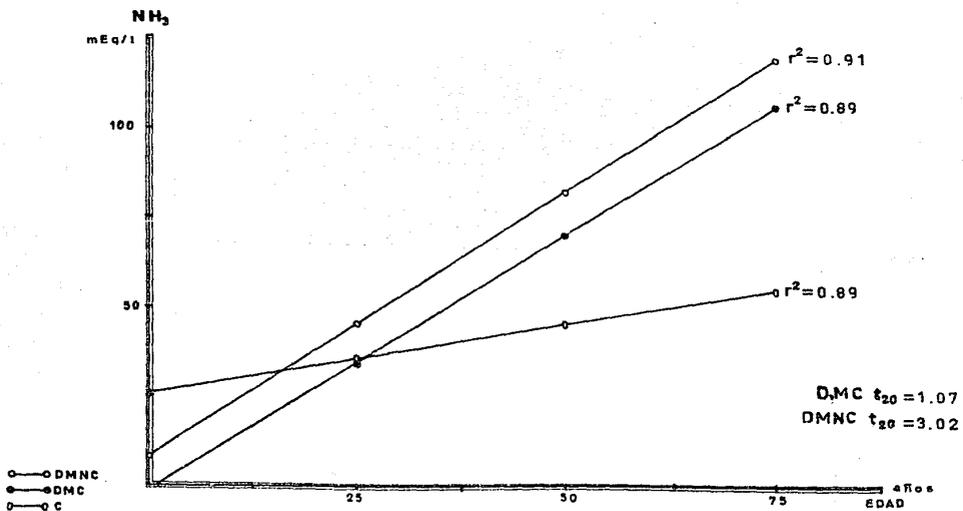
EXCRECION URINARIA DE IONES H⁺ EN FORMA DE ACIDEZ TITULABLE EN AUSENCIA DE GLUCOSORIA Y CETONURIA DETERMINADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 2



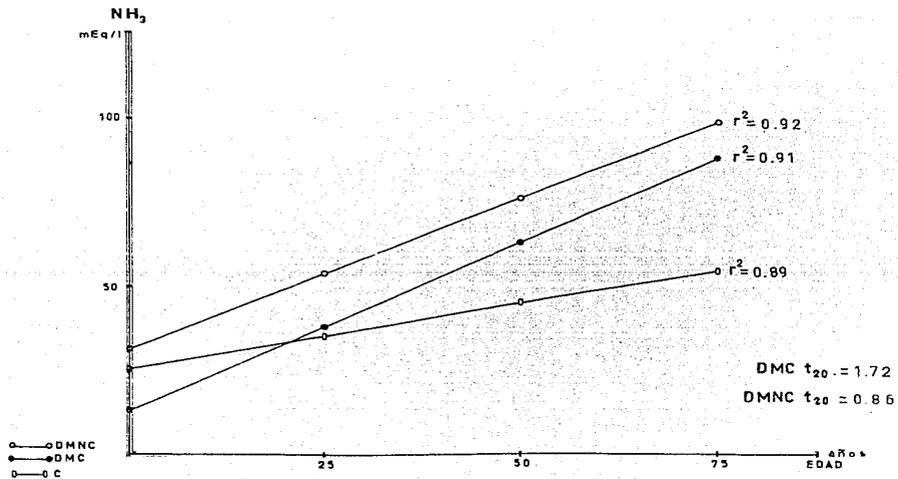
EXCRECION URINARIA DE IONES H⁺ EN FORMA DE ACIDEZ TITULABLE Y PRESENCIA DE GLUCOSORIA Y CETONURIA, DETERMINADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 3



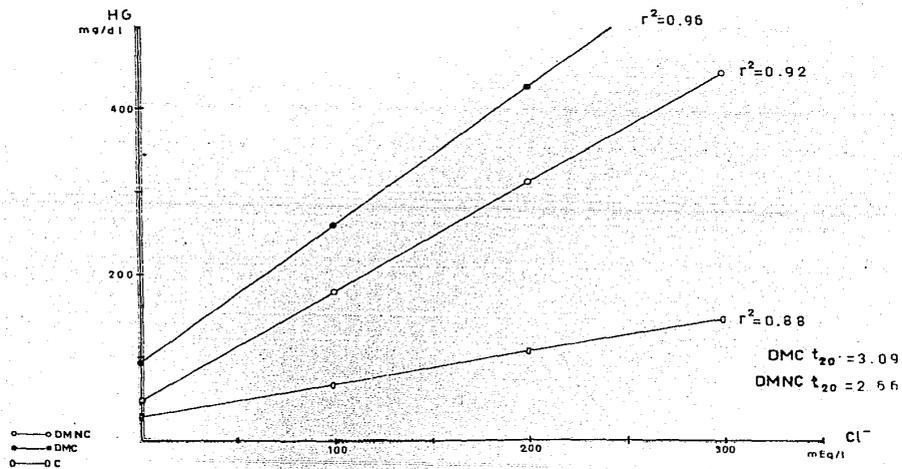
EXCRECION URINARIA DE AMONIACO EN AUSENCIA DE GLUCOSORIA Y CETONURIA, DETERMINADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 4



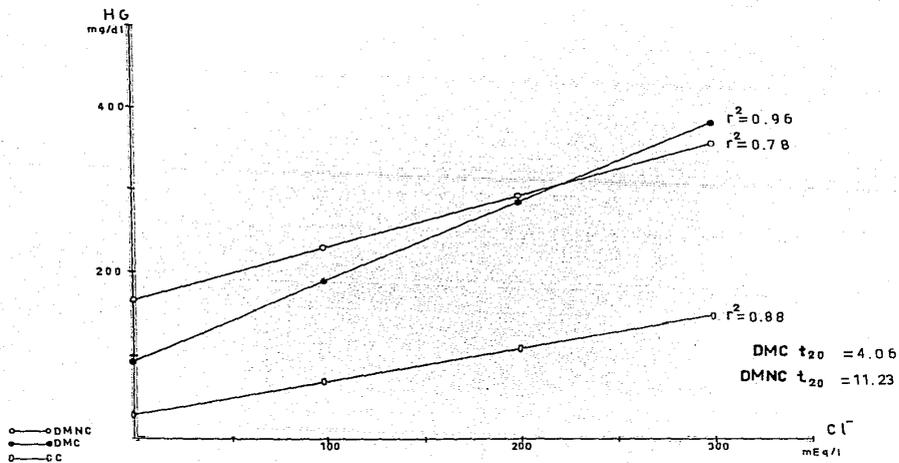
EXCRECION URINARIA DE AMONIACO EN PRESENCIA DE GLUCOSURIA Y CETO-
NURIA, DETERMINADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y COMPARADA
CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 5



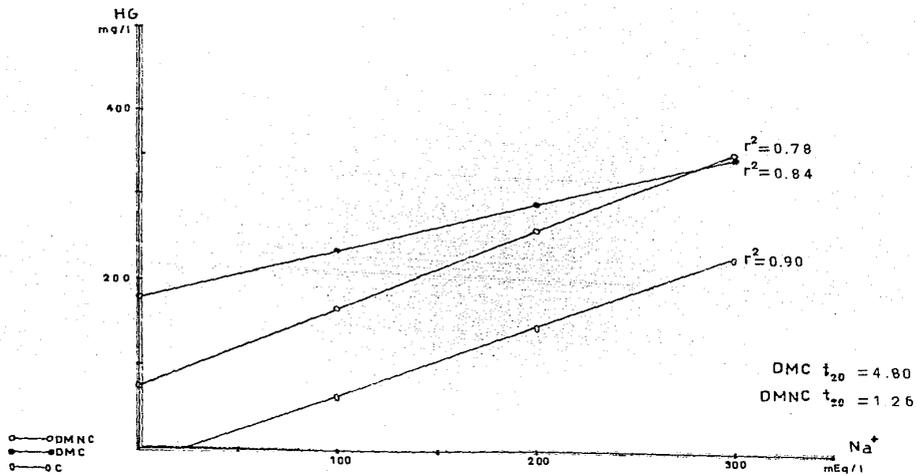
INFLUENCIA DE LA HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA EN LA EXCRECION URINARIA DE CLORUROS DETERMINADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS SIN GLUCOSURIA NI CETONURIA Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 6



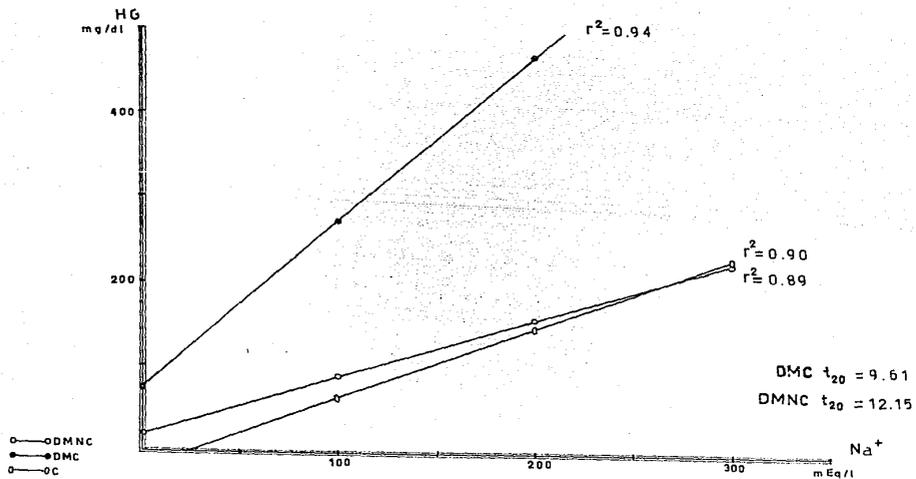
INFLUENCIA DE LA HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA EN LA EXCRECION URINARIA DE CLORUROS, DETERMINADA EN PACIENTES DIABETICOS CON GLUCOSURIA Y CETONURIA COMPARANDOLA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 7



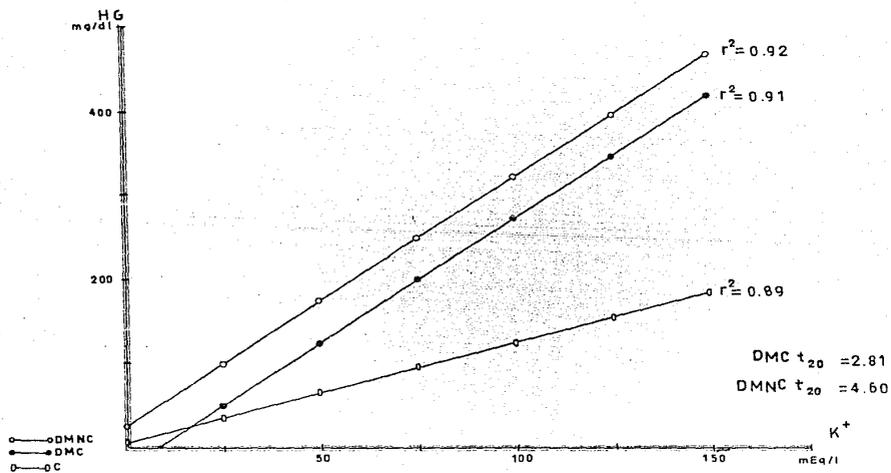
INFLUENCIA DE LA HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA EN LA EXCRECION URINARIA DE SODIO, DETERMINADA EN PACIENTES DIABETICOS SIN GLUCOSURIA NI CETONURIA Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 8



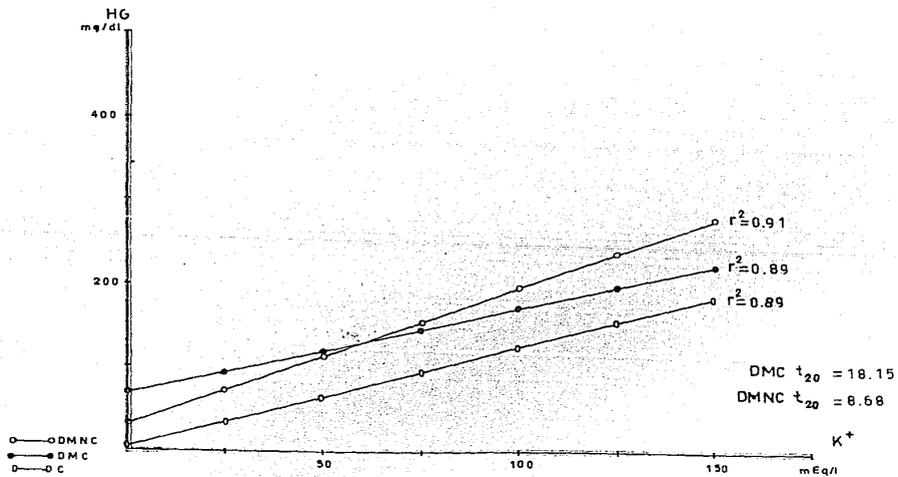
INFLUENCIA DE LA HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA EN LA EXCRECION URINARIA DE SODIO, DETERMINADA EN PACIENTES DIABETICOS CON GLUCOSURIA Y CETONURIA COMPARANDOLA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 9



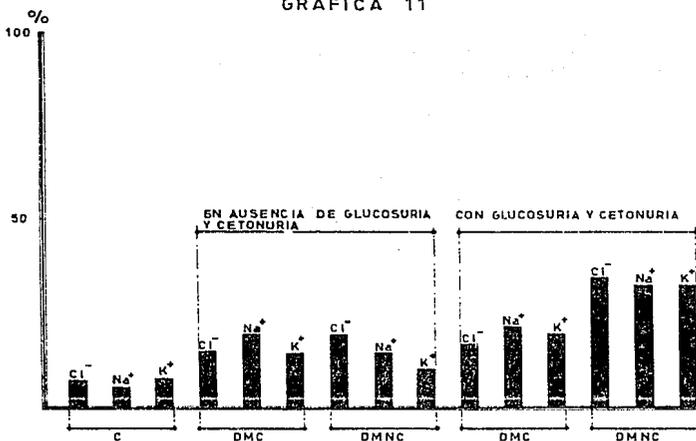
INFLUENCIA DE LA HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA EN LA EXCRECION URINARIA DE POTASIO, DETERMINADA EN PACIENTES DIABETICOS SIN GLUCOSURIA NI CETONURIA Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 10



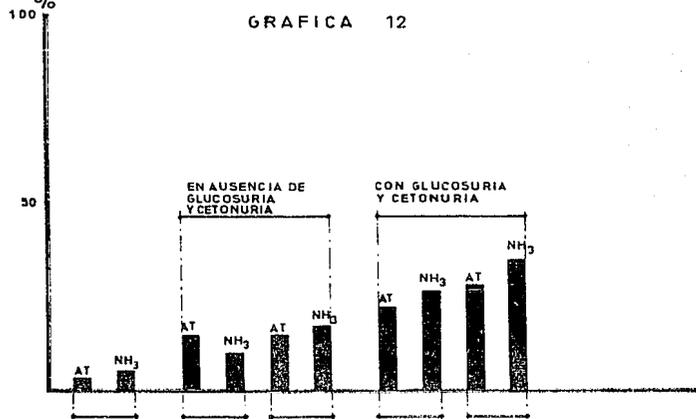
INFLUENCIA DE LA HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA EN LA EXCRECION URINARIA DE POTASIO, DETERMINADA EN PACIENTES DIABETICOS CON GLUCOSURIA Y CETONURIA Y COMPARANDOLA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 11



PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS CON ELECTROLITOS AUMENTADOS DE UNA POBLACION TOTAL DE 200 PACIENTES Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

GRAFICA 12



PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS CON ACIDEZ TITULABLE Y AMONIACO AUMENTADOS, EN UNA POBLACION TOTAL DE 200 PACIENTES Y COMPARADA CON EL GRUPO CONTROL.

D I S C U S I O N

El estudio reportado aquí analiza parte de la homeostasis renal "in vivo" del paciente diabético y nos permite conocer la actividad de excreción renal en condiciones de dieta hipercalórica; además, trata de demostrar la relación que guarda el paciente diabético controlado con el no controlado.

Los investigadores en el área de la fisiología renal confían ampliamente en los resultados experimentales obtenidos "in vivo" tanto en animales de experimentación, como en el propio paciente en estudio, uno de sus recursos principales han sido los estudios clínicos de laboratorio, en los que se toma en consideración la sensibilidad del ser humano (4, 5). Tales estudios han resultado importantes ya que son fundamentales para evidenciar casos de nefropatía diabética, tan frecuente en nuestra época y demasiado ligada a insuficiencia renal manifiesta (13, 25).

Se han reportado cambios fisiológicos importantes en los solutos urinarios del paciente diabético, después de varios años de evolución del padecimiento, demostrándose un desequilibrio parcial de la homeostasis renal (3), por lo que es importante nuestro estudio experimental que trata de introducir en el control del paciente diabético pruebas adicionales de función renal; como, determinación de acidez titulable y amoníaco, así como cuantificación de electrolitos urinarios, cetonuria y glucosuria (6, 18).

La cantidad valorada de iones H^+ tiene una relación directamente proporcional con la edad y aumenta por la presencia de glucosuria y cetonuria, existe una diferencia estadísticamente significativa $p \geq 0.05$, respecto al control (C), en pacientes con diabetes mellitus controlada (DMC) y diabetes mellitus no controlada (DMNC), cuando hay ausencia de glucosuria y cetonuria (gráfica 1, 12). Sin embargo, cuando hay cetonuria y glucosuria el valor de la pendiente es más elevado y los valores de

iones H^+ excretados son mayores, el valor de "t" no tiene significancia estadística con respecto al control tanto en DMC como en DMNC (Gráficas2, 12).

Los valores de iones H^+ en forma de amoníaco, tienen una relación directamente proporcional a la edad tanto en ausencia como en presencia de glucosuria y cetonuria; y ocurren con aumentos rápidos en su excreción urinaria, siendo este aumento estadísticamente significativo $p \geq 0.05$ únicamente en el caso de DMNC con respecto al control (Gráficas3, 4).

Los valores promedios de electrolitos, cloro, sodio y potasio representados en las gráficas 6 a 10 muestran un comportamiento directamente proporcional con respecto a la hiperglucemia sostenida, bajo nuestras condiciones experimentales, para una $p \geq 0.05$ se observa en los dos grupos analizados (DMC y DMNC) que existe una diferencia estadísticamente significativa, lo que corrobora lo ya discutido en la introducción y reportado por el Dr. Lozano Castañeda (3).

Estas diferencias estadísticas aunque son significativas y mas acentuadas cuando hay presencia de glucosuria y cetonuria no muestran graficamente un efecto biológico importante.

La gráfica 11 muestra que los pacientes con DMNC y presencia de glucosuria y cetonuria, tienen una frecuencia acumulada mayor (alrededor de $\bar{X}=36\%$) en la excreción de electrolitos urinarios, siendo despreciables los aumentos que ocurren en la población normal (alrededor del 6%); sin embargo, para los pacientes con DMC, dichos aumentos son similares ya sea en presencia o ausencia de glucosuria o cetonuria (alrededor del 19%) en este último caso encontramos a los pacientes con DMNC sin glucosuria y cetonuria

La gráfica 12, muestra que los aumentos de iones H^+ en forma de acidez titulable y amoníaco ocurren en un porcentaje promedio $\bar{X}=24\%$ cuando hay presencia de glucosuria y cetonuria, tanto en el caso de pacientes con DMC y DMNC, este porcentaje de -

terminado es el más elevado, ya que para el caso de DMC y DMNC sin glucosuria y cetonuria observamos porcentajes del orden - del $\bar{x} = 13\%$ si observamos un poco se puede decir que estos aumentos son en proporción geométrica.

Estos cambios fisiológicos en los solutos urinarios, se - analizan en nuestro estudio revelando lo siguiente:

- a) La influencia de la glucosuria sobre todos los solutos urinarios, se puede observar en todas las gráficas, es directa ya que determina aumentos importantes en su excreción.
- b) Cuando hay glucosuria y cetonuria, en las gráficas de excreción de ácido titulable y amoníaco, se observa que la mayoría de pacientes después de los 50 años de edad tienen un cambio importante en la pendiente de la recta aumentando su excreción en estos solutos (Gráficas 1 y 2).
- c) Las gráficas de hiperglucemia sostenida con respecto - al potasio y cloro muestran que en presencia de glucosuria y cetonuria, valores superiores a 200mg/dl. de glicemia elevan fácilmente la excreción de estos electrolitos por encima de los valores reales; sin embargo en ausencia de glucosuria y cetonuria, se requerirán valores de hiperglucemia de 300 a 400mg/dl respectivamente para obtener aumentos considerables; en condiciones de control esto no es posible (table II) solo será evidente cuando se trate de diabetes descompensada, o bien - de la etapa aguda de la enfermedad como coma hiperosmolar cetoacidótico o acidosis láctica (14, 21).
- d) En diabetes mellitus no controlada, con nefropatía y retinopatía ocurren aumentos considerables en la excreción de glucosuria, cetonuria y albumina, siendo más - notorio en el caso de la nefropatía debido a que su patología se caracteriza por glomerulonecrosis nodular y glomerulonecrosis difusa, que restan al riñon capaci-dad para formar adecuadamente el filtrado glomerular ;

permitiendo el paso de electrolitos (Cl^- , Na^+ y K^+), glucosuria y cetonuria sin haber alcanzado el valor de aclaramiento renal (1, 9, 13).

Tres son los factores importantes para explicar los aumentos de los solutos urinarios en el paciente diabético, la presencia de hiperglucemia sostenida, la glucosuria y la cetonuria; la hiperglucemia sostenida en sujetos normales es directamente proporcional con respecto a la respuesta de insulina, pero en el diabético al aumentar la hiperglucemia sostenida, disminuye la respuesta de la insulina en la primera y segunda fase (8, 13, 22). Además la hiperglucemia sostenida se le ha asociado con la diuresis "in vivo" en ratas y conejos (10).

Como se puede observar en nuestro estudio la mayoría de pacientes sobrepasan el valor de aclaramiento renal de 180 mg/dl de glucosa sanguínea (Tabla II), por lo que es evidente la aparición de glucosuria en el filtrado glomerular; ejerciendo efecto osmótico y diurético y a medida que sus concentraciones son más elevadas su transporte activo se hace insuficiente, por lo que la tonicidad cambia impidiendo la reabsorción completa de Na^+ , K^+ y Cl^- que tienden a eliminarse; para compensar el medio, llegan grandes cantidades de agua y iones H^+ que forman finalmente en el filtrado glomerular ácido titulable y amoníaco (6, 8, 9).

Se ha comprobado que todo el nitrógeno que forma la urea proviene de la desaminación de aminoácidos (principalmente glutamina) (12), por lo que se descarta la posibilidad de su intervención en el balance ácido básico. Sin embargo en casos de nefropatía y en diabetes con algunos años de evolución (a partir de 3 años) se ve aumentada y se sabe actúa como diurético por lo que también participa en la homeostasis renal; principalmente excreción de solutos urinarios (23).

Sería importante para complementar nuestro estudio la determinación de Calcio urinario, ya que su reabsorción está me

diando la excreción de sodio urinario (1, 9).

La aparición de albuminuria en diabetes mellitus con retinopatía es constante según reportan investigaciones recientes cuando no existe un buen control metabólico (4, 7); la mayoría de pacientes analizados no cumplen con el régimen dietético marcado por el médico, como lo manifestaron; además se observaron alzas de peso considerables mes a mes, que hacen pensar en una falta de autocontrol metabólico (Tabla I y II).

CONCLUSIONES

1. Los pacientes analizados con diabetes mellitus no controlada y controlada con nefropatía o retinopatía; presentan solo en un 5% tendencia a aumento patológico en la excreción de solutos urinarios, sin llegar a manifestar pérdidas considerables que esten asociadas a diuresis osmótica o deshidratación.
2. Los aumentos en la excreción de solutos urinarios observados en nuestro estudio se vieron influidos por los siguientes factores:
 - a) La edad y los años de evolución de la enfermedad, que favorecen el desorden metabólico y la poliuria.
 - b) Presencia de glucosuria y cetonuria en el filtrado glomerular que rompen el equilibrio osmótico y al eliminarse arrastran tanto por intercambio químico como por efecto osmótico Cl^- , Na^+ , K^- y iones H^+ que aumentan la excreción de ácido titulable y amoníaco, ya que se eliminan en esta forma.
3. En la excreción de cloro y potasio existe influencia directa de la hiperglucemia sostenida; sin embargo, en el sódio no hay dicha influencia.
4. El 53% de pacientes analizados con retinopatía diabética eliminan por vía urinaria cantidades anormales de albúmina, por lo que se debe reconocer una asociación directa entre la pérdida de la proteína y el padecimiento

SUGERENCIAS

Del análisis de los resultados obtenidos se sugiere que el equipo de salud relacionado con la detección y tratamientos de los pacientes diabéticos tomen en cuenta las siguientes observaciones:

1. El paciente no controlado, debe vigilarse para detectar a tiempo casos de insuficiencia renal que desencadenen diuresis osmótica y deshidratación o bien en una franca nefropatía.
2. Eliminación bajo control médico de factores predisponentes como obesidad, multiparidad, y aspecto psicológico.
3. Darle más importancia clínica a exámenes de laboratorio mensuales (glucosuria, glicemia y electrolitos) en diabéticos que presenten cetonuria y glucosuria - periódica.
4. Estandarizar pruebas de función renal en las que se incluyan valoración de los solutos urinarios como - son los reportados en nuestro estudio; tomando estas pruebas como medida de control en pacientes con insuficiencia renal o nefropatía diabética.
5. Como una medida preventiva de los efectos secundarios de la diabetes, determinar en forma periódica un perfil de lípidos dándole mayor importancia al colesterol.
6. Cuando la nefropatía se inicie es recomendable el - uso de hipoglucemiantes y cuando esté muy avanzada - se debe usar insulina ya que la mayoría de hipoglucemiantes se excreta por vía urinaria y pueden contribuir a causar más daño renal.
7. Búsqueda de pacientes renuentes para educación y autocontrol.

8. Realizar un estudio experimental de albuminuria estandarizando condiciones de hiperglucemia, para los diferentes etapas del padecimiento, como una medida preventiva de efectos secundarios de retinopatía diabética.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Constanzo, L.S.: Localization of diuretic action in micro perfused rat distal tubules: Ca and Na transport: Am. J. Physiol. 248 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 15); 337-945, 1984.
- 2.- Cuatrecasas P.A.: Insulin receptor. Ann. Rev. Biochem. 43 169-170, 1974.
- 3.- XI Curso Panamericano para Graduados. "Diabetes Mellitus en Medicina General" Editado por Lozano Castañeda O. 58-75, 1980.
- 4.- Davies A. G. Price D. A.: Urine albumin excretion in diabetics. The Lancet 2 : 466-467, 1985.
- 5.- Deckert T. Poulson J. E. and Larsen M.: Prognosis of diabetics with diabetes onset before age of 31. Diabetologia 14: 463-477, 1978.
- 6.- F. Ganong William, Fisiología Médica. ed. Manual Moderno, 1982, 270-278, 576.
- 7.- Feldt Rasmussen B.: Enzyme immunoassay: on improved determination of urinary albumin in diabetics with incipient nephropathy. Scand J. Clin. Lab. Invest. 45: 539-544, 1985
- 8.- Ferner R.E., Ashworth Linda: Effects of short-term hyperglycemia on insulin secretion in normal humans. Am. J. -- Physiol 250 (Endocrin Metab 13): E655-E661, 1986.
- 9.- G. Need Allan and D. Guerin Michael: The tubular maximum for calcium reabsorption: normal range and correction for sodium excretion. Clinica Chimica Acta 150: 87-93, 1985.

- 10.- Gatlin W. and Knight G.: Renal Function in diabetic. The - Lancet 1: 875-876, 1985.
- 11.- Goberna R.: ¿ Cómo se segrega la insulina?. Investigación y Ciencia 21: 92-98, 1978.
- 12.- Halperin M.L. Chen C.B. Cheema Dhalli S., West M.L. and Jungas R.L. Is urea formation regulated primarily by acid base balance in vivo. Am. J Physiol 250 (Renal fluid Electrolyte Physiol 19), F605-G612, 1986.
- 13.- Katz M.A.: Hyperglycemia-induced hyponatremia: Calculation of expected serum sodium depression. N. Engl. J. Med. 131 843-844, 1973.
- 14.- Krane E.J., Rockeff M.A., Wallman J.K. and Wolfsdorff J. J.: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. N. Engl. Med. 312; 1147-1151 1985.
- 15.- Krupp M.A. Chatten M.J.: Diagnóstico Clínico y Tratamiento, ed. Manual moderno 1982, 851-855.
- 16.- Mogensen C. E.: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Br. Med. J. - 285: 683-688, 1982.
- 17.- M. Garre and J.M. Boles: Cerebral oedema in diabetic Ketoacidosis. The Lancet 1: 220: 1986.
- 18.- Pérez Tamayo R.; Patología Molecular, Subcelular y Celular, ed. Manual Moderno. 1982, 851-855.
- 19.- Pedro A. Jose and A. Felder Robin: Dopamine receptors modulate sodium excretion in denervated kidney. Am. J. Physiol

- siol 250 (Renal fluid electrolyte physi ol . 19) F1033 - - F1038, 1986.
20. Pollock Allan S., G. Warnock David and Gordon J. Strewler Parathyroid hormone inhibition of $Na^+ - H^+$ antiporter activity in a cultured renal cell line. Am. J. Physi ol 250 - (Renal Fluid Electrolyt Physi ol 19): F217-F225, 1986.
 - 21.- Prado Vega R.: Historia natural de la diabetes mellitus. Rev. Facultad de medicina 10: 16-20, 1981.
 - 22.- Tager H., Givenb M.: Structurally abnormal insuline causing human diabetes. Nature 281: 5727, 1979.
 - 23.- Velazquez Heino and S. Wright Fred. Effects of diuretic drugs on Na, Cl and K transport by rat renal distal tubule Am. J. Physi ol 250 (Renal fluid electrolyte physi ol - 19): F1013-F1023, 1986.
 - 24.- Vigne J.: Le diabets. La Recherche 115: 1130-1139, 1980.
 - 25.- Vilberti G. C., Hill R.D. and jarret R.J. microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 1: 1430-1432, 1982.
 - 26.- Williams James C. Jr. Delon W. Barfuss and A. Schafer -- James: Transport of solute in proximal tubules is modified by changes in medium osmolality. Am. J. Physi ol 250 (Renal fluid electrolyte physi ol 19): F246-F255, 1986.
 - 27.- Williams R.H.; Texbook of Endocrinology. ed. Seunders. - Ce. 1978, 553-555.
 - 28.- Wiseman M. And Viberti G.C.; Glycaemia arterial pressure and microalbuminuria in type I diabetes mellitus, Diabetologia 26: 401-405, 1984.
 - 29.- Zeuthen T: Relations between intracellular ion activities and extracellular osmolarity in necturus gallbladder epithelium. J. Membr. Biol. 66: 109-121, 1982.

A P E N D I C E S

- 1) ABREVIATURAS USADAS
- 2) DISOLUCIONES
- 3) DISOLUCIONES
- 4) PREPARACION DE REACTIVOS
- 5) FORMULAS UTILIZADAS EN EL ANALISIS ESTADISTICO
- 6) FORMULAS MATEMATICAS EMPLEADAS
- 7) MATERIAL
- 8) EQUIPO
- 9) REACTIVOS.

A P E N D I C E 1

ABREVIATURAS USADAS

A.T.	=	ACIDEZ TITULABLE
C	=	CONTROL
DMC	=	DIABETES MELLITUS CONTROLADA
DMNC	=	DIABETES MELLITUS NO CONTROLADA
DMCN	=	DIABETES MELLITUS CONTROLADA CON NEFROPATIA
DMCR	=	DIABETES MELLITUS CONTROLADA CON RETINOPATIA
H.G.	=	HIPERGLUCEMIA SOSTENIDA
r^2	=	COEFICIENTE DE DETERMINACION
t	=	DISTRIBUCION t DE STUDENT
q.p.	=	QUIMICAMENTE PURO
C.T.G.	=	CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA
t_t	=	VALOR t DE STUDENT DE TABLAS

A P E N D I C E 2

D I S O L U C I O N E S

Preparación y estandarización de NaOH 0.1 N.

"Pese alrededor de 2.5 g. de hidróxido de sodio, transfiera a un vaso de precipitados de 250 ml. añada 100 ml. de agua destilada recientemente hervida y fría, agite enérgicamente hasta que el sólido se disuelva del todo. Añada otros 100 ml. de agua destilada hervida y pase la disolución a un frasco limpio de 500 ml. enjuague el vaso con agua destilada y transfiera el agua de lavado al frasco. Finalmente llene este con agua destilada hervida."

"Pese con exactitud y por triplicado muestras de aproximadamente 0.8 g. de biftalato de potasio previamente secado durante 1 hora a 110°C. Transfiera las muestras a matraces erlenmayer de 100 ml. y diluya con 75 ml. de agua destilada hervida, adicione 2 gotas de fenolftaleína TS o azul de timol TS. Valore cada muestra con la disolución de sosa."

Cálculo de la normalidad :

$$\text{ml. de sosa empleados} \times N = \frac{\text{g de biftalato}}{0.20423}$$

$$N. \text{ de la sosa} = \frac{\text{g. de biftalato}}{0.20423 \times \text{ml. de sosa empleados}}$$

A P E N D I C E 3

D I S O L U C I O N E S

Preparación de soluciones amortiguadoras.

a) Solución amortiguadora equimolar de fosfatos.

"Pesar por separado 3.388 gr. de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) y 3.533 gr. de fosfato dibásico de sodio (Na_2PO_4) previamente secados durante 2 hrs., a 110°C ó 130°C diluir ambas sales por separado en un litro de agua destilada, mezclar partes iguales de ambas disoluciones, cuya molaridad final debe ser igual a 0.025 m. - Ajustar el potenciómetro a 6.9 con esta disolución"

b) Solución amortiguadora de borax 0.01 m.

"Pesar 3.80 gr. de tetraborato de sodio (borax $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) diluir la sal en un matraz aforado de 1 litro, su concentración final es de 0.01 m. Ajustar el potenciómetro a pH 9.2"

N O T A : a y b son patrones primarios de la NBS.

A P E N D I C E 4

PREPARACION DE REACTIVOS.

Técnica para preparar Reactivo de Rothera

Nitroprusiato de sodio	10 g.
Sulfato de amonio	200 g.
Carbonato de sodio	200 g.
Solución en polvo conteniendo	410 g.
Mezclar en mortero.	

Técnica para preparar S-Difenil-Carbazona

S-Difenil-Carbazona	0.1 g.
Alcohol Etilico c.b.p.	100 ml.
Disolver y aforar. Conservar en frasco ámbar y en refrigerador.	

Preparación de Cloruro de Sodio 10 mEq/l

Cloruro de sodio anhidro	584.5 mg.
Agua destilada c.b.p.	1000 ml.
Disolver y aforar	

Reactivo de ácido sulfasalícilico

Acido sulfasalícilico	30 g.
Agua destilada c.b.p.	1000 ml.
Disolver y aforar.	

A P E N D I C E 5

FORMULAS UTILIZADAS EN EL ANALISIS ESTADISTICO

a) Fórmula de la regresión lineal

$$\bar{y} = \bar{y} + b (\bar{x} - \bar{x})$$

b) Fórmula de la recta en el análisis de regresión.

$$\bar{y} = mx + b$$

c) Coeficiente de determinación.

$$r^2 = \frac{\left[\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n} \right]^2}{\left[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right] \left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right]}$$

d) Prueba "t" para comparación de muestras.

Dadas dos series paralelas de datos procedentes de dos poblaciones normales con medias μ_1 y μ_2 (desconocidas).

Calcúlese: $D_i = X_i - Y_i$

$$\bar{D} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n D_i$$

$$s_D = \sqrt{\frac{\sum D_i^2 - \frac{1}{n} (\sum D_i)^2}{n - 1}}$$

$$s_{\bar{D}} = \frac{s_D}{\sqrt{n}}$$

En este caso con la prueba estadística :

$$t = \frac{\bar{D}}{s_{\bar{D}}}$$

Que dispone de $n - 1$ grados de libertad (gl) puede comprobarse la hipótesis nula :

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2.$$

A P E N D I C E 6

FORMULAS MATEMATICAS EMPLEADAS.

Cálculo acidez titulable y Amoníaco

$$*A.T. = \frac{\text{ml de sosa } 0.1 \text{ N } \times \text{volumen } 24 \text{ horas}}{\text{ml empleados del problema}}$$

$$*A.T. = \text{ml de NaOH } 0.1 \text{ N } \times \text{mEq/l}$$

$$*A.T. = \text{mEq/l en } 24 \text{ horas.}$$

Acidez Titulable.- Puede ser definida como la cantidad en mEq/l de iones H^+ neutralizado por titulación de la orina - de 24 horas con base al pH del plasma 7.56 a 25°C. Esta ti tulación neutraliza los iones H^+ libres y la mayoría de los tamponados por aniones orgánicos y fosfato monohidratado, - no neutraliza el ion hidrógeno del amoníaco, por lo que se efectuar una titulación para este último y para su cálculo - se emplea la misma fórmula.

A P E N D I C E 7
M A T E R I A L

CANTIDAD	MATERIAL	MARCA	ESPECIFICA CIONES	PROPORCIONA DO POR:
1 Caja	Agujas	Vacuntainer	20 G X 1	I.M.S.S.
1	Barra	Solbat	Agitación Magnética	U.N.A.M.
1	Bureta	Pyrex	50 Ml	U.N.A.M.
2 Cajas	Cubre- objetos	Propper	18 x 18 No.2	U.N.A.M.
2	Matraces Alforados	Pyrex	1000 Ml	U.N.A.M.
10	Matraces Erlenmayer	Pyrex	125 Ml	U.N.A.M.
3	Pinzas	- -	Para Bureta	U.N.A.M.
2	Probetas	Pyrex	500 Ml.	U.N.A.M.
2	Probetas	Pyrex	1000 Ml.	U.N.A.M.
2	Porta - objetos	Madesa	26 x 76 mm	U.N.A.M.
1	Soporte	- -	Universal	U.N.A.M.
4 Fcos	Tiras Reactivas	Bili-Combur (Boehringer)	Multireacti- vas con 6 - pruebas	U.N.A.M.
2 cajas	Tubos al Vacío.	Vacuntainer	13 x 100	I.M.S.S.
2 cajas	Tubos al Vacío.	Vacuntainer	15 x 100	I.M.S.S.
5	Vasos	Pyrex	125 Ml. de, Precipitados	U.N.A.M.

A P E N D I C E 8
E Q U I P O

APARATO	MARCA	MODELO
Agitador mecánico	Termoline	----
Baño María	Hofman-Pinter	SE-DGE-2537
Centrífuga	Solbat	453
Dilutor Automático	DADE	0262
Espectrofotómetro	Bausch-Lomb	Spectronic 20
Fotómetro de Flama	Instrumental Laboratory	443
Microscopio	Carl-Zeiss	4730
Potenciometro	Corning Glass Works	7
Refractómetro	Bausch-Lomb	ABBE-3L

A P E N D I C E 9
R E A C T I V O S

REACTIVOS	MARCA	PRESENTACION
Reactivo para glucosa (Trinder)	Ciba-Corning	Caja con 8 frascos de reactivo liofilizado en polvo.
Orto-Toluidina	Merck	Frasco de 1000 ml.
Acido sulfosalicílico	Merck	Frasco de 500 ml.
Reactivo de Rothera	Sigma	Frasco de 20 gr.
Solución Buffer de Fosfatos.	Sigma	Frasco de 500 ml.
Solución Buffer de Acetatos	Sigma	Frasco de 500 ml.
Hidróxido de sodio q.p.	Sigma	Frasco de 500 gr.
Litio (Standar interno)	Sigma	Frasco de 100 ml.
Solución standar Na/K	Sigma	Frasco de 250 ml.
Indicador S-difenil Carbazona	I.M.S.S.	Frasco de 0.1 gr.
Alcohol etílico del 99.5%	I.M.S.S.	Frasco de 1000 ml.
Nitrato mercúrico q.p.	Merck	Frasco de 500 ml.
Cloruro de sodio q.p.	Merck	Frasco de 100 gr.
Acido acético glacial	Merck	Frasco de 1000 ml.
Oxalato de potásio q.p.	Sigma	Frasco de 250 gr.
Nitroprusiato de sodio	Sigma	Frasco con 100 gr.
Sulfato de amonio	Sigma	Frasco con 100 gr.
Carbonato de sodio	Sigma	Frasco con 100 gr.