

11227
58
2y.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL
PETROLEOS MEXICANOS**

**DETERMINACION DE MICROAGREGADOS
PLAQUETARIOS Y SU RELACION CON LA
MICROANGIOPATIA DIABETICA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE**

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A

DR. DAVID PEREZ AGUILAR



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
CLASIFICACION DE RETINOPATIA DIABETICA	17
CLASIFICACION DE NEFROPATIA DIABETICA	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
JUSTIFICACION	26
OBJETIVO	28
DISEÑO DEL ESTUDIO	28
UBICACION TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACION	28
POBLACION OBJETIVO	28
CRITERIOS DE INCLUSION	28
CRITERIOS DE EXCLUSION	29
HIPOTESIS	29
DEFINICION DE CASO Y ENTIDAD NOSOLOGICA	30
MATERIAL Y METODO	31
RESULTADOS	34
GRAFICOS	38
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	44
CONCLUSIONES	46
DISCUSION	47
BIBLIOGRAFIA	49

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una entidad nosológica que en la práctica médica, representa la alteración endocrina que con mayor frecuencia es observada.

El descubrimiento de la insulina por Banting y Best en el año de 1921, revolucionó la diabetología cambiando de forma radical el pronóstico de la enfermedad, por ejemplo en la diabetes juvenil la esperanza de vida es actualmente de 35 años --- cuando antes era de 2 años a partir del diagnóstico.

Sin embargo el precio de este aumento en la sobrevida, se ha pagado mediante un incremento de las complicaciones tardías principalmente las de tipo vascular. (1)

El considera a la diabetes mellitus como una entidad única es erróneo y debemos de manera correcta comprender esta enfermedad como un síndrome que agrupa entidades clínicas y etiológicamente heterogéneas con trastornos hiperglucémicos como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina o de la presencia de un exceso relativo o absoluto de glucagón.

La utilización de la insulina y los hipoglucemiantes orales, ha disminuido los descensos por complicaciones agudas en estos pacientes, con el consiguiente aumento en la sobrevida, sin embargo como ya se comentó la presencia de complicaciones vasculares ha ido en aumento, tanto a nivel de grandes vasos por el desarrollo de aterosclerosis, como a nivel microvascular con la llamada microangiopatía diabética, que afecta dife-

rentes organos y sistemas, siendo en el caso de la retinopatía la principal causa de ceguera en le adulto. (2)

La afección del riñon es causa de insuficiencia renal crónica, patología que usualmente es de curso prolongado y de un alto costo económico para las instituciones de salud y social y humano para el paciente y sus familiares.

De lo antes mencionado nace la inquietud de conocer los aspectos fisiopatológicos de la producción de las complicaciones vasculares y promover estudios tendientes a encontrar opciones terapéuticas que eviten o modifiquen satisfactoriamente la evolución de la microangiopatía diabética.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El diagnóstico se establecerá en base a los criterios que actualmente se aceptan mundialmente y que fueron propuestos -- por la National Diabetes Data Group, expresados en la tabla 2.

tabla 1

-
- 1.- Glucosa plasmática en ayunas igual o mayor de 140 mg/dl -- por lo menos en dos ocasiones.
 - 2.- Prueba de tolerancia a la glucosa oral (con dosis de glucosa oral de 1.75 g de glucosa /kg de peso corporal: máximo 75 g).
 - a).- Diabetes mellitus : glucosa plasmática igual o mayor de 200 mg/dl, a las dos horas y en otro punto más de la prueba.
 - b).- Tolerancia a la glucosa alterada: glucosa plasmática entre 140 y 200 mg/dl entre las horas cero y las dos horas.
 - c).- Diabetes gestacional: dos o más valores mayores de:
 - ayunas 105 mg/dl
 - 1 hora 190 mg/dl
 - 2 horas 165 mg/dl
 - 3 horas 145 mg/dl

Tradicionalmente a la retinopatía, neuropatía y nefropatía

tía se las consideraba como complicaciones microvasculares y a la aterosclerosis y sus secuelas (AVC, IAM y gangrena) como complicaciones macrovasculares.

Para explicar la presencia de dichas complicaciones se han implicado múltiples factores, entre los que destacan se encuentra el control metabólico que aún suscita polémica dado que existen muchos diabéticos que soportan décadas de mal control sin adquirir ninguna complicación y en otros pacientes - los menos ocurre glomeruloesclerosis y retinopatía sin hiperglucemia comprobada o bien estas alteraciones son encontradas ya al momento del diagnóstico.

Hasta la fecha no se ha podido establecer si el control metabólico estricto evita la presencia de complicaciones sin embargo es un hecho que el descontrol crónico en la mayoría - de los casos precipita y empeora las complicaciones vasculares en el paciente diabético.

En el caso de la retinopatía existe una paradoja ya que en muchos casos el control inicial empeora la enfermedad debido probablemente a la glucopenia a este nivel y a la isquemia crónica.

Existen otros mecanismos implicados entre los que se consideran más importantes son, la glucosilación de proteínas, la vía del poliol, y la hipótesis hemodinámica. La glucosilación no enzimática ocurre con la adición de glucosa en los residuos de lisina y valina, se menciona que existen proteínas --

que se glucosilan más que otras de estas las más estudiadas--son la hemoglobina Alc. de larga duración (la vida del eritrocito) 100 a 120 días, y la albumina glucosilada cuyo recambio es rápido, representando un índice clínico de control del diabético a corto plazo.

Sin embargo la glucosilación es sufrida por todas las proteínas del organismo, produciéndose así alteraciones a varios niveles ya que estas proteínas alteradas se comportan de manera diferente, así por ejemplo, la fibrina glucosilada es menos sensible a la acción de la plasmina.

La glucosilación de las membranas celulares, de los eritrocitos disminuyen su vida media, a nivel de los leucocitos disminuye la quimiotaxis, diapédesis, acción bactericida y la fagocitosis, el linfocito T y B responden de manera defectuosa a los mitógenos y la glucosilación de la membrana plaquetaria del factor de Von Willebrand pueden ser los responsables de la hiperactividad plaquetaria.

El segundo mecanismo potencial en la génesis de la microangiopatía es la vía del poliol, la aldosa reductasa es una enzima que existe en la retina, cristalino, células de Shwan y aorta, tejidos que a menudo se lesionan en la diabetes.

Al haber niveles aumentados de glucosa, aumenta la producción de sorbitol y su posterior transformación en fructosa implicada en la producción de catarata y neuropatía por medio de la inhibición a este nivel de la ATPasa de Na y K y la re-

ducción de mioinositol.

La tercera hipótesis propuesta es la que menciona que el flujo sanguíneo se encuentra elevado en pacientes diabéticos-poco después de su diagnóstico y que esto es un factor de lesión vascular. (2)

Tomando en cuenta las teorías principales implicadas en la aparición de vasculopatía, vemos que en dos de ellas el papel de la plaqueta puede ser fundamental.

En condiciones normales las plaquetas se forman en la -- médula ósea a partir de las células grandes llamadas megacariocitos y estas a su vez se originan de los megacarioblastos que son producidos a partir de la unidad formadora de colonias megacariocito.

Dos tercios de las plaquetas se encuentran circulando y un tercio se encuentra concentrado en la pulpa roja del bazo por lo que los cambios en el tamaño del bazo afectan esta proporción. Las plaquetas tienen una vida media de 8 a 10 días y son eliminadas por los fagocitos mononucleares cuando en vejecen, esto se lleva a cabo en el bazo, hígado, médula ósea

La plaqueta no estimulada viaja en forma de un disco a-planado, que posee unas estructuras huecas llamadas microtubulos, por debajo de su membrana superficial y están constituidos de tubulina.

Su membrana es de glucoproteínas y una doble capa de fosfolípidos con grupos polares orientados hacia el exterior.

Las glucoproteínas son de varios tipos, GP I, II, III, la de tipo III, proporciona un lugar de unión para la actina durante la activación plaquetaria.

La fosfatidilserina posee una actividad procoagulante como cofactor para las enzimas de la coagulación sanguínea en la plaqueta no activada, este fosfolípido se encuentra en el interior y no reacciona con los factores plasmáticos, lo cual se invierte durante la activación plaquetaria.

La plaqueta posee dos sistemas membranosos uno es el sistema canalicular abierto, a través del cual segraga el contenido granular durante la activación y aporta membrana para la formación de pseudopodos.

El sistema tubular denso que no comunica al exterior y sirve como depósito intracelular de calcio.

Posee además gránulos gruesos de tres tipos, los cuerpos densos, gránulos alfa y gránulos lisosomales, posee también mitocondrias y granulos de glucogeno.

La adhesión plaquetaria se produce generalmente por la exposición de colageno del subendotelio, la lesión endotelial libera así mismo al factor de Von Willebrand que junto con la tromboplastina, la fibronectina y el colageno estimula dicha adhesión, iniciandose la activación plaquetaria y liberandose sustancias como el tromboxano A₂, factor activador de plaqueta y ADP, todos con potente acción inductora de activación plaquetaria con lo cual se cierra el circulo vicioso.

El diacilglicerol y el inositol-trifosfato (IP3) participan de manera importante, el primero activa a la proteincinasa C que interviene en la fosforilación de proteínas y el IP3 aumenta la concentración de calcio intraplaquetario, con la consiguiente unión de este a la calmodulina que catalizan la fosforilación de la miosina plaquetaria.

El aumento de calcio activa también a la fosfolipasa A -- que separa al ácido araquidónico iniciándose así las reacciones de oxidación de este. El aumento en el AMPc, disminuye la respuesta de la plaqueta a estímulos activadores, esto por medio de dos mecanismos, por activación de la adenilciclase, la prostaciclina es una prostaglandina que tiene este mecanismo de acción, el otro mecanismo es la inhibición de la fosfodiesterasa además de desdoblar el AMP c, este modo de acción presenta el dipiridamol.

La actividad secretora de la plaqueta que se inicia posterior a la activación de las mismas, consiste en la liberación del contenido de sus gránulos, los gránulos alfa, liberan principalmente factor V que es esencial para la formación de trombina en la superficie plaquetaria, y proteínas que se encuentran dentro de los gránulos alfa hasta la activación plaquetaria.

La trombospondina es importante en la adhesión y cohesión plaquetaria y su principal componente es la proteína II pero no se conoce su mecanismo de acción.

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) que estimula la proliferación de los fibroblastos y las células musculares lisas de la pared vascular promueve en condiciones normales la restauración de los vasos lesionados.

El factor plaquetario 4. factor capaz de neutralizar la acción anticoagulante de la heparina compitiendo con la antitrombina III.

La β tromboglobulina que posee una actividad antiheparinica leve y su función fisiológica real es desconocida.

Los cuerpos densos contienen ADP y ATP, serotonina e iones de calcio, el ADP es capaz de iniciar la adhesión plaquetaria, e inducir la llegada de más plaquetas al tapón plaquetario, la serotonina secretada por las células argentafines del tubo digestivo y almacenada por las plaquetas en los cuerpos densos es un potente vasoconstrictor. (3).

En el paciente diabético existen múltiples alteraciones a nivel plaquetario y que en la última década han adquirido relevancia dado que se les confiere un rol importante en la patogenia de las complicaciones tardías de la diabetes tanto a nivel renal como retiniano.

La asociación entre agregación plaquetaria aumentada y la diabetes mellitus es un hecho evidente, lo cual se ha observado es de mayor magnitud en pacientes con complicaciones vasculares, cuando se han utilizado técnicas in vitro con EDTA. (5) (14).

La composición lipídica de la membrana plaquetaria en el diabético se modifica, existe un aumento en el contenido de -- colesterol y fosfolípidos totales, esto relacionado con un aumento en la actividad de la fosfolipasa A2, lo mismo que con -- aumento en la producción de tromboxano A2. (7)(9)(13)(17)(22).

Existen estudios en donde se ha comprobado que la producción de tromboxano A2 en el paciente diabético se encuentra por encima de lo normal con predominancia en los pacientes con microangiopatía. (8)(15)(16)(22)(24)(30)(32)(33)(37).

La plaqueta en el diabético pierde la sensibilidad a la -- prostaciclina, cuya acción principal es como antiagregante y -- vasodilatador. (1) (15)(25)(37)(40).

Se ha mencionado que el paciente diabético presenta ci---fras elevadas de fibronectina que ha sido considerada como una prueba sensible de hiperactividad plaquetaria. (13)(26)(28)(34)

Las altas concentraciones de calcio intraplaquetario por -- aumento en la función en la ATPasa de calcio y una disminu---ción en la ATPasa de Na y K, lo cual sugiere una alteración en el transporte del calcio en la membrana plaquetaria como res--ponsable de la hiperactividad plaquetaria. (28)

La glucosilación del factor de Von Willebrand es un fenómeno observado en el paciente diabético, lo mismo que una elevación en la concentración sérica de este factor, esto da como resultado un aumento en su actividad proagregante. (1)(37)

Otros factores, como el factor activador de plaquetas se encuentra igualmente elevado en el paciente diabético pero es es

pecialmente en los pacientes que presentan complicaciones tardías de la diabetes. (II) (IV) (V), (11)(18)(37)(42)

Un factor que originalmente promueve la restauración de los vasos lesionados que es el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y que es responsable de la proliferación de los fibroblastos y de las fibras del musculo liso a nivel vascular, es al que se ha responsabilizado del engrosamiento de las membranas capilares con los cambios en la permeabilidad y la consecuente isquemia crónica que esto ocasiona. (20)(40)(43)

La liberación del contenido de los gránulos plaquetarios después de la activación, hacen que a nivel sérico se encuentren cifras elevadas de sustancias con potente acción vasoactiva como el tromboxano A2, y la prostaglandina F, lo mismo que la histamina y serotonina. (24)(37).

La agregación in vitro ha sido estimulada utilizando catecolaminas como la noradrenalina o bien mediante la exposición de la plaqueta a colageno y ADP, observandose una mayor respuesta en los diabéticos que ya presentan microangiopatía- algunos autores lo relacionan más con la retinopatía.

Dado que la noradrenalina estimula la agregación in vitro se determinaron la concentraciones de catecolaminas a nivel intraplaquetario y periférico, encontrandose que en ambos niveles existe una elevación significativa de catecolaminas en el paciente diabético. (3)(10)(19)(21)(26)(37)(38)(42)(43)

Las alteraciones mencionadas podrían en determinado mo--

mento tener relación con la alteración metabólica per se, sin embargo se ha postulado que en el diabético existen alteraciones que rodean a la trombopoyesis, dando como resultado la presencia de plaquetas grandes con un potencial de agregación y adhesión elevado comparado con pacientes normales, mencionando se la presencia de un cofactor con actividad proagregante que solo es producido por el paciente diabético, y cifras elevadas de glucoproteínas citoadhesivas. (11)(23)(29)

La diabetes mellitus tipo I, presenta características inmunológicas especiales con el hallazgo de anticuerpos antiinsulina y de manera concomitante existe un aumento en la relación entre las plaquetas y la IgG lo cual condiciona un aumento en la agregación plaquetaria. (16)

La Glucosilación de las lipoproteínas de baja densidad se relaciona de manera directa con la aterosclerosis y se ha encontrado una relación entre los niveles de estas LDL y la producción de tromboxano A2. (30)

Todas las alteraciones antes mencionadas han cobrado importancia en los últimos años confiriendoles la importancia de ser factores causales de las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus.

La retinopatía diabética, una de las causas principales de deterioro visual y ceguera en Estados Unidos, produciendo gastos en beneficencia pública y pérdida de ingreso de aproximadamente 75 millones de dolares al año.

Su frecuencia es de 2% en los pacientes jóvenes de menos de 30 años, con menos de dos años de evolución del padecimiento, al 98% en pacientes de más de 15 años de evolución en diabetes tipo I. En quienes la diabetes apareció después de 30 años y que no requieren de insulina es de 24% en los primeros años y 60% después de 20 años de padecer la enfermedad sin recibir insulina y 84% en los que reciben insulina.

La incidencia de retinopatía es de 59% a 70%, después de 9 a 15 años de padecer la enfermedad. Se piensa que la retinopatía es consecuencia de la hiperglucemia, basándose en que su frecuencia aumenta con la duración de la diabetes, lo mismo que en la presencia de retinopatía en modelos de diabetes-experimental o bien secundaria.

Se ha establecido la hipótesis de que la circulación retiniana se ve afectada lo que induce a isquemia e hipoxia crónica por medio de varios mecanismos, entre ellos el aumento en la agregación plaquetaria. (V)

Los pacientes en quienes se documenta retinopatía por medios fotograficos, presentan un aumento en la actividad de enzimas plaquetarias, factor de Von willebrand y quizá la presencia de plaquetas jóvenes, lo mismo que una estimulación de la actividad de la adenilciclase plaquetaria. (1)

La agregación plaquetaria inducida por ADP y noradrenalina también se ha encontrado elevada en estos pacientes.

Otros mecanismos que intervienen en la producción de com

plicaciones a nivel retiniano son cambios rehológicos, como-- la agregación de eritrocitos, que inicialmente adquieren una formación roleaux lo cual no se ha explicado totalmente, es - posible que se deba a la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, así como a las altas concentraciones de fibrinogeno, alfa 2 globulinas, haptoglobulinas, y proteína C reactiva que aumentan de manera considerable la viscosidad sanguínea, estos fenomenos son favorecidos por la liberación de la hormona de crecimiento, estos cambios finalmente inducen a isquemia e hipoxia crónica. (IV)(1)(10)(12)(42)

La liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas que en condiciones normales promueve la restaura-- ción del endotelio lesionado, en el paciente diabético con retinopatía favorece el engrosamiento de las paredes capilares-- lo que modifica la permeabilidad de los mismos con una disminu ción en la liberación de oxígeno por los eritrocitos como cau sa del aumento en la concentraración de hemoglobina glucosilada y reducción del 2,3,difosfoglicerato.(V)

La hiperglucemia crónica por medio de la via del poliol-- produce daño y degeneración selectiva de los pericitos reti-- nianos, alteraciones en el metabolismo del mioinositol en los mismos, engrosamiento de la membrana basal , estrechamiento y cierre posterior de los capilares retinianos.

También se presentan depósitos anormales de lípidos en-- las paredes vaculares estableciendose los sitios primordiales

para la formación de microaneurismas. (IV)

El signo oftalmoscópico más temprano en la retinopatía es la formación de microaneurismas de 20 a 200 Mm, en los diabéticos que se aplican insulina aparecen 3 años después del diagnóstico y después de 20 años de evolución se encuentran en el 100% de los pacientes.

Los microneurismas se ven con mayor frecuencia en el momento del diagnóstico en pacientes que no reciben insulina estos no son una amenaza para la vista peor presentan posteriormente fuga del material lipoproteínico que constituye los exudados duros de color amarillo de tamaño variable que es posible que duren años y que causan engrosamiento macular clínicamente significativo que si causa disminución de la agudeza visual. Se presentan también zonas de isquemia causada por el cierre de los vasos, llamadas manchas en elgodos o exudados blandos, esto se relaciona con el desarrollo de rosarios venosos y aparición de circulación colateral que facilita la aparición de hemorragias intraretinianas, que se observan como manchas oscuras grandes, todos estos cambios caracterizan a la etapa preproliferativa (IV)(V).

La etapa proliferativa se inicia con la aparición de vasos sanguíneos retinianos anormales que suelen encontrarse en la porción principal del nervio óptico y nacen como ramilletes superficiales y son muy permeables por lo que pueden ocasionar hemorragias vitreas, a la par que se produce fibrosis-

y favoreciendo así una intensa retracción vítrea que puede -- producir desprendimiento de retina por tracción, lo cual re-- presentaría la fase final de la retinopatía diabética. (IV)

La clasificación de la retinopatía estará dada princi-- palmente por lo cambios observados oftalmoscópicamente, en la tabla 2, exponemos la clasificación más utilizada en este mo-- mento.

tabla 2

CLASIFICACION DE LA RETINOPATIA DIABETICA

TIPO DE LESION:

- 1-A).- Angiopatía (A), dilatación venosa, estimada por la relación A/V y cambios asociados.
- 1-B).- Microaneurismas y hemorragias (edema retiniano y hemorragia perirretiniana incluida), estimada por el área afectada del fondo.
- 1-C).- Neovascularización, estimada por el área afectada del fondo.
- 2.- Exudados (E), blandos y duros estimados por el área involucrada del fondo.
- 3.- Retinopatía proliferativa (P), angiopática (Pa), y no vascular, estimada por el área del fondo afectada y su extensión alrededor de la mácula.
- 4.- Hemorragia vítrea (V) estimada por el área del fondo obscurecida.

Grado 0, no presente:

- 1-A).- A/V = menor 1/1.5, vasos retinianos normales.
- 1-B).- No presente
- 1-C).- No presente
- 2.- No presente
- 3.- No presente
- 4.- No presente

Grado 1, leve:

- 1-A).- A/V = 1/1.5 pero menor de 1/2, calibre de los vasos - uniforme.
- 1-B).- Menor de 1/12 del área del fondo y lesiones puntiformes.
- 1-C).- No presente
- 2.- Menores de 1/12 del área del fondo.
- 3.- Menor de 1/12 del área del fondo o menos de 45 grados alrededor de la mácula.
- 4.- Menor de 1/12 del área del fondo obscurecida.

Grado 2, moderada:

- 1-A).- A/V = 1/2 pero menor de 1/2.5, con tortuosidad y pequeña variación en el calibre de los vasos.
- 1-B).- 1/12 pero menor de 2/12, hemorragias intrarretinianas.
- 1-C).- menor de 1/12 del área del fondo
- 2.- 1/12 pero menor de 2/12.
- 3.- 1/12 a menor de 2/12, o de 45 a menos de 90 grados alrededor de la mácula.
- 4.- 2/12 a menos de 4/12.

Grado 3, avanzada:

- 1-A).- $A/V = 1/2.5$ pero menor de $1/3$, marcada tortuosidad y - variaciones en el calibre de los vasos, en menos de la mitad del árbol vascular.
- 1-B).- $2/12$ a menos de $3/12$, hemorragias intrarretinianas y - ocasionalmente prerretinianas.
- 1-C).- $1/12$ a menos de $2/12$.
- 2.- $2/12$ a menos de $3/12$
- 3.- $2/12$ a menos de $3/12$ o de 90 a menos de 180 grados alrede - dor de la mácula.
- 4.- $4/12$ a menos de $8/12$.

Grado 4, muy avanzada:

- 1-A).- $A/V = 1/3$ o más, marcada tortuosidad y variaciones en el calibre de los vasos en la mitad o más del árbol - vascular
- 1-B).- $3/12$ o más, hemorragias intra y periretinianas.
- 1-C).- $2/12$ o más.
- 2.- $3/12$ omás
- 3.- $3/12$ o más de 180 grados alrededor de la mácula.
- 4.- $8/12$ o más.

Grado 5, estadio terminal.

La otra complicación de la cual nos ocuparemos en este estudio es la nefropatía diabética, que se presenta con lesiones características llamadas de Kimmelsteil-Wilson, ó glomeruloesclerosis membranosa difusa, la cual se observa en casi el 100% de los pacientes de 15 a 20 de evolución como diabéticos

Los cambios patológicos observados son principalmente la aparición de nodulos eosinofílicos laminados en la periferia del glomerulo, causando expansión del mesangio y una progresiva oclusión de los capilares glomerulares, se observa también una hialinosis de las arteriolas aferente y eferente con una importante permeación a proteínas.

En el mesangio hiperplásico, podemos encontrar depósitos de inmunoglobulinas y complemento, IgG, IgM, y C3, con los cual se incrementa la permeabilidad a las proteínas, apareciendo microalbuminuria en rangos de 200-250 mg en 24 hs, con un incremento en la filtración glomerular de un 25 a 30% y un aumento de la presión intraglomerular.

La albumina que normalmente esta cargada negativamente es rechazada por el glucosaminoglicano con sus grupos sulfato, que forman una red dentro del colageno tipo IV, con poros de 54 armtrongs, después de 10 años de evolución de la diabetes dichas cargas no alcanzan a repulsar a la albumina, además de tener poros más grandes lo cual aumenta el pasaje transglomerular de proteínas plasmáticas con acumulación en el mesangio, lo que aunado a los efectos del factor de crecimiento --

derivado de las plaquetas estimula la proliferación de las células mesangiales y la glomeruloesclerosis.

Si el índice de filtración glomerular cae a 45 ml/min la excreción de β_2 microglobulina aumenta espontáneamente, lo cual es un signo de disfunción tubular y una falla en la reabsorción de proteínas.

En la nefropatía diabética hay una hialinosis de las arteriolas aferente y eferente aumentando la excreción de proteínas con aumento de la permeabilidad glomerular.

El flujo renal se encuentra aumentado, por efecto de las prostaglandinas que poseen un efecto vasodilatador importante y que durante la fase de hiperfiltración se encuentran aumentadas, esto por un aumento en la actividad de la fosfolipasa A₂, los cambios en los cuales se han basado para la clasificación de la nefropatía diabética se expresan en la tabla 3.

tabla 3

ETAPAS DE MICROALBUMINURIA Y DE NEFROPATIA DIABETICA

ETAPA I

Etapa y tiempo: Al hacer el diagnóstico clínico.

Designación: Etapa de hiperfiltración e hipertrofia.

Características principales del riñón: Riñones grandes e hiperfiltración - glomerular.

Cambios estructurales principales: Hipertrofia glomerular; membrana basal - y mesangio normales.

Índice de filtración glomerular: 150 ml/min.

Excreción de albumina: Puede estar aumentada, pero es fácilmente reversible.

Presión arterial: Normal.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: Expansión del volumen glomerular y presión intraglomerular - aumentada.

ETAPA II

En la diabetes de corta duración:

Etapa y tiempo: De 1 a 15 años.

Designación: Etapa silenciosa con excreción urinaria de albumina normal pero con lesión estructural presente.

Características principales del riñón: Excreción urinaria de albumina normal.

Cambios estructurales principales: Grosor creciente de la membrana basal y expansión del mesangio. Ninguno o pocos estudios disponibles.

Índice de filtración glomerular: Con hiperfiltración o sin ella, si el índice es menor de 150 ml/min, puede ser un indicador de futura nefropatía.

Excreción de albumina: Normal a menudo aumenta en situaciones de esfuerzo.

Presión arterial: Normal.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: Cambios de la etapa I, además mayor acumulación de membrana - basal y material parecido a la membrana basal.

En diabetes de larga duración :

Etapa y tiempo: Más de 15 años.

Designación: = que la anterior.

Características principales del riñón: = que la anterior.

Características estructurales principales: = que la anterior.

Índice de filtración glomerular: = igual que la anterior.

Excreción de albumina: = que la anterior.

Presión arterial: Normal o ligeramente alta.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: = que el anterior.

ETAPA III

Etapa temprana:

Etapa y tiempo: temprana.

Designación: Nefropatía diabética incipiente (o paciente en peligro).

Características principales del riñón: Excreción urinaria de albumina elevada de manera persistente (entre 20 y 200 microgramos/min.

Cambios estructurales principales: graveidad probablemente entre II y IV.

Indice de filtración glomerular: \approx 160 ml/min.

Excreción de albumina: de 20 a 70 microgramos/min.

Presión arterial: A menudo elevada si se compara con sujetos normales, con un aumento de 3-4 torr al año sin tratamiento.

También elevada durante el ejercicio.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: Cierre glomerular, se inicia -- probablemente en esta etapa, en algunos pacientes presión intra glomerular elevada.

Etapa tardía:

Etapa y tiempo: Tardía.

Designación: = que la anterior.

Características principales del riñón: = que la anterior.

Características estructurales principales: = que la anterior.

Indice de filtración glomerular: \approx 130 ml/min, amplitud considerable de límites.

Excreción de albumina: de 70 a 200 microgramos/min.

Presión arterial: = que la anterior.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: = que la anterior.

ETAPA IV

Etapa temprana:

Etapa y tiempo: Temprana.

Designación: Nefropatía diabética manifiesta.

Características principales del riñón: Proteinuria clínica, mayor de 200 - microgramos por minuto.

Características estructurales principales: Mayor engrosamiento de la membrana basal y mayor expansión - del mesangio.

Indice de filtración glomerular: \approx 130-70 ml/min.

Excreción de albumina: Mayor de 200 microgramos/min, proteinuria clínica - creciente.

Presión arterial: A menudo hipertensión franca, con aumento de 7 torr al - año sin tratamiento.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: Indice elevado de cierre glomerular y expansión progresiva de mesangio hiperfiltración en glomerulos restantes, (deleterea ?)

Etapa intermedia:

Etapa y tiempo: Intermedia.

Designación: Nefropatía diabética intermedia.

Características principales del riñón: = que la anterior.

Características estructurales principales: Índice creciente de cierre glomerular.

Índice de filtración glomerular: \approx 70-30 ml/min.

Excreción de albumina: = que la anterior.

Presión arterial: Hipertensión en casi todos los pacientes.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: = que el anterior.

Etapa avanzada:

Etapa y tiempo: Avanzada.

Designación: Nefropatía diabética avanzada.

Características principales del riñón: = que la anterior

Características estructurales principales: Hipertrofia de los glomerulos restantes.

Índice de filtración glomerular: \approx 30-10 ml/min.

Excreción de albumina: = que la anterior.

Presión arterial: Hipertensión en casi todos los pacientes.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: = que la anterior.

ETAPA V

Etapa y tiempo: Terminal.

Designación: Uremia.

Características principales del riñón: Insuficiencia renal en etapa terminal.

Características estructurales principales: Cierre glomerular generalizado.

Índice de filtración glomerular: 10-0 ml/min.

Excreción de albumina: Disminuyendo, (debido al cierre de la nefrona).

Presión arterial: Alta pero a menudo controlada por el tratamiento dialítico.

Cambio fisiopatológico principal sugerido: lesiones avanzadas y cierre glomerular.

Existen cambios hemorreológicos con una tendencia a la - agregación plaquetaria en la microcirculación del diabético, ya se comentó anteriormente que estas alteraciones son condicio-- nantes de lesión vascular tanto a nivel macro como microvascu-- lar, tanto por aumento de la presión intraglomerular como por proliferación mesnagial, además que la agregación plaquetaria-- a este nivel ocasiona coagulación intraglomerular con mayor ag tivación plaquetaria y sus respectivas consecuencias locales y sistémicas. (27,33,39,40,41,43)

La aseveración de que todas estas alteraciones son exclu-- sivamente secundarias a descontrol metabólico es controversial ya que se han observado complicaciones en pacientes con un -- control metabólico adecuado, aunque es inegable que el descon-- trol crónico precipita la aparición de microangiopatía de manera prematura.

Algunos hipoglucemiantes orales han demostrado que además de controlar la glucemia, modifican de manera importante la -- agregación plaquetaria en estos pacientes, sin lograrlo por -- completo, por eso aunque se considere al control metabólico co mo piedra angular en el tratamiento del paciente diabético de-- berá tomarse en cuenta que la aparición de complicaciones tar-- días esta mediada por multiples factores entre los de mayor im portancia se encuentra a la plaqueta, ya que multiples estu-- dios han demostrado que las alteraciones que presenta este ele mento forme de la sangre en el paciente diabético no dependen-

al 100% de la hiperglucemia. (5,14,31,47,48,).

En base a lo anteriormente dicho varios investigadores -- han vuelto sus ojos hacia la plaqueta, tomandola en cuenta como un factor etiológico más en la génesis de la microangiopatía diabética, iniciandose estudios donde se han utilizado -- farmacos como la aspirina, dipiridamol y otro agentes antiplaquetarios, reportandose mejoría en la microalbuminuria y el in dice de filtración glomerular, además de disminuir la agregación plaquetaria, disminuyendo la liberación del peligroso ca gamento de la plaqueta. (6,26, 43,44,46, 49, 50).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es la alteración endocrina que con mayor frecuencia se observa en la práctica médica y comprende un grupo de entidades etiológicamente heterogéneas que cursan con hiperglucemia.

Con los avances de la medicina las complicaciones agudas que eran una causa principal de mortalidad, han disminuido -- sin embargo es posible observar lo que llamamos complicacio--nes tardías de esta enfermedad, como son las alteraciones renales y retinianas secundarias a microangiopatía, además de -- estas se presentan otras alteraciones a nivel sistémico inclu--yendo las hematológicas, como la hiperagregabilidad plaqueta--ria que pudiera ser un factor más en la producción o perpetua--ción de las complicaciones a nivel microvascular.

Dado que la microangiopatía diabética es por un lado la causa número uno de ceguera y una de las principales causas -- de insuficiencia renal, el conocimiento de todos los factores -- que intervienen en su producción es importante ya que así --- existe la posibilidad de incidir en ellos, para evitar que se produzca la lesión vascular o bien para modificar su evolu--ción, retardando su aparición o prolongando el período en -- que estas alteraciones llegan a su etapa terminal.

JUSTIFICACION

Las complicaciones tardías de la diabetes mellitus produ--cen estados incapacitantes de alto costo económico para las -

instituciones de salud y moral para los familiares de los pacientes, por lo que la búsqueda de todos los factores que intervienen en la producción de estas, implica que en estudios se estudien nuevas opciones terapéuticas para modificar la -- evolución de estos pacientes.

En el caso del estudio que nos ocupa se ha visto que --- existen alteraciones a nivel plaquetario, con hiperagregabilidad y liberación de sustancias vasoactivas que puede condicionar lesión vascular produciendo un efecto de retroalimenta--- ción con mayor agregación plaquetaria, así la lesión del endotelio vascular tiende a perpetuarse, sin embargo este factor no ha sido considerado de manera definitiva como causal de - microangiopatía, por lo que en este estudio intentamos esta-blecer que la función alterada de la plaqueta es un factor -- de suma importancia en la génesis de complicaciones y que deben hacerse estudios a largo plazo con la utilización de far-macos antiplaquetarios y valorar si estos modifican la apari-ción y prograsión de la microangiopatía diabética.

OBJETIVO:

Establecer la existencia de una relación entre la hiperactividad plaquetaria expresada por el índice de microagregados plaquetarios en sangre periférica y la microangiopatía diabética a nivel retiniano y renal, comparando con grupos control, uno de hipertensos, y otro grupo control de individuos sanos.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

UBICACION TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACION:

El estudio se llevó a cabo del mes de marzo al mes de noviembre de 1990, en el Hospital Central Norte de Concentración -- Nacional.

POBLACION OBJETIVO:

Pacientes de ambos sexos, portadores de diabetes mellitus, -- con complicaciones tardías de microangiopatía a nivel retiniano y renal con hiperactividad plaquetaria manifestada por un aumento en el índice de microagregados plaquetarios en sangre periférica.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes diagnosticados como portadores de diabetes mellitus en base a los criterios de la National Diabetes Data Group, - de ambos sexos, con cualquier tipo de diabetes mellitus, con complicaciones tardías de microangiopatía a nivel retiniano o renal o sin ellas, con cuantificación de plaquetas totales -- normal, que se encuentren normogluceémicos al momento del estu

dio, no importando el tipo de manejo para el control de la --
glucemia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Quedarán excluidos los pacientes con trombocitopenia o trobo-
citosiis, los pacientes que se encuentren con tratamiento anti
plaquetario (aspirina, AINES, dipiridamol, ticlopidine o con-
manejo anticoagulante), pacientes que cursen con eventos trom-
bóticos agudos y que no cumpla con las características de la-
población general.

HIPOTESIS:

Existe una relación entre la presencia de microagregados pla-
quetarios y la microangiopatía.

Los pacientes hipertensos desarrollan complicaciones a nivel-
microvascular en organos similares a los diabéticos, tanto a-
nivel retiniano como renal, pero sin relación con las altera-
ciones plaquetarias.

Las alteraciones plaquetarias actuan como un agente causal o-
perpetuador de microangiopatía diabética.

El método empleado en el estudio para determinar agregabili--
dad plaquetaria es útil.

DEFINICION DE CASO:

Paciente de ambos sexos, diagnosticados como diabéticos en base a los criterios de la N.D.D.G., con complicaciones tardías de la diabetes a nivel retiniano y renal, con hiperactividad plaquetaria expresada por un alto índice de microagregados plaquetarios en sangre periférica.

DEFINICION DE ENTIDAD NOSOLOGICA:

La diabetes mellitus se define como una patología endocrina, heterogénea que cursa con trastornos hiperglucémicos secundarios a un déficit parcial o total de insulina o bien a un incremento parcial o absoluto de glucagón y cuyo diagnóstico se realizará en base a los criterios de la N.D.D.G.

Esta patología cursa con complicaciones en diferentes órganos y sistemas incluyendo lesiones de microangiopatía a nivel retiniano y renal lo mismo que alteraciones a nivel Hematológico y para este estudio nos interesan las alteraciones en la función plaquetaria expresada por hiperagregabilidad in vitro.

MATERIAL Y METODO

Se formaron tres grupos, el primero fué de pacientes -- diabéticos cuyo diagnóstico se estableció en base a los criterios aceptados internacionalmente y propuestos por la Natio-- nal Diabetes Data Group, el segundo grupo constó de pacientes hipertensos no diabéticos y el tercer grupo fué el control de pacientes sanos, a todos ellos se les realizará una evalua-- ción sobre la existencia de complicaciones tardías y el grado de las mismas, a nivel renal y retiniano, cuantificación de - plaquetas por método automatizado y determinación de microa-- gregados plaquetarios con la técnica de Fuchs, que se describirá más adelante.

1).- EXAMEN OPTALMOLOGICO: Este examen para determinar el grade de retinopatía se hará con el procedimiento convencional - utilizado por el servicio de Oftalmología, con la, salvedad - de que es preferible que dicha valoración sea realizada por - el mismo especialista en todas las ocasiones.

2).- INDICE DE NEFROPATIA: El cual será evaluado por estudios de la función renal dentro de los que incluiremos;

- Niveles sericos de urea
- Niveles sericos de creatinina
- Depuración de creatinina en orina de 24 hs.
- Albumina en orina de 24 hs.
- Electrolitos urinarios.

3).- DETERMINACION DE MICROAGREGADOS PLAQUETARIOS, (técnica - de Fuchs).

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les determinará el número de plaquetas totales en sangre periférica, con la finalidad de incluir pacientes con un conteo plaquetario dentro de límites normales. Se les realizará posteriormente la determinación de microagregados con la técnica - de Fuchs, que consiste en la obtención de una muestra de sangre por venopunción, con técnica de dos jeringas y utilizando jeringas desechables; los primeros 5 cc. de la muestra no se usarán y solamente utilizaremos la segunda muestra de 5 cc. la cual se separa en dos alícuotas de 1 cc. y cada una se maneja rá de la siguiente manera.

a).- A la primera muestra se le agregarán 2 cc. de ácido etilénico, diamino, tetracético EDTA al 0.117 molar preparada en -- amortiguador de fosfato salino PBS, 100 ml.

b).- A la segunda muestra se le agregarán 2 cc. de EDTA al -- 0.117 molar con 1 g de formaldehído, diluidos en amortiguador de fosfato salino, 100 ml de solución.

c).- ambas muestras después de agitación leve a temperatura ambiente durante 20 minutos, deberán procesarse en frotis por duplicado y teñirse con la técnica de Wrigth-Giemsa.

d).- La cuantificación de los microagregados plaquetarios se realizará con un micorrcópio de luz (objetivo de 1 x 1000),- haciendo un conteo de 1000 plaquetas y considerando como mi--

croagregados al conjunto de dos o más plaquetas, expresadas - en porcentaje.

El procesamiento de la muestra con diferentes soluciones - es con la finalidad de determinar el índice de microagregados reversibles e irreversibles, lo cual se calculará con la diferencia que arroje el conteo realizado en las muestras procesadas con las diferentes soluciones.

Analisis Estadístico

El analisis estadístico se estableció mediante curvas de regresión lineal y correlación.

RESULTADOS

DISTRIBUCION POR EDAD

Grupo I	media	59.88	D. Standard	11.24
Grupo II		57.42		13.05
Grupo III		38.72		13.50

DISTRIBUCION POR SEXO

Grupo I	Femenino	15	masculino	10
Grupo II		17		8
Grupo III		14		11

RESULTADOS DE LABORATORIO

QUIMICA SANGUINEA

GLUCOSA (mg/dl)

Grupo I	media	142.76	D. Standard	39.13
Grupo II		108.69		17.89
Grupo III		99.12		11.89

UREA (mg/dl)

Grupo I	media	33.36	D. Standard	9.42
Grupo II		43.83		24.68
Grupo III		27.0		8.28

CREATININA (mg/dl)

Grupo I	media	1.18	D. Standard	0.32
Grupo II		1.33		0.64
Grupo III		1.02		0.2

DEPURACION DE CREATININA (ml/min)

Grupo I	media	63.54	D. Standard	23.01
Grupo II		59.58		17.65
Grupo III		98.16		13.64

ALBUMINURIA DE 24 HS (g /24 hs)

Grupo I	media	0.32	D. Standard	0.49
Grupo II		0.33		0.31
Grupo III		0.0		0.0

Na URINARIO (mEq/l)

Grupo I	media	138.40	D. Standard	53.69
Grupo II		126.19		37.46
Grupo III		166.16		41.68

K URINARIO (mEq/l)

Grupo I	media	57.54	D. Standard	25.37
Grupo II		50.27		14.63
Grupo III		67.5		23.84

MICROAGREGADOS PLAQUETARIOS REVERSIBLES (%)

Grupo I	media	1.91	D. Standard	1.44
Grupo II		1.68		1.68
Grupo III		1.03		0.52

MICROAGREGADOS PLAQUETARIOS IRREVERSIBLES (%)

Grupo I	media	3.65	D. Standard	1.71
Grupo II		1.29		0.72
Grupo III		0.58		0.40

MICROAGREGADOS PLAQUETARIOS TOTALES (%)

Grupo I	media	9.16	D. Standard	18.99
Grupo II		2.98		1.93
Grupo III		1.61		0.55

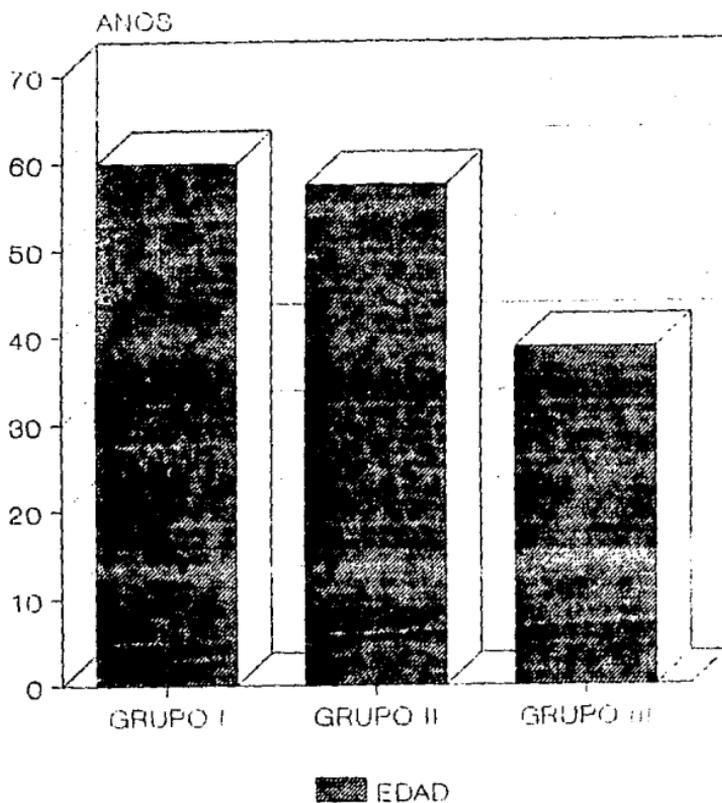
PLAQUETAS TOTALES /ml

Grupo I	media	247 920	D. Standard	52 214.24
Grupo II		273 111.38		58 449.52
Grupo III		288 880		46 853.78

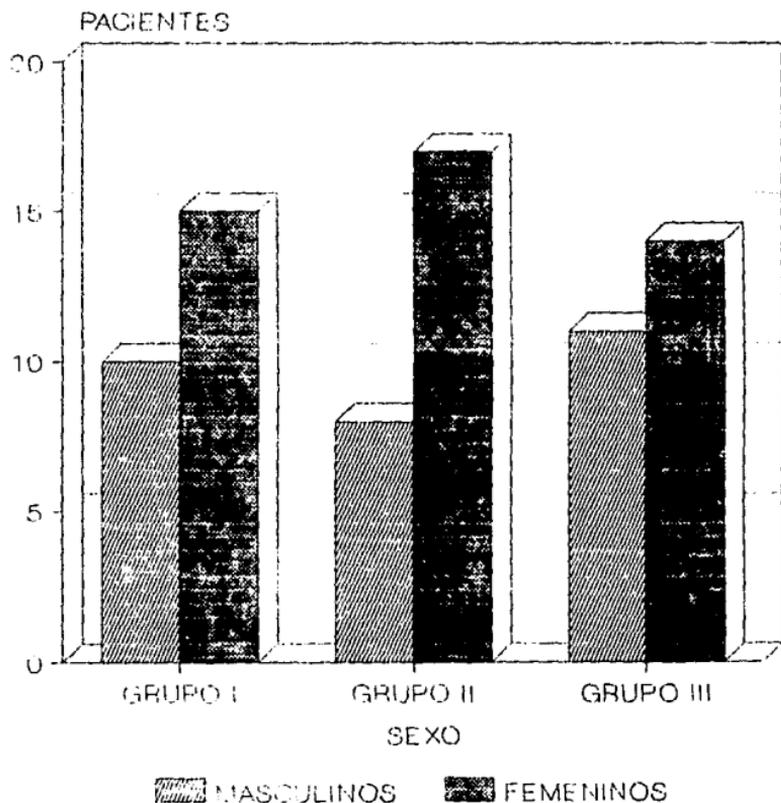
GRADO DE RETINOPATIA

	GRADO O	I	II	III
Grupo I	9	8	6	2
Grupo II	5	5	13	2
Grupo III	0	0	0	0

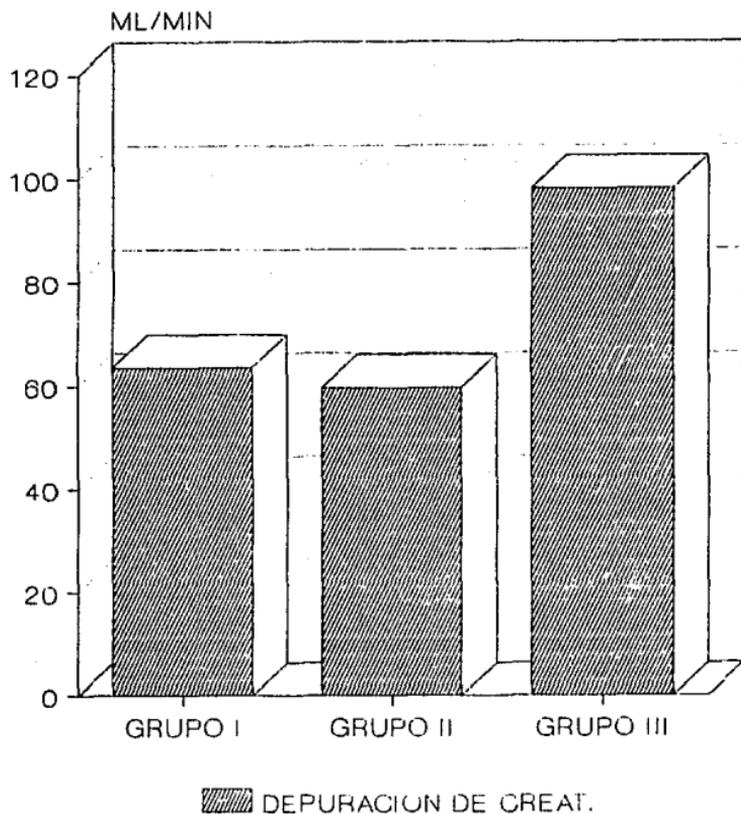
DISTRIBUCION POR EDAD HCNCN



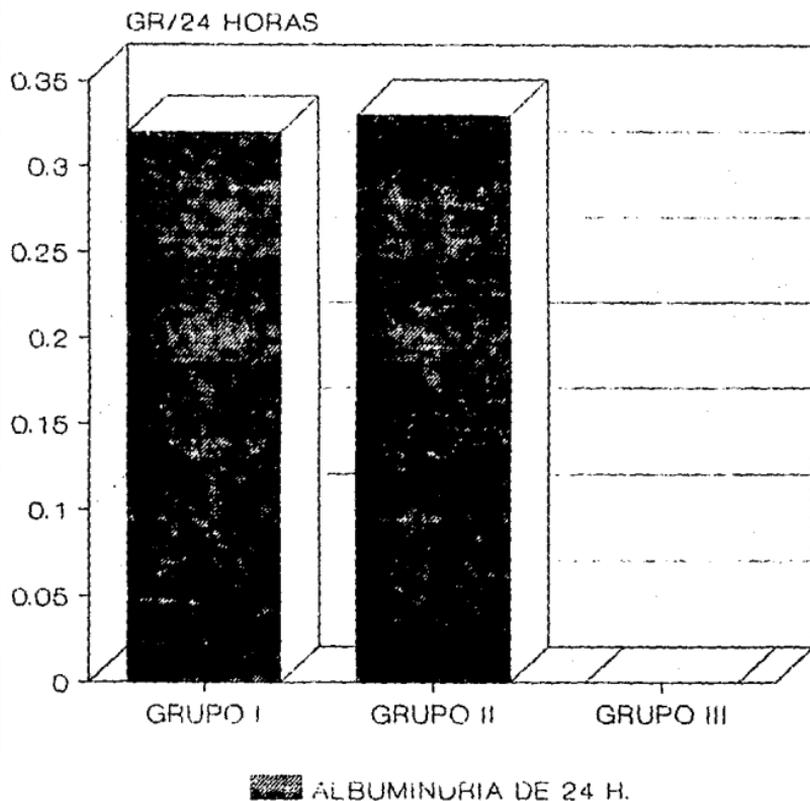
DISTRIBUCION POR SEXO HCNCN



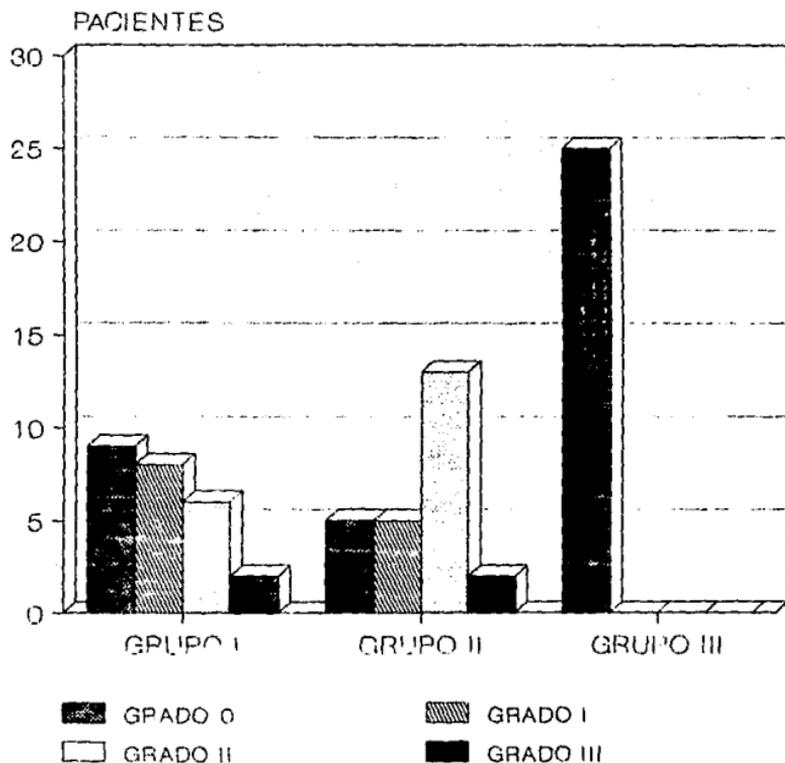
RESULTADOS DE LABORATORIO HCNCN



RESULTADOS DE LABORATORIO HCNCN

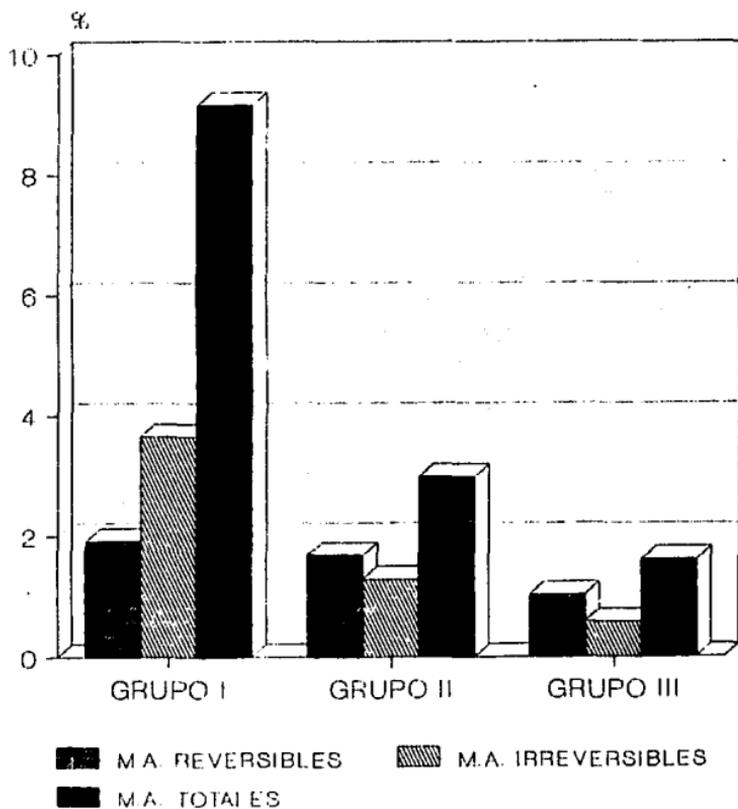


GRADO DE RETINOPATIA HCNCN



MICROAGREGADOS PLAQUETARIOS

HCNCN



ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 75 pacientes, constituyendo tres grupos, el primero estuvo formado por pacientes -- portadores de diabetes mellitus tipo II, el segundo grupo fué de pacientes hipertensos y el tercero fué un grupo control -- sano, cada grupo estuvo constituido por 25 pacientes, con pre dominio en los tres grupos del sexo femenino, la edad promedio con el valor más alto fué para el grupo I con 59.88 años-- seguido por el grupo de hipertensos con 57.42 años y finalmente el grupo control con 38.72 años de edad.

La química sanguínea de los pacientes del grupo uno fué-- en relación a la glucosa la más alterada con un valor de 142. los otros dos grupos presentaron glucemia dentro de límites - normales, la urea y creatinina se encontraron más elevadas en el grupo II, con valores promedio de 43.83 y 1.33 mg/dl, respectivamente, la depuración de creatinina y la albuminuria de 24 hs. se encontraron más alteradas en el grupo de hipertensos con valores promedio de 59.58 ml/min y 0.33 g/24 hs. res-- pectivamente, los electrolitos urinarios se encontraron dentro de límites normales en los tres grupos.

La alteración a nivel retiniano fué más evidente en los-- pacientes hipertensos, al presentar un total de 20 pacientes-- con retinopatía hipertensiva, siendo 13 casos de grado II y - en 2 de grado III, en el caso de los diabéticos se encontra-- ron 9 con retina normal, 8 con retinopatía grado I, 6 con gra

do II y 2 con retinopatía grado III, la cuanta plaquetaria --
fué normal en los tres grupos.

La determinación de microagregados plaquetarios (M.A.P.)
se encontró más elevada en los pacientes diabéticos con un --
promedio de M.A.P. totales de 9.16%, reversibles de 1.91% e --
irreversibles de 3.65%, comparado con 2.86% de M.A.P. totales
del grupo de hipertensos, quienes presentaron además 1.29 de
M.A.P. irreversibles y 1.68% de M.A.P. reversibles.

El grupo control presentó unos valores de M.A.P. totales--
de 1.61%, reversibles de 1.03% e irreversibles de 0.58.

Para el manejo estadístico de los datos obtenidos del es-
tudio se utilizó la t de Student para comparar las medias de-
las diferentes determinaciones en los diferentes grupos.

La búsqueda de la relación entre el índice de microagreg-
ados plaquetarios y la microangiopatía diabética se realizó--
mediante curvas de regresión lineal y correlación, sin poder-
se establecer la existencia de la misma, con resultados esta-
dísticamente significativos con una p mayor de 0.05.

Solo se aprecia una diferencia notoria en los índices de-
agregación plaquetaria in vitro, comparando el grupo I con el
control sano con una p menor de 0.005, lo mismo que en la com
paración del grupo de hipertensos con el control sano.

Las diferencias encontradas entre el grupo de diabéticos
y el de hipertensos no fué estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

- 1.- En este estudio no se encontró una relación entre el índice de microagregados plaquetarios y la microangiopatía diabética.
- 2.- Tanto el grupo de diabéticos como el de hipertensos presenta un índice de microagregados plaquetarios elevado -- comparados con el grupo control sano.
- 3.- En el presente estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de microagregados plaquetarios entre los grupos de diabéticos e hipertensos.

DISCUSION

El hecho de que en este estudio no se demuestre la existencia de una relación entre la microangiopatía diabética y el índice de microagregados plaquetarios no la descarta por completo, ya que deben hacerse varias consideraciones para la adecuada valoración del estudio, primero el aspecto técnico - en donde se observa que los resultados podrían haber sido más determinantes, con el enriquecimiento de la técnica para determinar agregabilidad in vitro mediante la adición de reactivos como el ADP y el colageno que estimulan la agregación plaquetaria y la hacen más evidente, sin embargo no contamos con dichos reactivos.

Por otro lado las características del grupo I son de tomarse en cuenta ya que el grado de lesiones de microangiopatía eran bajos, con valores de pruebas de función renal más altos que en el grupo de los hipertensos, a nivel retiniano - el grupo diabético presentaba menos alteraciones con un mayor número de pacientes con retina normal que en el grupo de los hipertensos, a pesar de esto los valores obtenidos en la determinación de microagregados plaquetarios fueron mayores en el grupo I que en el II, aunque la diferencia no fué significativa.

Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio se encontraban con glucemia normal -- podríamos inferir que las alteraciones en la agregabilidad --

plaquetaria no dependen en un 100% de los niveles de glucosa- y que es la plaqueta la que presenta alteraciones intrínsecas en el diabético y que puede ser considerado como un factor -- más en la producción de complicaciones tardías de la diabetes sobre todo a nivel vascular.

Es evidente la diferencia que existe entre los pacientes- diabéticos y los sontróles sanos, en este caso con significan- cia estadística y p menor de 0.05.

Por todo esto cabe mencionar la posibilidad de iniciar -- nuevos estudios en donde mediante al inhibición de la plaque- ta se intente modificar la evolución del paciente diabético - hacia la ceguera o la insuficiencia renal crónica terminal.

BIBLIOGRAFIA

LIBROS:

- I.- Farreras Rozman, Medicina Interna, Diabetes mellitus, Ed. Doyma, 11a. edición, Barcelona España 1988.
- II.- R.H.Williams, Tratado de endocrinología, Edit. Interamericana 7a. edición, España 1989.
- III.- Rapaport, Introducción a la Hematología, Edit. Salvat - 2a. edición, México 1989.
- IV.- Francis A. L'esperance Jr. MD. Diabetic retinopathy, Ed. Mosby Company U.S.A. 1981.
- V.- Clínicas médicas de Norteamérica, Diabetes Sacarina. Edit. Interamericana, Mc Graw Hill, vol 6- 1988.

REVISTAS:

- 1.- Janka HU., Standl E; Platelet enzyme activities in diabetes mellitus in relation to endothelial damage. Diabetes U.S. 1983, 32-211, Suppl. p 47-51.
- 2.- Khosla, Seth V. Tiwari H.K.; effect of aspirin on aggregation in diabetes mellitus, Diabetologis, Germany West, 1982 23 2 p 104-107.
- 3.- Jacob Fuchs, MD; Circulating aggregated platelets in coronary artery disease, Am J. Cardiol, 1987: 60: p 534-537.
- 4.- DiMinno G, Silver MJ.; Trial of repeated low-dose aspirin in diabetes angiopathy, Blood Oct, 1986, 68(4), p 886-891.
- 5.- Peacock I, Hawkins M.; Platelet behaviour in non-insulin-dependent diabetes--influence of vascular complications and--metabolic control, Thromb Haemost, Jun 30 1986, 55(3) p 361-5
- 6.- Colwel JA. Bingham SF.; Effects of aspirin and dipyridamol on atherosclerotic vascular disease rates, Diabetes Care--Mar-Apr 1986, 9(2) p 140-8.
- 7.- Krall LP. The role of oral hypoglycemic agents in therapy and prevention of macrovascular complications, Horm, Metab. -- Res Suppl. 1985, 15, p 98-101.
- 8.- Nayfield RK et al, platelet function during continuous in sulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patient Diabetes Nov 1985, 34(11) p 1127-1133.
- 9.- Kasimova GM. et al. platelet lipid composition in diabetes mellitus as a function of the level of microangiopathy, Probl-Endokrinol, 33(4), 1987, p 20-23.
- 10.- Ohki Y; Diabetic macroangiopathy and microangiopathy and-platelet aggregation in diabetes mellitus, Med J. Kobe, Univ-- 44(2), 1983, p 59-68.
- 11.- Levin RD. et al.; Partial purification and studies of the plasma cofactor that potentiates platelet aggregation in diabetes mellitus, J. Lab. Clin. Med. 98(4), 1981, p 519-526.
- 12.- Miralles García JM et al.; platelet aggregation in diabetes mellitus, in connection with diabetic retinopathy, Rev. Cli Esp. 157(3) 1980, p 183-185.

- 13.- Erfurt DR.; Actin filament content in platelets a sensitive index of cellular reactivities, Biosci Rep 1989 Jun 9(3)
- 14.- Dinda AK. et al.; Platelet function in type I diabetes without vascular disease, Indian J.Med. Res. 1989 Jun 90,p159-
- 15.- Davi G, et al.; Platelet function in patients with type-2 diabetes mellitus; The effect of glycaemic control, Diabet-Res, 1989 Jan. 10(1) p 7-12.
- 16.- Triolo G. et al.; The relation ship of insulin antibodies platelet-fixing immune complexes, and platelet- associated -- IgG to in vitro platelet aggregation and thromboxane A2 syn--thesis in chilhood type I diabetes mellitus, Diabetes Res.---1989 Jan 10(1) p 1-5.
- 17.- Cho NH. Becker D.; Spontaneous whole blood platelet agre--gation in insulin-dependent diabetes mellitus an evaluation in an epidemiologic study, Thromb haemost 1989, feb 61(1) p -127-130.
- 18.- Hofman B, et al. ;Enhaced degradation of platelet activi--ting factor in serum from diabetic patients, Haemostasis 1989 19(3) p 180-4.
- 19.- Smith CC. Wilson AP.; Platelet efflux of noradrenaline--in patients with type I diabetes mellitus, Clin Sci, 1989 Jun 76(6) p 603-7.
- 20.- Guillausseau PJ.; Platelet- derived growth factor (PDGF) in type I diabetes mellitus, Eur J. Clin. Invest. 1989 Apr. -19(2), p 172-5.
- 21.- Szenasi P. TothL.; a Thrombocyta aggregabilitas eteresei acukorbetegseg egyes microangiopathias,szovodmenyeiben, Orv--Hetil 1989, Mar 19 130(12), p 617-20.
- 22.- Prisco D. Rogasi PG.; Alterated membrana fatty acid com--position and increased thromboxane A2 generation in platelet--form patients with diabetes. Prostaglandins Leukot Essent Fa--ty Acids 1989, Jan 35(1), p 15-33.
- 23.- Tschope D. Langer E.; Increased platelet volume-sign of--impaired thrombopoyesis in diabetes mellitus, Klin Wochenschr 1989, Feb 15, 67(4), p 253-9.
- 24.- Gill DS, Barradas MA. Plasma histamine concentrations--areelevated in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease, Metabolism 1989, Mar. 38(3), p 125-8.
- 25.- Orosz L. Udvardy M.; Connection between plasma Thromboxan and protacycline levels in the metabolic control of diabetic--children. Orv Hetil 1989, Jan, 15, 130(3), p 125-8.
- 26.- Klauser R. Sperser P.; Platelet aggregation and metaboli--control are not affected by calcium antagonist treatment in--type I diabetes mellitus, Cardiovascular Pharmacol, 1990, 15--suppl, p 93-96.
- 27.- Castiglioni A. Raimondi C.; Current approach in the pre--vention and treatment of diabetic nephropathy, Recenti Prog.-Med 1990, Feb 81(2) p 99-105.

- 28.- Mazzanti L. Rabini; altered cellular Ca, and Na, transport in diabetes mellitus, Diabetes, 1990, jul39(7), p850-4.
- 29.- Tschoepe D. Roesen P.; Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus, Eur j. clin Invest 1990, Apr.20(2) p 166-70.
- 30.- Ishii H. Umeda F.; Modification of prostaglandin synthesis in washed human platelets and cultured bovine aortic endothelial cells by glycosylated low density lipoprotein, Diabetes Res. 1989 Dec. 12(4), 177-82.
- 31.- Tschoepe D. Ostermann H.; Elevated platelet activation in type I diabetes mellitus, with chronic complications under long-term normoglycemic control. Haemostasis 1990,20(2) 93-8.
- 32.- Davi G. Catalano I.; Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus, N Engl J Med 1990-- Jun 21, 322 (25) p 1769-74.
- 33.- Katayama S. Inaba M.; increased renal Tx A2 synthesis in diabetes mellitus, Prostaglandins, Leukot Essent, Fatty acids-1990, Jan 39(1) p 47-51.
- 34.- Ejim OS. Barradas MA.; A study of platelet fibronectin - immunofluorescence in peripheral vascular disease and diabetes mellitus, Microcirc endothelium Lymphatic 1989 Dec 5(6) 373--
- 35.- Maresca M. Buzzi E; Protein composition in resting and activating platelets of type I diabetes patients, Diabete. Me tab 1989, sep-oct, 15(5), p 242-6.
- 36.- Titova SL, et al.; Disorders of blood coagulation and microcirculation in diabetes. Prob Endokrinol, 1989,35(6), p 3-7
- 37.- Murray M. Bern MD.; Platelet functions in diabetes mellitus, Diabetes March 1978, Vol27(3), p 342-349.
- 38.- Ajit P Chitre et al.; Role of platelets in diabetic microangiopathy, an additional factor, Angiology, The J. vascular Disease, May 1988, p 458-465.
- 39.- Marvin D. Siperstein MD. ;diabetic microangiopathy , genetic environments, and treatment, American journal of Med Vol-85(5A), Nov 1988, p 119-130.
- 40.- E. Nigel Wardle; diabetic Nephropathy, Nephron 1987, 45, -177-181.
- 41.- Paul Tung MD. ; Nephropathy in non insulin dependent -- diabetes mellitus, American J, of Med nov 1988, 85(5) 131-136
- 42.- S. Sacchi, G Curci; platelet alpha granule release in -- diabetes mellitus, Scand J Clin lab Invest. 1985 45;p 145-168
- 43.- Karl a Nath; platelets Antiplatelet therapy and diabetic nephropathy, mayo Clin Proc 1988, 63, p 80-85.
- 44.- James V. Donadio Jr. et al; Platelet inhibitor treatment - of diabetic nephropathy, A 10 years prospective study. mayo - Clin Proc. 1988, 63 p 3-15.
- 45.- Gibb DM.; absence of effect of dipyridamole on renal and platelet function in diabetes mellitus, Arch Dis Chil, 1990.- Jan 65(1) p 93-98.

- 46.- Hopper AH. Tindall H.; Administration of aspirin-dipyrida molereduces proteinuria in diabetic nephropathy, Nephrol, Dia Transpalnt, 1989 4(2), p 140-3.
- 47.- Gin H. Freyburger G; Study of the effect of metformin on platelet aggregation in insulin-dependent diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1989, Jan 3, 6 (1), p 61-7.
- 48.- Waysbort J. Regitz G.; Effects of glibenclamide on serum lipids, lipoproteins thromboxane, beta-thromboglobulin, and -prostacyclin in non-insulin-dependent diabetes mellitus, Clin Ther 1988, 10(4), p358-71.
- 49.- Esmatjes E. Maseras M. Effect of treatment with an inhibitor of platelet aggregation on the evolution of background-retinopathy, 2 year of follow-up, Diab Res. Clin. Pract. 1989 Nov 6 7(4), p 285-91.
- 50.- Inaba m. Katayama S.; A new Hypoglycemic agent, midaglizole, blunts--diabetic platelets, aggregation a posible role of alpha 2 blockade, Diab--Res, Clin. Pract. 1989, Sep 18, 7(3), p 235-41.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA