

28/16/32

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**“APLICACION DE LAS PRUEBAS DE
TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y FACTORES
QUE LAS ALTERNAN”**

Trabajo Monografico Mancomunado
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
SARA GALINDO HERNANDEZ
VIRGINIA JUAREZ SANCHEZ

MEXICO, D. F.

1984.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.- Introducción
 - 1.1. Historia
- 2.- Generalidades
 - 2.1. Antecedentes
 - 2.1.1. Metabolismo de carbohidratos
 - 2.1.2. Consecuencias
 - 2.2. Clasificación
- 3.- Pruebas de tolerancia a la glucosa
- 4.- Pruebas de sobrecarga
 - 4.1. Metodología
 - 4.2. Interpretación
- 5.- Factores que las alteran
 - 5.1. Dieta
 - 5.2. Drogas y Agentes Químicos
 - 5.2.1. Acthaemyl
 - 5.2.2. Alcohol
 - 5.2.3. Anticonceptivos
 - 5.2.4. Aspirina
 - 5.2.5. Beta bloqueadores
 - 5.2.6. Clorfibrate
 - 5.2.7. Disulfuro de carbono
 - 5.2.8. Diuréticos
 - 5.2.9. Hipoglucemiantes
 - 5.2.10. Karela
 - 5.2.11. Nifedipina
 - 5.2.12. Oximetalona
 - 5.2.13. Somatostatina
 - 5.2.14. Verapamil
 - 5.3. Micelaneos
- 6.- Resumen y Conclusiones
- 7.- Bibliografía

I.- INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus, hoy en día constituye un problema de salud a nivel mundial, no solamente médico sino social, siendo una preocupación de los gobiernos de cada país.

Desde la historia antigua se observaron los síntomas de la diabetes, se mencionan por primera vez en el libro médico llamado Papiro Hebreo; en el que se vislumbraba como un grave problema que afectaba cada día a la población en general.

En México es difícil establecer con certeza la incidencia de éste padecimiento, pero se calcula que se encuentra entre el 2 y el 4.5% de la población general. Este amplio límite propuesto para determinar la incidencia, se debe a que más de la mitad de los enfermos diabéticos no están declarados ya que la búsqueda de una gran parte de la población sana, con antecedentes diabéticos es prácticamente imposible (1).

A nivel mundial, se estima que existen aproximadamente 40 a 50 millones de diabéticos conocidos, pero es posible que exista otro tanto igual de diabéticos no diagnósticos.

Para ello será de suma importancia efectuar la determinación de la glucemia en ayunas, así, como las pruebas de tolerancia a la glucosa (también llamadas Pruebas de Sobrecarga).

A pesar de los recientes avances en la investigación los cuales han permitido la cuantificación de el grosor de la membrana basal, insulina circulante, sensibilidad del cuerpo a la insulina y receptores de la insulina, los clínicos sin embargo, deben de confiar en la medición de glucosa en sangre para el diagnóstico de la enfermedad. Los intentos para detectar la enfermedad antes del desarrollo de una hiperglucemia manifiesta en el ayuno, generalmente ha dependido de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

Las pruebas de tolerancia a la glucosa constituyen los procedimientos clínicos de más amplio uso en el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus, permitirá tratarla más rápidamente y quizá, retardar o reducir al mínimo las complicaciones de esta enfermedad.

El objetivo del presente trabajo monográfico, ha sido el de recopilar información sobre la aplicación de las pruebas de tolerancia a la glucosa y factores (agentes químicos, dietas, drogas, etc) que son capaces de alterarlas; de igual manera se menciona la clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa, por existir una estrecha relación entre éstas y las pruebas de tolerancia.

De tal manera, que el clínico realice una mejor aplicación e interpretación de éstas pruebas efectuadas en el laboratorio.

1.1.- Evolución Histórica de la Diabetes.

La historia de la diabetes es muy antigua, sus síntomas se describieron en el papiro Hebreo que es considerado como el libro médico más antiguo (1550 años A.C.), menciona una enfermedad caracterizada por la frecuente y abundante eliminación de orina (2,3,).

Los doctores Indios en el siglo VI A.C. probaron la orina, encontraron que era azucarada y le dieron el nombre de "Madhu - meha" que significa orina de miel, observaron que el padecimiento se acompaña de sed, debilidad muscular, olor desagradable, trastornos en la digestión y que la mayoría de las personas tenían sobrepeso (2).

Susruta en el siglo V A.C. también hace mención a este sabor dulce. En términos generales, él describió dos tipos de diabetes, uno con "indolencia-corpulencia" (tipo maduro) y el otro de comienzo juvenil y carácter familiar notando que la muerte ocurría tempranamente en este último (tipo juvenil) (3,4).

También los Japoneses y los Chinos en el siglo III A.C. estaban interesados en la diabetes, observaron que las personas normales tenían una excreción mucho menor de orina que los diabéticos, siendo el chino Tchang-Thoug-King en el segundo siglo A.C. quién habla de una enfermedad llamada "enfermedad de la sed" donde la poliuria es el principal síntoma. Posteriormente Celso en los últimos años precristianos describe una enfermedad con poliuria y polidipsia.

Cerca del segundo siglo D.C. el gran doctor romano Areteo de Capadocia realiza una mayor descripción clínica de la diabetes, y la describe como la orina que procede de la disolución de la carne con un insensante flujo, como si ésta viniera de la abertura de acueductos (sifón), sed insasiable, lenta en su apari -

ción y veloz en el estadio que conduce a la muerte (2,5,6).

Galeno en el siglo III D.C. enumera varios nombres para la diabetes: hidropesía, diarrea de orina, enfermedad sedienta y puntualiza que el sitio de acción estaba en los riñones y no en el estómago como otros pensaban (2,5).

Demetrio de Apamea distingue la enfermedad en la que cualquier líquido ingerido, es inmediatamente eliminado como orina y él llama a esta condición diabetes.

Cuando la medicina árabe estaba en su clímax (siglo IX, X y XI), los doctores árabes se refieren a la diabetes como un poder hermoso de observación clínica (2).

Avicena, médico árabe siglo IX describe la gangrena diabética y pone su atención al sabor dulce de la orina (7), también en uno de sus escritos sobre la diabetes hace mención del apetito anormal y la disminución de las funciones sexuales.

En el siglo XVI el primer doctor en química Paracelso (1493-1541), define a la diabetes como una enfermedad general y no local de los riñones, cuyo principio se encontraba en la sangre: era una sal, que en los riñones excitaba la exagerada diuresis; logra obtener mediante la evaporación de la orina un polvo blanco, sin embargo estuvo errado al pensar que era una sal que causaba la sed de los riñones, ya que si lo hubiese probado habría encontrado dulce el polvo (2,8).

Cientos de años pasaron sin que se pudiera comprender el significado de diabetes.

Nuevos campos se abrieron cuando Willis (1621-1679) describe de nuevo el sabor dulce y le da el atributo de mellitus (azúcar, miel). La diabetes parece ser una afección de la sangre e insiste que el azúcar aparece primero en la sangre y después en la orina. Willis fué el primero en usar agua de cal, el cual fué el primer álcali usado para tratar la diabetes (2).

Dobson en 1776 extrajo químicamente una sustancia azucarada de la orina y de la sangre de diabéticos, siendo entonces cuando se dirige la atención a la posibilidad de un metabolismo alterado.

La interesante personalidad de William Cullen (1710-1790) también tomó lugar en la historia de la diabetes. Explicó el fenómeno orgánico originado en el sistema nervioso y la define como una neuropatía.

Thenard y Dupuytren en 1806 observaron que en autopsias de sujetos diabéticos los riñones eran grandes y rojos, siendo éste el inicio de la diabetes renal.

Claude Bernard (1813-1878) científico de sana mentalidad filosófica, fué el primero en obtener una diabetes experimental por punción del cuarto ventrículo y además estudió el papel del hígado en el metabolismo de la glucosa, estableciendo que en éste se forma glucógeno a partir de glúcidos (8).

La idea de que la diabetes era una afección particularmente del hígado viene a adquirir una gran importancia y así la patogénesis de la diabetes se ve impulsada por el inglés F.G. Pavy, al explicar que para la transformación de glucógeno en glucosa debería de existir en la sangre un fermento capaz de ello, y después éste se convertiría en hormona.

Procediendo a grandes saltos llegamos a un estado ulterior de nuestro recorrido en la búsqueda de la etiología diabética y es ahora el páncreas quien entra en escena.

El alumno de Claude Bernard, Lancereaux (1829-1910) relaciona la diabetes con lesiones pancreáticas. En esos años Prout, da la descripción del coma como punto final de la diabetes mellitus grave.

Bouchardat en 1835 demuestra que el azúcar de la orina es glucosa. En el año de 1860, Kulich encuentra acetona en la orina,

Langhergans (1860) descubre los islotes pancreáticos que llevan su nombre. Minkowsky y Von Merin (1889) produjeron diabetes en perros al realizarles una pancreatectomía total.

H.D. Noyes (1832-1900) realizó la primera investigación de retinitis acompañada de glucosuria.

En 1901 Opie trabajando en un laboratorio anatómico patológico observó que existía una destrucción o daño de los islotes de Langerhans en autopsias de diabéticos.

Meyer de Brusella (1909) denomina "insulina" a la secreción interna de los islotes.

En 1921 el mundo se sorprendió cuando Banting y Best lograron preparar extractos del páncreas, los que controlaron los niveles de glucosa en perros diabéticos.

Y.T. Kung y Katcogannis (1966) consiguen la síntesis de la molécula de insulina. La insulina da un tratamiento preventivo y efectivo para la cetoacidosis resultando una disminución dramática en mortalidad.

La historia no termina aquí, sino continúa cada vez más con una lucha incansante y entre más se conoce más se alarga la investigación contra esta enfermedad.

Los científicos futuristas han ligado el pasado más remoto con el presente más actual, y en base a la experiencia del pasado quieren producir un mundo diferente en el futuro cercano para que así la calidad de nuestras vidas mejore.

2.- GENERALIDADES

2.1. Antecedentes.

Los hidratos de carbono también conocidos como glúcidos o carbohidratos, son compuestos orgánicos y están formados por los elementos C, H y O, según la fórmula general $C_n H_{2n} O_n$. Químicamente son derivados aldehídicos o cetónicos de los alcoholes polihídricos.

Representan una gran proporción de nuestra alimentación diaria, la mayor parte de los que se ingieren son convertidos en grasa y consecuentemente metabolizados como tal.

Su función principal es la de suministrar energía, la cual es obtenida mediante oxidaciones para ser utilizada en otros procesos metabólicos.

La glucosa ($C_6H_{12}O_6$), es el carbohidrato más importante, ya que es el combustible principal para la mayor parte de los organismos. La enfermedad que se produce al existir un aumento de la concentración de glucosa en sangre se ha llamado diabetes mellitus, la cual se define como: Trastorno en la utilización de carbohidratos de tipo hereditario, debido a una insuficiencia absoluta o relativa de la acción de la insulina; aparece a cualquier edad, siendo sus manifestaciones clásicas: polidipsia, poliuria, polifagia, glucosuria, astenia y pérdida de peso corporal; que cursa con hiperglucemia, viene seguida de cambios secundarios en el metabolismo de lípidos y proteínas.

El término tolerancia (del latín tolerantia), que significa soportar, aguantar, tolerar. En el caso de tolerancia a la glucosa, se refiere a la capacidad que tiene el organismo para utilizar los carbohidratos. En el individuo no diabético la ingestión de glucosa y su aumento en la sangre ocasiona una liberación inmediata de insulina, con la correspondiente captación de glucosa

por los tejidos periféricos.

La tolerancia se determina por medio de la curva de glucemia después de una administración de glucosa.

En el diabético, la respuesta inicial de las células β , parece ser algo menor que en el sano, es tardía y presenta una disminución en la secreción de insulina, por lo tanto, la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos será menor, y habrá una intolerancia a la glucosa o tolerancia disminuída. No sólo se encuentra disminuída la tolerancia a la glucosa en la diabetes, sino también en padecimientos que cursan con daño hepático, así como en algunas infecciones.

Etiología genética de la diabetes mellitus.

La predisposición a la diabetes se hereda y aunque los factores genéticos que intervienen son complejos, la herencia "es la que determina en gran proporción las alteraciones celulares, siendo las más importantes las que radican en las células β , de los islotes de Paul Langerhans" (1) parece ser de carácter recesivo; ya que más del 20 por ciento de los familiares de pacientes diabéticos presentan curvas de tolerancia a la glucosa anormales, en comparación con menos del 1 por ciento de aquellos sin historia familiar de la enfermedad.

Avances hechos recientemente en la investigación muestran claramente que la diabetes es un síndrome genéticamente heterogéneo, que la intolerancia a la glucosa, resulta de la interacción de varios elementos genéticos y del medio ambiente (9,10).

El aspecto hereditario generalmente se basa en estudios realizados en gemelos univitelinos y en exámenes de familiares llevados acabo en grandes colectividades. En los cuales se ha encon

trado lo siguiente:

a) La incidencia genética de la enfermedad se manifiesta más en la diabetes infantil y juvenil.

b) Un sistema genético multifactorial desempeña un papel importante en la diabetes. Así se aceptó, que la predisposición de la obesidad se hereda en combinación con la diabetes.

c) Las mujeres que tienen predisposición genética a la diabetes y posteriormente presentan la enfermedad, tienden a concebir niños grandes con un peso de 4,300 Kg al nacer.

Daños de la civilización y factores ambientales.

La calidad de la alimentación ejerce un profundo efecto sobre su incidencia. Tras las dos guerras mundiales y en otras épocas de escasez se registró un descenso espectacular de la mortalidad por diabetes. Por el contrario, con el cese de la escasez de alimentos, se llegó a un nuevo incremento de la enfermedad diabética. Existen factores responsables como son: el aporte excesivo de calorías, en el que corresponde al alcohol un lugar muy importante, una forma de vida predominantemente sedentaria, propensión a la obesidad, el abuso de nicotina, sedantes y otros medicamentos, algunos de los cuales son hiperglucemiantes (p.e. los salidiuréticos tiazídicos).

En numerosos países se ha observado junto con la mayor comodidad y bienestar un aumento en la frecuencia de la diabetes, por lo que puede considerarse como enfermedad de la civilización.

Situaciones de "stress"

Las situaciones de "stress" del más diverso tipo puede fa-

vorecer la manifestación de una diabetes a través de complejos mecanismos.

Infecciones.

Infecciones focales en amígdalas, dientes y otras localizaciones, así como sencillas infecciones catarrales pueden hacer manifiesta una diabetes o bien conducir a oscilaciones en la tolerancia del metabolismo de los hidratos de carbono.

Traumatismos.

Se refiere aquellos que afectan directamente al páncreas que después de algunas semanas, aparece una diabetes aún sin antecedentes genéticos. Estos son poco frecuentes; también se incluyen a los corporales y psíquicos.

Operaciones.

También las operaciones y la anestesia suponen una situación de "stress", que frecuentemente condiciona un descenso pasajero de la tolerancia a los carbohidratos.

Enfermedades pancreáticas y hepáticas.

Pancreatitis agudas y crónicas, carcinoma de páncreas y otras enfermedades, conduce a una alteración diabética del metabolismo cuando han sido destruidas grandes porciones del aparato insular.

2.1.1. Metabolismo de Carbohidratos.

La mayoría de los carbohidratos que provienen de los alimentos se transforman en los monosacáridos glucosa, fructosa y galactosa que son los productos finales de la digestión. Son rá

pidamente absorbidos a través del intestino delgado por simple difusión (gradiente de concentración) y por transporte activo (la presencia de sodio en el intestino facilita la absorción de glucosa).

Después son acarreados en la vena porta y transportados al hígado, donde la galactosa y fructosa son fácilmente convertidos en glucosa.

Según las necesidades del organismo, los carbohidratos pueden convertirse en glucógeno, oxidarse por completo a bióxido de carbono y agua para producir energía inmediata, en cetoácidos, aminoácidos y proteínas o en grasas las cuales se almacenan como tejido adiposo.

El metabolismo de los carbohidratos en el organismo puede ser dividido como sigue:

- 1.- Glucólisis.- (Que significa lisis del azúcar). Consiste en la oxidación de la glucosa o del glucógeno en piruvato y lactato por vía de Embden - Meyerhof.
- 2.- Glucogénesis.- A la transformación de glucosa en glucógeno.
- 3.- Glucogenólisis.- Es la descomposición de glucógeno para formar glucosa en el hígado, piruvato y lactato son los principales productos en el músculo.
- 4.- Gluconeogénesis.- La formación de glucosa o de glucógeno a partir de fuentes que no son carbohidratos. Los substratos principales para la gluconeogénesis son: los aminoácidos glucogénicos, lactato, glicerol o ácidos grasos.

Glucólisis.



Todas las enzimas que participan en la vía de Embden - Me-

yerhof, se encuentran en el citosol como cinasas, isomerasas, deshidrogenasas y enolasas, que son las que llevan a cabo este proceso.

Durante la glucólisis se van a formar compuestos intermedios, los cuales son importantes, ya que estarán en el entroque de otras vías metabólicas. Así tenemos a la glucosa 6 fosfato (glucólisis, gluconeogénesis, derivación de la hexosamono fosfato, glucogénesis y glucogenólisis).

El fosfogliceraldehído (gliceraldehído-3-fosfato \longleftrightarrow dihidroxiacetona-fosfato) es un precursor para la síntesis del glicerol. En tanto que un tejido posea los sistemas para la ulterior oxidación del piruvato y en el caso de que exista oxígeno, el ácido pirúvico será escendido y convertido en acetil-coenzima A (acetil-Co A).

Pero si los citados sistemas estan ausentes (como en los eritrocitos maduros anucleados) o se halla disponible poco o nada de oxígeno, entonces el piruvato es reducido en condiciones anaeróbicas por el NADH hasta lactato, siendo la reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa.

Ciclo de Krebs.

También se le conoce como ácido cítrico o de los ácidos tricarbónicos.

En presencia de un sistema multienzimático designado como complejo de la piruvato deshidrogenasa (en el que cooperan la tiamina, ácido lipoico, las coenzimas $FAD^+ - FADH_2$, $NAD^+ - NADH$ y la CoA), el piruvato es oxidativamente descarboxilado y transformado en un producto metabólico intermediario denominado acetil-coenzima A, en el cual se enlazan los productos de oxidación de

los tres metabolismos más importantes de nuestra economía: el glúcido, el graso y el proteico.

Una vez alcanzado este eslabón queda abierta la interconversión de los distintos principios inmediatos (paso de glúcidos a grasas o proteínas, para la síntesis del colesterol, porfirinas etc).

Finalmente, la acetyl CoA se integra al ciclo de Krebs en donde el fragmento acetilo (CH_3CO^-) es oxidado hasta CO_2 y H_2O .

Las enzimas que participan en este ciclo se hallan localizadas en las mitocondrias de las células.

Las vías metabólicas no pueden estudiarse aisladamente sino que todas están relacionadas entre sí.

De allí, que toda perturbación en éstos y otros sistemas enzimáticos daña secundariamente el metabolismo celular y luego a su estructura reparando trastornos funcionales, y al final lesiones. (Ver fig. 2-1).

Regulación de la concentración de glucosa en sangre.

En el estado de postabsorción, la concentración de la glucosa varía en el hombre, entre 80 y 100 mg/dl. Después de la ingestión de una comida de carbohidratos, la glucosa sanguínea puede elevarse a 120 o 130 mg/dl. Durante el ayuno, el nivel cae alrededor de 60 a 70 mg/dl. En condiciones normales, el nivel es controlado dentro de estos límites

El mantenimiento de una glucemia normal corresponde a las regulaciones de todos los mecanismos homeostáticos, en el cual tenemos al hígado, los tejidos extrahepáticos y varias hormonas. En ayuno, el nivel de glucosa en sangre se mantiene porque el cuerpo se surte de las reservas del glucógeno del hígado y una pequeña cantidad proviene del riñón. Estos dos órganos contienen la enzima

3/ALMACENAMIENTO DE LA GLUCOSA

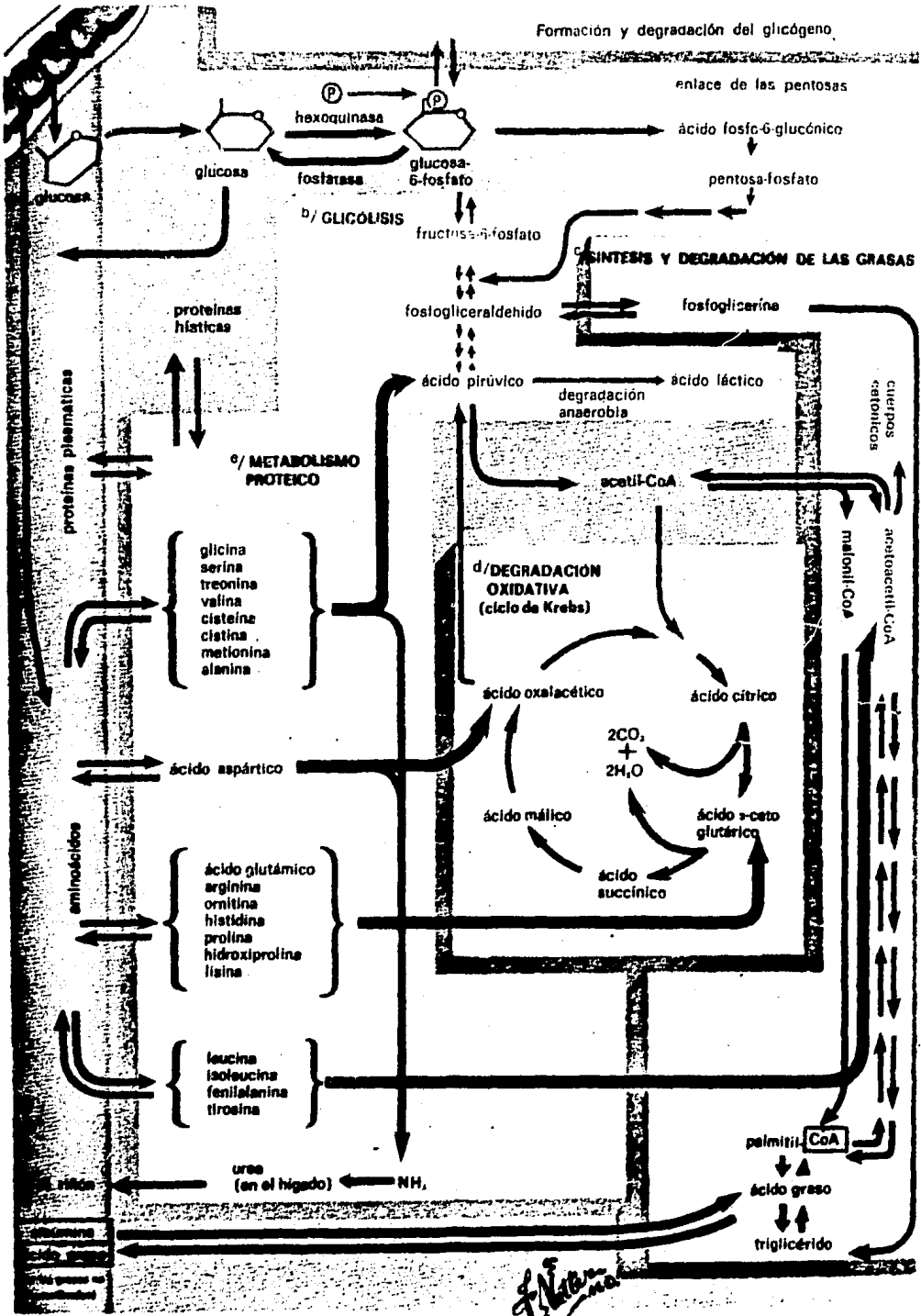


Fig. 2-1 Esquema del metabolismo intermediario que correlaciona los glúcidos con las grasas y las proteínas entre sí.
(Copyright The CIBA Collection of Medical)

específica, glucosa - 6 - fosfatasa, que lleva a cabo la conversión de glucosa-6-fosfato en glucosa. El músculo estriado, carece de esta enzima y no puede contribuir en el suministro de la glucosa.

A medida que aumenta el nivel de glucosa, cesa la salida de la misma, la glucogenólisis es reemplazada por la glucogénesis.

"Cada una de las hormonas, individualmente es un antagonista a la insulina y su exceso puede conducir a una marcada intolerancia a la glucosa" (10), de allí, que varias hormonas juegan un papel importante en la regulación de la concentración de glucosa en la sangre.

Insulina.

Es una proteína pequeña de P.M. 5734, consta de un total de 51 aminoácidos, ordenados en dos cadenas (cadenas A y B), unidas por dos puentes disulfuro. Secretada por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas.

Desempeña un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos: a).- Aumento del metabolismo de la glucosa, b) disminución de la concentración de glucosa en sangre, c) promueve la glucogénesis y lipogénesis (formación de grasas a partir de carbohidratos), d) aumenta la permeabilidad de las células para que penetre la glucosa.

El hígado y el riñón fijan grandes cantidades de insulina probablemente a las membranas celulares, esto se lleva a cabo formando enlaces entre la estructura del anillo disulfuro de la cadena superior y los radicales sulfidrilos de los tejidos.

Existen otros tejidos que no fijan la insulina, estos son los eritrocitos, encéfalo, túbulos renales y mucosa intestinal.

Biosíntesis.

Es sintetizada como cualquier otra proteína por los ribosomas del retículo endoplásmico. Su secreción es semejante a la de otras proteínas almacenadas en gránulos y dependen de la presencia de Ca^{++} . Esto se logra por la expulsión de los gránulos beta mediante pinocitosis invertida o emiocitosis.

La estimulación de la liberación de insulina no depende de ningún control nervioso, se produce en respuesta al aumento de glucemia, glucagón o sulfonilurea. Cuando se eleva la glucemia después de una comida, los gránulos beta se aproximan a la superficie de la célula, sus membranas se unen con las membranas plásmáticas y su contenido pasa al espacio entre las células y las membranas basales de los capilares, en este lugar los gránulos se desintegran y se disuelven en el líquido extracelular, que lleva la insulina a la sangre.

La insulina secretada endógenamente entra a la vena porta de manera que el hígado esta normalmente expuesto a mayores concentraciones de insulina que los tejidos periféricos.

La insulina exógena inyectada en el tratamiento de la diabetes, entra más bien a la circulación periférica que a la porta. La adrenalina, la noradrenalina, la 2-desoxiglucosa, glucosamina, etc., inhiben la secreción de insulina.

Cuando la insulina esta presente, la gluconeogénesis se encuentra disminuída, la glucólisis aumentada y los aminoácidos, que estaban siendo catabolizados y convertidos en glucosa, estan disponibles para la síntesis proteica. Los ácidos libres disminuyen la oxidación tisular de la glucosa y hacen decrecer la sensibilidad de los tejidos a la insulina, también tiene un efecto inhibitorio sobre la lipólisis debido a que inhibe la lipasa en el tejido adiposo y activa a la lipoproteinlipasa ayudando a la disminución de triglicéridos de la circulación, así es como promueve el almacenamiento de grasas.

La insulina es degradada primordialmente en el hígado y el riñón por la enzima glutatión-insulina transhidrogenasa. El hiperinsulinismo resulta de la producción excesiva de insulina, frecuentemente es debido por tumoración en las células de los islotes del páncreas.

Esta elevación puede dar por resultado niveles muy bajos de glucosa en sangre (hipoglucemia) hasta de 20 a 45 mg/dl.

Esta hormona ha ayudado a prolongar la vida del diabético más no se han evitado las afecciones vasculares sino que incluso parece que las facilita.

Pituitaria (lóbulo anterior de la hipófisis).

Secreta hormonas que tienden a elevar el azúcar sanguíneo: la hormona de crecimiento (HG) y la adrenocorticotropica (ACTH).

La secreción de la HG es estimulada por la hipoglucemia, que moviliza los ácidos grasos libres del tejido adiposo favoreciendo así la cetogénesis. Tiene "acción antiinsulínica", puesto que disminuye la captación o consumo de insulina en ciertos tejidos, por ejemplo, el músculo; aumenta la salida de glucosa hepática y puede disminuir la fijación tisular de insulina. La hormona de crecimiento, no estimula la secreción de la insulina directamente, pero la hiperglucemia que se produce, estimula al páncreas causando finalmente agotamiento de las células beta. En pacientes con acromegalia (tumoración en la hipófisis), va haber un aumento en la síntesis y liberación de la HG, produciendo los trastornos antes mencionados.

La hormona adrenocorticotropina (ACTH).

Regula la síntesis y secreción de las hormonas de la corteza suprarranal, especialmente la secreción de los glucocorticoides. Tiene acción antagonista a la insulina.

Corteza adrenal (corteza suprarrenal).

Secreta cierto número de hormonas esteroides, de los cuales los glucocorticoides son muy importantes y también se les llama hormonas hiperglucémicas. Los glucocorticoides, actúan de una manera antagónica a la insulina y tienden a aumentar el nivel de glucosa. Producen una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. Incrementan el catabolismo proteico con elevación de los aminoácidos, producen un aumento de la gluconeogénesis y disminuyen la utilización de la glucosa periférica, probablemente por inhibición de la fosforilación de la glucosa.

En los pacientes con el síndrome de Cushing, va haber una sobreproducción de esteroides debido a un tumor o hiperplasia, de la corteza adrenal, estos pacientes van a presentar hiperglucemia. A diferencia de los pacientes con enfermedad de Addison tienen insuficiencia adrenocortical y muestran hipoglucemia moderada.

La adrenalina.

Hormona de la médula adrenal, se distingue por una serie de acciones metabólicas que permiten en una situación de "stress", la rápida puesta en marcha de glucosa que proporcionará energía.

La adrenalina produce glucoygenólisis exagerada a nivel del hígado y los músculos. En menor proporción produce: gluconeogénesis, lipólisis y proteólisis. Inhibe la secreción de insulina y produce resistencia a la acción de la misma. Los tumores de la médula adrenal (feocromocitoma) están caracterizados por una mayor formación y liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) produciendo moderada hiperglucemia en tanto existan reservas de glucógeno disponible en el hígado.

Glucagón.

También llamada hormona glucogenolítica-hiperglucemiante. Es una hormona producida por las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas. Su secreción es estimulada por la hipoglucemia. Aumenta la glucogenólisis hepática al activar a la fosforilasa; incrementa la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos disponibles en el hígado y eleva la tasa metabólica.

El glucagonoma, se debe al desarrollo de una formación tumoral en las células alfa del páncreas, los pacientes pueden desarrollar diabetes, que se asocia con anemia y erupción cutánea.

Tiroxina.

Secretada por la glándula tiroidea. Estimula la glucogenólisis, incrementa la absorción de glucosa en el intestino. La tiroxina puede acelerar la degradación de la insulina, tiene un efecto hiperglucemiante y, si la reserva pancreática es baja, puede conducir al agotamiento de las células beta.

Los individuos tirotóxicos pueden mostrar síntomas de diabetes leve y casi ausencia completa de glucógeno en el hígado. En pacientes con hipertiroidismo la utilización de glucosa es usualmente normal, mientras que en el hipotiroidismo se encuentra disminuida.

En la diabetes, la deficiencia de insulina se traduce en menoscabo del metabolismo, aumento de la concentración de glucosa en sangre y cambios secundarios en el metabolismo de grasas, lo cual conduce finalmente a cetosis y posible coma diabético.

Los ácidos grasos son incompletamente oxidados en la sangre, en la orina aparecen unos intermediarios del metabolismo de los ácidos grasos conocidos como cuerpos cetónicos (ácido - β - hidroxibutírico, ácido acetoacético y acetona). Los requerimientos de energía en la diabetes, sólo pueden satisfacerse echando mano de las reservas de proteínas y grasas.

En la diabetes la glucogenólisis, proteólisis y lipólisis es tan aumentadas. La glucogénesis, la síntesis de proteínas y de ácidos grasos se encuentran disminuídas.

2.1.2 Consecuencias.

Las alteraciones metabólicas que se presentan en la diabetes por la acción de los diferentes factores genéticos y/o ambientales, producen trastornos al nivel de la economía de todo el cuerpo humano.

Los estudios realizados indican que los daños más importantes que se presentan en el trayecto de esta enfermedad son:

a) macroangiopatía o lesión de los grandes vasos; b) microangiopatía o lesión de los vasos de pequeño calibre; estas lesiones se hacen evidentes en los diversos órganos, como el corazón, los riñones, el sistema nervioso, los ojos, etc. se agravan a medida que transcurre el tiempo y son causa de pérdida del trabajo productivo, finalmente causa la muerte del enfermo diabético (1). Si bien la microangiopatía y la macroangiopatía pueden encontrarse en un mismo paciente, cada una posee características propias (histológicas, fisiopatológicas, clínicas, etc.). Figura 2-2.

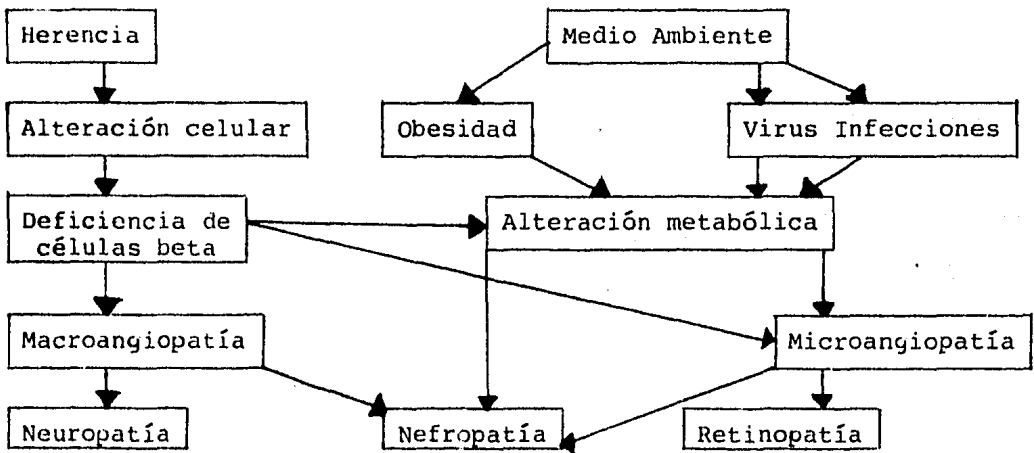


Figura 2-2 Fisiopatología de la diabetes

Macroangiopatía.

La macroangiopatía es sinónimo de aterosclerosis y se ve con mayor frecuencia en diabetes tipo II o diabetes no insulino-dependiente. Las lesiones suelen aparecer después de los cuarenta años de edad, con un máximo alrededor de los sesenta años.

Las manifestaciones más frecuentes de la macroangiopatía son la esclerosis coronaria con infarto al miocardio, la esclerosis cerebral con isquemia cerebral y también la artereosclerosis de los vasos renales.

La aterosclerosis generalizada aparece más tempranamente y se desarrolla con mayor rapidez en pacientes diabéticos que en personas normales, presentando severas complicaciones. Estas lesiones tienden a ser más diseminadas y con mayor compromiso de arterias menores y/o distales.

Los resultados demuestran que en los diabéticos, los infartos al miocardio son dos veces más frecuentes que en los no diabéticos (11). Otra de las causas de estos infartos es la hipertensión arterial después de los 45 años; las Beta lipoproteínas, aumentan, en tanto que las alfa lipoproteínas disminuyen.

La salud física está inversamente asociada a una gran variedad de factores de riesgo por enfermedades arterio-coronarias, estos factores incluyen: ritmo cardiaco, peso corporal, presión sanguínea, adiposidad, tolerancia a la glucosa, colesterol y triglicéridos.

Se sabe que el ejercicio físico eleva las lipoproteínas de alta densidad y baja el riesgo de padecer una arterosclerosis, en cambio en individuos que no realizan constantemente un ejercicio físico las lipoproteínas de alta densidad bajan conduciendo a un aumento en la incidencia de enfermedad vascular arteroesclerótica.

Por lo que un régimen de entrenamiento físico ha mostrado una pequeña mejora en la tolerancia a la glucosa (12).

El diabético presenta elevada predisposición a la arteriosclerosis, (del 60 al 70%) sobre todo en los países en que la dieta es rica en grasas de procedencia animal.

En la arteriosclerosis, enfermedad grave, se debe practicar al paciente una curva de tolerancia a la glucosa que suele ser patológica en la mayoría de los casos, ya que a menudo interviene como enfermedad básica la diabetes y en caso de hallarla el paciente puede mejorar más atendiendo adecuadamente su diabetes. (13)

Yano y col. resumieron la experiencia de nueve años de investigación en aproximadamente 8000 hombres de ascendencia japonesa, entre 45 y 68 años de edad en el momento del exámen. La enfermedad cardiovascular, la enfermedad del corazón; y el cáncer fueron más frecuentes en hombres con una intolerancia a la glucosa arriba de 225 mg/dl. (14)

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de la mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus.

Microangiopatía.

Es la causante de la morbilidad y mortalidad de los pacientes diabéticos.

Los factores patogénicos que intervienen en el desarrollo de la microangiopatía diabética no se conocen totalmente, se sabe que aparece principalmente en los vasos retinianos (retinopatía diabética), así como en los glomérulos. En estudios realizados con el uso de la microscopía electrónica, se han encontrado alteraciones análogas en los vasos de otros órganos, así como los de la piel, conjuntiva y musculatura (15).

La retinopatía sigue siendo una de las complicaciones preocupantes de la enfermedad diabética en virtud de la gravedad del pronóstico visual y de la insuficiencia de los medios terapéuticos; en los diabéticos la ceguera evoluciona 25 veces más que en las personas sin esta enfermedad.

La angiopatía retiniana que afecta sobre todo a los capilares, es la primera alteración observable en un estudio de fondo de ojo; se caracteriza por dilatación venosa, aumento del brillo arteriolar y compresiones arteriovenosas; posteriormente se desarrolla la retinopatía no proliferativa que se observa con más frecuencia en el diabético no insulino dependiente, se halla constituida por la formación de microaneurismas (pequeños puntos rojos), cambios venosos, hemorragias, exudados duros que son depósitos intrarretinianos de lípidos y exudados blandos de la capa nerviosa de la retina. Finalmente, se presenta la retinopatía proliferativa que se caracteriza por la formación de nuevos vasos y proliferación del tejido fibroso, en este momento el paciente se encuentra próximo a la ceguera por desprendimiento de vitreo y retina (1).

La retinopatía proliferante es de mal pronóstico. A los cinco años de diagnosticada, el 43% de los diabéticos juveniles y el 60% de diabéticos adultos se quedan ciegos.

Estudios recientes indican, que las alteraciones de los capilares se deben a diferentes factores: engrosamiento de la membrana basal como consecuencia de un depósito excesivo de colágena y glucoproteínas; otros todavía hipotéticos como la posibilidad de fenómenos de orden inmunológico, otro factor sería la hormona somatotropa cuya tasa de secreción es anormal en el diabético y sería en parte responsable de la pérdida de las propiedades fisiológicas de la pared capilar (16).

Las complicaciones y localizaciones angiopáticas se desarrollan hasta cierto punto sin diabetes manifiesta o latente y es conveniente efectuar la curva de glucemia para descubrir si su causa es la diabetes.

En un grupo de nombres que participaron en la investigación de Whithehall, se descubrió una intolerancia a la glucosa por lo que fueron estudiados de 6 a 8 años. Mas tarde, se les encontró una enfermedad de retina microvascular oftálmicamente visible en hombres diagnósticados como probablemente diabéticos, el nivel de glucosa sanguínea fué mayor o igual a 200 mg/dl dos horas después de una carga oral de 50 g de glucosa (17).

Nefropatía diabética.

"El riñón constituye, en el diabético, uno de los órganos que pueden sufrir complicaciones vasculares o infecciosas en el marco de la microangiopatía diabética" (11).

Las complicaciones se presentan después de los 10 años de iniciado el padecimiento y se presenta en forma de glomerulonecrosis nodular, glomeruloesclerosis difusa y engrosamiento arterial, conocidas todas ellas como nefropatía diabética.

La nefropatía se manifiesta en un principio en forma de albuminuria y hematuria; posteriormente existe hipoalbuminemia, hiperlipemia y edemas; en una etapa posterior hipertensión arterial, anemia moderada, infección urinaria, insuficiencia renal crónica en forma de uremia que se complica con pneumonitis, pericarditis, y muerte.

El estudio del riñón diabético mediante el microscopio electrónico permite observar las modificaciones capilares del glomérulo.

Nash y col. realizaron la medición del ancho de la membrana basal de los capilares en la glomeruloesclerosis diabética difusa y encontraron que era de $4,403 \text{ \AA}$ comparado con valores control de $3,098 \text{ \AA}$; lo más importante fué que la glomeruloesclerosis diabética puede ocurrir en la ausencia clínica de intolerancia de carbohi

dratos. En suma, diversos estudios sugieren que la microangiopatía diabética puede comenzar en la ausencia de intolerancia a la glucosa (19).

Neuropatía diabética.

Las complicaciones del sistema nervioso en el diabético se dividen en neuropatía periférica y visceral.

Para explicar su etiología existen varias teorías, una de ellas supone que las lesiones de microangiopatía a nivel de los "vasos nervorum" provocan isquemia, desencadenando desmielinización de los trayectos nerviosos.

Sin embargo, la teoría metabólica es la más aceptada, ya que propone que los cambios bioquímicos del nervio se deben al aumento de los productos de degradación de la glucosa a través de vías metabólicas anómalas existentes en el diabético. En estos enfermos el sorbitol y la fructosa se encuentran aumentados, los cuales poseen un efecto tóxico directo sobre la célula de Schwann, que es la que permite el buen mantenimiento de la constitución lipídica de la mielina.

La sobreproducción de estos polialcoholes conduce a un daño tóxico de la célula de Schwann, originando una desmielinización, de los nervios periféricos (4). Ver Fig. 2-3

Otra teoría metabólica que intenta explicar las lesiones de los axones por una disminución del mioinositol. El mioinositol es un polialcohol derivado del ciclo hexano, muy difundido en el organismo. Cuando existe una descompensación de la diabetes con glucosuria, la excreción urinaria aumenta originándose una disminución tisular del mismo. La abundancia del mioinositol en el cerebro, líquido cefalorraquídeo y los axones periféricos indica su participación en el metabolismo intermediario del sistema nervioso (4).

Allen y col. estudiaron fetos de conejos provenientes de madres diabéticas las cuales fueron hechas hiperglucémicas por la administración de estreptozotocina antes de la concepción, se encontró que en el plasma fetal la concentración de mioinositol y fosfatidilinositol fueron menores que los valores de control, reduciéndose en un 70%. La intolerancia materna a la glucosa, produce una lesión bioquímica resultando una reducción en la síntesis de fosfatidilinositol contenida en el tejido pulmonar alterando la composición y función fisiológica de la superficie activa pulmonar en los animales (20).

El defecto en el metabolismo del fosfatidilinositol puede contribuir a la neuropatía diabética.

Las características generales de la neuropatía periférica se hallan presentes las de tipo sensorial con entorpecimiento de la percepción de la vibración, del dolor y temperatura particularmente en las extremidades inferiores.

Entre las variedades de la neuropatía visceral tenemos: la neuropatía gástrica que se caracteriza por dilatación gástrica, peristaltismo ausente, retención y megaduodeno.

La enteropatía diabética se manifiesta como diarrea nocturna, la vejiga neurogénica da lugar a retención urinaria y vaciado espasmódico incompleto.

Hipotensión postular da lugar a mareos, aturdimiento e inestabilidad.

La impotencia sexual diabética se caracteriza por la dificultad para mantener una erección sostenida, a pesar de estar conservada la libido y la eyaculación.

Infecciones.

Los diabéticos son más susceptibles que las personas normales a las infecciones bacterianas; las lesiones que más prevalecen

son las producidas por estafilococos aureus (forúnculos, ántrax, piodermatitis).

Después tenemos las infecciones micóticas producidas por Cándida albicans como son: la estomatitis, balanitis y vulvitis. Entre las micosis profundas tenemos especialmente el Trichophyton rubrum.

La diabetes favorece la evolución de estas infecciones hacia formas gangrenosas (no tan frecuentes en la era antibiótica), la susceptibilidad a las infecciones se debe más que al estado de hiperglucemia, a la deshidratación, alteración del estatus inmunológico y disturbios nutricionales celulares.

Las infecciones pulmonares también ocupan un lugar importante en la mortalidad diabética, en la actualidad esta situación ha mejorado debido a los nuevos medicamentos y a la era insulínica colocando a los enfermos diabéticos con infección pulmonar en una situación muy próxima a la normal.

Pueden ser producidas por gérmenes inespecíficos, por el bacilo de Koch o por infecciones micóticas.

Las infecciones pulmonares inespecíficas son producidas por gérmenes inespecíficos como el neumococo, estafilococo, Klebsiella y con menor frecuencia tenemos a las pseudomonas, Proteus vulgaris o enterococos.

En las lesiones pulmonares específicas tenemos a la tuberculosis pulmonar cuyo agente etiológico es el bacilo de Koch.

Cualquier forma de diabetes puede complicarse con tuberculosis, desconociéndose en la actualidad por qué la diabetes favorece la aparición de esta afección, existe un leve aumento de tuberculosis en diabéticos en relación con los no diabéticos (21).

En nuestros días, aún con la terapéutica moderna, no es posible erradicar la tuberculosis totalmente. Puede afirmarse que la tuberculosis tiene un franco predominio en los diabéticos juveniles.

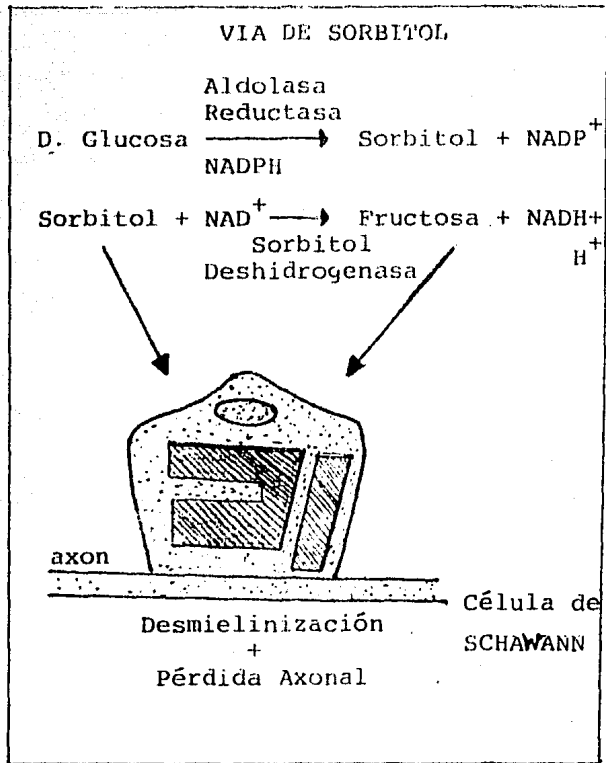


Fig. 2-3. Influencia de los polialcoholes en los nervios.

2.2. Clasificación de Diabetes Mellitus.

Una nueva clasificación de diabetes mellitus basada en los conocimientos contemporáneos de este síndrome heterogéneo, fué desarrollada por un grupo internacional apoyado por la National Diabetes Data Group (Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes). Esta clasificación fué revisada y aprobada por los miembros de la American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes) y recomendada por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A fin de corregir los criterios de diagnóstico

se ha procedido a unificar la clasificación de diabetes.

TIPO I.- Diabetes mellitus insulino - dependiente (DMID).

Anteriormente este tipo de diabetes fue inapropiadamente llamada diabetes juvenil, propenso a cetosis o diabetes inestable, (22). En esta clase se encuentran los individuos que manifiestan insulinopenia, tendencia a cetosis y necesidad de insulino-terapia para mantener la vida (4,9). La aparición puede ocurrir a cualquier edad, aunque en general se trata de pacientes niños, jóvenes, el adulto también puede desarrollarlo.

En la DMID se encuentran alteraciones específicas en los islotes de Langerhans del páncreas.

La DMID es un grupo heterogéneo en el que los factores genéticos y del medio ambiente interactúan para producir la enfermedad (9,23).

En este tipo de diabetes, se ha encontrado un aumento de los antígenos de histocompatibilidad, en especial HLA - B8 y BW - 15; existen otros antígenos que predisponen a la diabetes juvenil pero con menor frecuencia y son: HLA - CW3, B7, B18, DW3 y Dw4. Estos antígenos están controlados por genes situados en los locus del brazo corto del cromosoma seis (1,4,23,24,25).

Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa en jóvenes, menores de 35 años con accesos juveniles de diabetes mellitus, se encontró intolerancia a la glucosa así como un aumento de los antígenos HL - A8 y BW 15, demostrando con ésto su presencia en la diabetes mellitus insulino-dependiente (26).

Estos antígenos van a aumentar la susceptibilidad al virus diabético, que disponen a la respuesta autoinmunitaria destructiva contra sus propias células de los islotes de Langerhans, y en este tipo se han detectado anticuerpos que se conocen como anticuer-

pos anticelulares de los islotes (A.C.I.).

El factor ambiental actúa como desencadenante y se le relaciona con una agente infeccioso. En resumen, los virus: Coxsackie B₄, rubéola, paratiditis, sarampión; son los que tienen posibilidad de ser los responsables de la diabetes.

TIPO II.- Diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID)

Esta forma de diabetes es propia del adulto, pero sin embargo puede desarrollarse a cualquier edad (niños, adolescentes y adultos).

Este grupo también es heterogéneo, diversos elementos genéticos y del medio ambiente contribuyen a la deterioración de la tolerancia de carbohidratos (9,23), aunque el factor hereditario es más importante que el ambiental.

En la DMNID las bases genéticas parecen ser más fuertes que en la DMID. Es heredable por un gen dominante autosómico, rara vez se complica por ceto - acidosis y está asociada con acelerada arteroesclerosis.

Pacientes con DMNID puede ser asintomática por años y mostrar solamente lentos progresos de la enfermedad. No obstante, las típicas asociaciones crónicas y complicaciones, es decir: macroangiopatía, microangiopatía, neuropatía y cataratas, pueden observarse en este tipo de diabetes.

La DMNID se ha subdividido de acuerdo a la ausencia o presencia de obesidad (obesos y no obesos). La extensa mayoría de pacientes con DMNID son obesos como resultado de la ingestión calórica excesiva, no precisan de insulina para su control habitual que puede hacerse con dieta y agentes orales. Van a tener un número, disminuido de receptores y responden mal a la administración de la insulina, aunque en determinadas circunstancias (infecciones, cirugía, etc.), pueden necesitarla.

Algunos pacientes sin obesidad responden bien a las sulfonilureas.

La agregación característica de los tipos HLA y los anticuerpos anticélulas de los islotes (A.C.I.) no se han encontrado en este tipo (22,23).

Existen otros tipos de diabetes causadas por otros factores.

Diabetes mellitus gestacional (DMG).

Esta clasificación es usada para describir al grupo de mujeres que presentan hiperglucemias durante el embarazo, pero que en otras condiciones tienen una tolerancia normal a la glucosa (22,27).

Las diabéticas gestacionales generalmente vuelven a la normalidad después del parto, sin embargo tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro (9).

Tolerancia a la glucosa alterada, deteriorada o disminuída (TGI).

La intolerancia de carbohidratos en estos pacientes es menos severa que en los sujetos con diabetes mellitus.

En este grupo se encuentran los pacientes que en ayunas presentan una glucemia normal (inferior a 140 mg/dl), y los niveles de glucosa a las 2 h después de ser sometidos a una prueba de tolerancia oral a la glucosa, se hallarán entre valores normales y valores diabéticos (140 - 200 mg/dl) y un valor intermedio (≥ 200 mg/dl) a la $\frac{1}{2}$, 1 ó $1\frac{1}{2}$ h.

Algunas de estas personas vuelven a la normalidad, mientras, que otras desarrollarán la diabetes.

Estos pacientes tienen acelerada arteroesclerosis pero rara vez desarrollan las complicaciones microvasculares típicas de la diabetes (retinopatía, neuropatía, nefropatía), algunos de ellos siempre progresan a diabetes insulino - dependiente.

Anteriormente se usaron otros términos para nombrar a esta clase de diabetes: subclínica, asintomática, química, latente y diabetes incierta.

Previa anormalidad de la tolerancia a la glucosa (Prev ATG).

Esta clase está restringida a las personas que tienen una tolerancia a la glucosa normal en el momento que se someten al estudio, pero que previamente han demostrado hiperglucemia diabética o una tolerancia de glucosa alterada (TGI) en días anteriores; ya sea espontáneamente o en respuesta a un estímulo identificable.

Las cifras que alcanzan estos pacientes en algún momento de su vida son iguales o superiores a 140 mg/dl en ayunas y luego a las 2 h elevan la glucemia a 200 mg y posteriormente en determinaciones ulteriores se normalizan. Aquella anormalidad pasada pudo deberse a la obesidad, a la inactividad física, tensión nerviosa "stress", infarto agudo del miocardio, quemaduras, embarazo cirugía, infección, tratamiento con hormonas o drogas.

Estos sujetos son candidatos a desarrollar intolerancia de carbohidratos en el futuro.

Los términos diabetes latente y prediabetes fueron usados en el pasado para describir a personas en ésta clase, sin embargo, individuos PrevAGT no son diabéticos y se recomienda que el uso de estos términos se abandonen.

Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa (APTG).

En este grupo se incluye a las personas que nunca han mostrado

una tolerancia de la glucosa anormal, pero tienen mayor riesgo a desarrollar diabetes que la población general.

Individuos que tienen mayor riesgo para DMID incluye: a) sujetos que tienen anticuerpos antiislotes (A.C.I.); b) al hermano de un diabético con DMID, especialmente con antígeno similar en su familia HLA.

Entre los individuos que tienen mayor propensión a padecer DMNID tenemos: a) al gemelo monocigoto de un diabético con DMNID; b) los parientes en primer grado de un diabético DMNID; c) mujeres que dan a luz criaturas de más de 4.5 kg de peso, abortos o partos prematuros; d) miembros de grupos étnicos o raciales que tengan una alta incidencia de diabetes (algunas tribus de indios americanos).

En la antigua clasificación se usaban los términos prediabete y diabetes potencial, en la actualidad es preferible asignarles el nombre de "anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa".

Existen otros tipos de diabetes con tolerancia a la glucosa alterada (TGI). Incluye la diabetes mellitus asociada con ciertas condiciones y síntomas.

Bajo este membrete están incluidos los pacientes con enfermedad pancreática, enfermedades endócrinas (acromegalia, síndrome de Cushing, feocromotina, glucagonoma, aldosteronismo primario). La diabetes que resulta de tratamientos con drogas, hormonas y agentes químicos. Anormalidades de los receptores de insulina, diabetes asociada con población mal nutrida.

La diabetes (intolerancia a los carbohidratos) se encuentra aumentada en un gran número de padecimientos genéticos (23). Existen aproximadamente 40 desórdenes genéticos distintos, éstos demuestran que las mutaciones en las diferentes posiciones de los genes pueden producir intolerancia a la glucosa (10).

3.- PRUEBAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

La prueba de tolerancia a la glucosa, fué introducida por, Hamman y Hirschmann en 1917; es una prueba de laboratorio que tiene como fundamento relacionar la respuesta insulínica frente a un estímulo fisiológico por glucosa (28).

Es conveniente realizar la prueba de tolerancia a la glucosa; si en el paciente existe la sospecha clínica de diabetes, al presentar uno o más de los síntomas siguientes:

- 1.- Hiperglucemias ocasionales o glucosurias.
- 2.- Hipoglucemias frecuentes.
- 3.- Personas tratadas como diabéticas con glucemias dudosas.
- 4.- Antecedentes hereditarios de diabetes.
- 5.- Obesidad o condiciones metabólicas frecuentemente asociadas con diabetes (triglicéridos elevados, colesterol o ácido úrico).
- 6.- Inexplicada presencia de neuropatía, retinopatía, enfermedad periférica vascular o enfermedad coronaria (29).
- 7.- Embarazadas que abortan fácilmente, que dan a luz fetos muertos en el último mes de su gravidéz o paren fetos gigantes vivos con hipertrofia de los islotes de Langerhans u otras anomalías congénitas (15).
- 8.- Si los valores de glucemia en ayunas se localizan en la zona límite, es decir, entre 120 y 140 mg/dl según los consejos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- 9.- Cuando no existen signos ni síntomas de diabetes y la glucemia en el ayuno es normal.

Para la buena realización e interpretación de las pruebas de tolerancia a la glucosa, se deben de tomar en cuenta ciertos factores o condiciones.

Edad.

La edad juega un papel muy importante, siendo una característica del proceso de envejecimiento el deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa (30).

La concentración de glucosa en ayuno sólo es afectada por envejecimiento (1 a 2 mg/dl por década), sin embargo, después de la ingestión de glucosa, los niveles de glucosa en sangre se incrementan aproximadamente 10 mg/dl; tanto a la primera como a la segunda da hora, siendo este incremento significativo por cada decenio de edad. Ver tabla 3 - 1

Tabla 3 - 1

Tolerancia a la glucosa con el envejecimiento

Edad	Ayuno	Glucosa en plasma (mg/dl)			
		Normal		Diabetes Probable	Diabetes
		1 hr	2 hr	2 horas	2 horas
0 - 30	110	185	165	166 - 185	185
30 - 40	112	191	175	176 - 195	195
40 - 50	114	197	185	186 - 205	205
50 - 60	116	203	195	196 - 215	215
60 - 70	118	209	205	200 - 235	235
70 - 80	120	215	215	216 - 245	245

* Datos de R Andres. Adaptado de Prout TE: Diabetes Mellitus 4a Edición, American Diabetes Association, 1975.

Este deterioro en personas adultas se debe a que la respuesta pancreática es menor debido al envejecimiento fisiológico de las células Beta (31).

Inactividad física.

En la inactividad física no existirá la misma captación de glucosa por los músculos, debido a que el ejercicio continuo conserva la masa muscular y mejora la tolerancia a los carbohidratos. Por lo cual es recomendable que la prueba sea ejecutada en pacientes ambulatorios o en pacientes antes de ser hospitalizados.

Embarazo.

La paciente en período de gestación presenta diferentes alternativas que inciden en la prueba, dependiendo de los meses de evolución de su embarazo. En el primer trimestre, por mayor consumo de glucosa fetal y por síntomas propios del embarazo (náuseas, vómitos, etc.) los valores glucémicos caen, siendo aconsejable la realización de la prueba en el segundo trimestre, aunque ya las hormonas antagonistas insulares (lactógeno placentario, cortisol, estrógenos) que se generan por el mismo están actuando; eventualidad más evidenciable en el tercer trimestre del embarazo.

"Stress"

Los estados de "stress" condicionan la liberación de antagonistas insulares; como secreción de catecolaminas que producirán una glucogenólisis activada con liberación de glucosa por parte del hígado (15,32). Un aumento simultáneo de la secre-

ción de glucocorticoides por la corteza adrenal estimula la gluconeogénesis.

Dieta.

Se debe de instruir al paciente, para que lleve a cabo, la ingestión de una dieta estándar preparatoria de 200 a 300 g de carbohidratos y 2,500 a 3000 calorías por día durante 3 días anteriores a la realización de la prueba, favorecerá la gluconeoformación hepática.

La falta de carbohidratos reduce notablemente la secreción de la insulina producida por las células beta, así como la sensibilidad de los tejidos a la insulina; de no llevarse a cabo la dieta, pueden surgir respuestas diabetóides.

Se puede emplear como dieta previa: seis pancitos, 250 g de papa, seis cucharadas de azúcar y tres de dulce.

Lo único permitido tomar en las 8 horas anteriores a la prueba, es agua, porque el estado de hidratación deberá ser razonablemente normal.

Estado de Salud.

En general, un período al menos de dos semanas de buena salud, será deseable antes de la prueba.

Practicamente cualquier enfermedad aguda o crónica reduce la actividad física, disminuye la ingesta de alimento y por consiguiente producen intolerancia. Aún enfermedades virales de menor importancia transitoriamente disminuyen la tolerancia a la glucosa.

Se debe de tomar en cuenta que enfermedades como, síndrome de mala absorción, asa ciega, alteran los resultados.

Tiempo de la prueba.

Los deterioros de la tolerancia a la glucosa se presentan avanzando el día y, por lo tanto, las pruebas estándar son hechas en la mañana.

Drogas.

Idealmente el paciente deberá evitar toda ingesta de drogas dos semanas antes de la prueba, si ésto no fuera posible, el clínico debe ser cauteloso particularmente para ciertas drogas que comunmente reducen la tolerancia a la glucosa.

Entre estas drogas se encuentran los diuréticos, salicilatos, anticonceptivos orales y otras sustancias de las que se hablarán más adelante.

4.- PRUEBAS DE SOBRECARGA.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Es conveniente realizar esta prueba entre las 7 y 9 horas de la mañana, después de un ayuno mínimo de 8 y máximo de 16 horas. Es importante recomendarle al paciente que durante la prueba no debe de realizar ejercicio excesivo, sino que tiene que permanecer sentado, o de ser posible en posición supina. No debe de fumar ni ingerir alimentos.

Inmediatamente después de recoger una muestra de sangre y una muestra de orina en ayunas, se le da al paciente la carga de glucosa, que será de 75 g en adultos, 100 g durante el embarazo y 1.75 g/kg de peso corporal en niños hasta un máximo de 75 g; es administrada por vía bucal, diluída previamente cuando menos en 300 ml de líquido acidulado o de sabor y consumida en menos de 5 minutos.

Esta dosis ha sido sugerida por el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes (NDDG). (9,22,23,29,33,34)

Sin embargo, no existe un acuerdo definitivo en cuanto a la dosis, puesto que normalmente se usan cargas de 100 g a pesar que pueden causar náuseas.

Consecuentemente, las muestras sanguíneas deberán colectarse a intervalos de 30 minutos, durante dos horas; para mujeres embarazadas se requiere de muestras en ayuno, a las 1, 2 y 3 horas.

Se recogen al mismo tiempo muestras de orina, para determinar la glucosa semicuantitativamente. Lo normal es que estas muestras den reacción negativa, algunos individuos exhiben umbrales renales bajos y eliminan glucosa en la orina aún cuando la PTOG es normal, un tercio de estos individuos con el

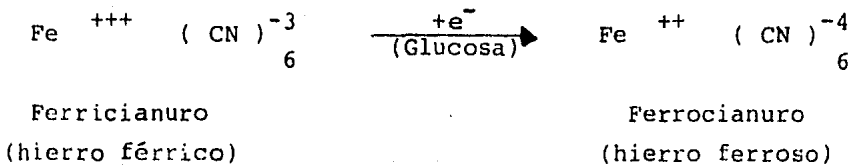
tiempo se vuelven diabéticos. Algunos investigadores opinan que esta determinación solo tiene valor significativo para la detección de la glucosuria renal, y esto no tiene un valor significativo en el diagnóstico de diabetes y actualmente puede ser un stress adicional en el paciente, afectando negativamente el funcionamiento de la prueba.

4.1. Medición de Glucosa.

Cuando se va a medir la cantidad de glucosa en sangre total o plasma, es conveniente usar como anticoagulante fluoruro de sodio (5 ml de sangre total por 30 mg de fluoruro de sodio), que prevendrá la glucólisis e inhibirá la coagulación por precipitación de calcio.

Si la determinación se hace en suero, es necesario que después de extraída la sangre se deje coagular, se centrifuge, y se separe, al igual que el plasma; porque si se deja en presencia del paquete globular, va haber una disminución media de glucosa de 7% en una hora (34).

Ferrocianuro alcalino.- Esta técnica está basada en el hecho de que en presencia de soluciones alcalinas calientes, el ion ferricianuro (amarillo) es reducido por glucosa a ion ferrocianuro (incoloro).



La disminución en el color del ion ferricianuro, medido a 420 nm, es proporcional a la concentración de glucosa. Como testigo, se utiliza un reactivo sin glucosa y éste tendrá la absorbancia máxima.

Autoanalizador.- Para determinar la concentración de glucosa en el autoanalizador se usa la técnica de ferricianuro, en éste, la diálisis separa la glucosa de los hematíes y proteínas. La glucosa dializada decolora el ferricianuro de potasio a la forma ferro, determinándose fotométricamente la pérdida de color. Los valores obtenidos son equivalentes a la glucosa "verdadera".

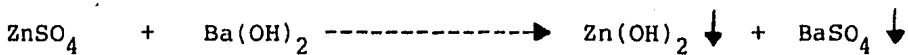
Klein y colaboradores (1966) describieron un método automatizado modificado. Cuando el ácido fosfomolibdico o arsenomolibdico se sustituyen con neocuproína, se logra un procedimiento colorimétrico mejorando la reducción de cobre. Este procedimiento de reducción de cobre cúprico-neocuproína se utiliza, en el SMA - 12 Autoanalizador.

Reducción de Cobre.- En solución alcalina caliente, la glucosa reduce fácilmente ion cúprico a ion cuproso con formación de óxido cuproso. La reacción no es estequiométrica, sino que depende de la alcalinidad, tiempo, temperatura de calentamiento y concentración de los reactivos.

Se impide la reoxidación de ion cuproso por oxígeno del aire con el uso de un tubo estrangulado para reducir al mínimo el área de superficie o por incorporación de 18% de sulfato sódico al reactivo, para disminuir la solubilidad de oxígeno. Después se agrega ácido fosfomolibdico, el cual es reducido por el ion cuproso con formación de óxidos inferiores de molibdeno, los cuales producen un color azul.

Folin-Wu.- En este método se utiliza un filtrado de sangre total con ácido túngstico y ácido sulfúrico, que se calienta con una solución alcalina de cobre, existiendo la reducción de iones cúpricos a iones cuprosos. La reacción es muy inespecífica porque también mide sustancias reductoras que no son glucosa (glutation, ácido glucurónico, ergotioneína, ácido ascórbico, etcétera).

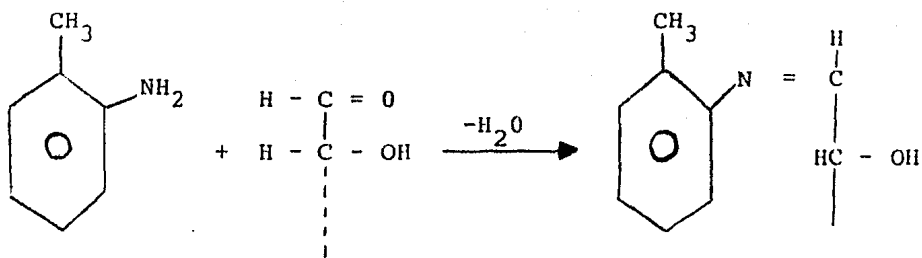
Somogy - Nelson.- Este método consiste en la precipitación de proteínas por adición de hidróxido bárico y sulfato de zinc. Las proteínas se separan como proteínatos de zinc, los compuestos de sulfhidrilo como sales de zinc, los iones de, zinc y bario remanentes, como hidróxido de zinc y sulfato de bario.



También se precipitan ácido úrico y algo de creatinina, que son absorbidos sobre sulfato de bario. Así es como el filtrado resultante está libre de sustancias reductoras no azúcares, este método determina los valores de glucosa "verdadera" cuando el filtrado es calentado con una solución alcalina de cobre.

O-toluidina.- Descrito por Hultman en 1959, se basa en la reacción que llevan a cabo varias aminas aromáticas con la glucosa en solución de ácido acético glacial caliente produciendo derivados coloridos. Entre las aminas propuestas para análisis figuran anilina, bencidina, 2-aminobifenilo y o-toluidina; esta última se condensa con el grupo aldehído de glucosa y forma una mezcla en equilibrio de una glucosilamina y la base de

Schiff correspondiente. El producto final tiene un color verde que se lee a 630 nm.



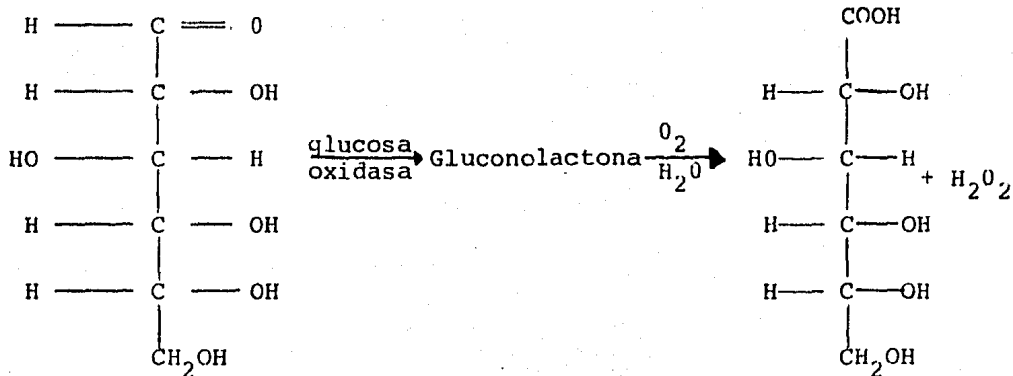
O - toluidina

Glucosa

Base de Schiff

Oxidasa de Glucosa.- Es Keston en 1956 quien introduce un sistema enzimático acoplado de glucosa oxidasa-peroxidasa.

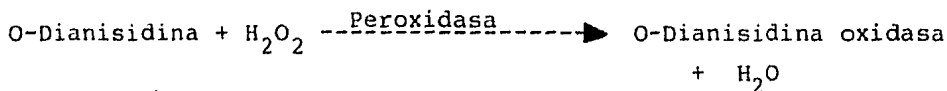
La oxidasa de glucosa es una enzima que cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico y peróxido de hidrógeno.



GLUCOSA

ACIDO GLUCONICO

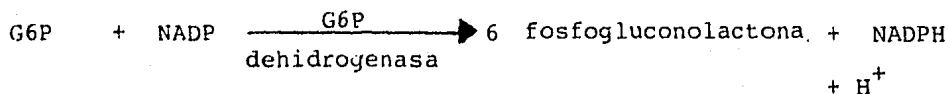
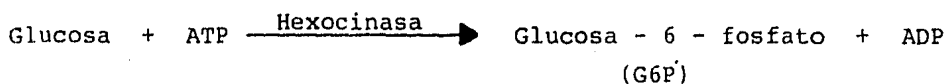
La introducción de la enzima peroxidasa y un aceptor de oxígeno cromogénico, como o - dianisidina, produce desarrollo, de color.



La glucosa en solución existe en un 36% en forma alfa y el resto en la beta, se requiere mutarrotación de la forma alfa a la beta, debido a que la oxidasa de glucosa tiene mayor especificidad para la Beta -D- glucosa.

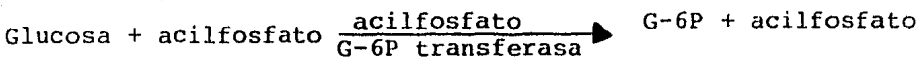
El segundo paso de la reacción es menos específico porque varias sustancias como ácido úrico, ácido ascórbico, bilirrubina y glutatona compiten con el cromógeno por el peróxido de hidrógeno inhibiendo la reacción.

Hexocinasa.- Este método proporciona el grado máximo de especificidad para determinar la cantidad verdadera de glucosa, fué introducido por Neeley en 1972 (35).



Para cada mol de reducción de glucosa, se reduce un mol de fosfato de nicotinamida adenindinucleótido (NADP) a NADPH, que se mide espectrofotométricamente.

El problema que puede presentar esta técnica se debe a las impurezas ocasionales de los preparados comerciales de hexocinasa. La sustitución de acilfosfato por el substrato y acilfosfato-glucosa-6-fosfotransferasa como enzima de la primera etapa, en lugar de la hexocinasa, ha sido recomendado por Berme-
yer y Moelering (1966).



Determinación de la glucosuria.

La glucosa en orina se determina por el uso de las tabletas de clinitest, que es una adaptación del método de Benedict; se basa en la reducción alcalina del Cu^{++} a Cu_2O , no es específica de la glucosa.

Hoy en día, se efectúa la utilización de tiras reactivas, comerciales (por ejemplo, Combistix, N- Multistix, etc.), esta prueba se basa en una doble reacción secuencial de enzimas, la glucosa oxidasa y peroxidasa, produciendo colores que van desde el verde al café.

Se debe de tomar en cuenta que muchos fármacos son reductores, dando reacciones falsas positivas, como el ácido ascórbico, ácido nalidíxico, salicilatos, penicilina, etc. En la mujer embarazada debe prestarse atención a la eliminación de fructosa, galactosa o de otros azúcares reductores.

4.2 Interpretación de los resultados.

Los 4 criterios más usados para la interpretación de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, son aquellos propuestos por Fajans y Conn, United States Public Health Service (Servicio de Salud Pública de Estados Unidos), British Diabetic Association, (Asociación Británica de Diabetes) y World Health Organization (Organización Mundial de la Salud).

El primero se basa en una sola prueba anormal sobre los niveles sanguíneos de glucosa, obtenidos a 1,1 ½ y 2 horas después de la ingestión de glucosa. Estos valores fueron elegidos ya que ellos caen en las dos desviaciones estándar arriba de los niveles promedio para un grupo de jóvenes sanos (20 a 39 años de edad), sin historia familiar de diabetes.

El criterio de United States Public Health Service, tiende a ser menos estricto que el de Fajans y Conn. Esta basado en un sistema de señalamiento, y deben de existir dos o más puntos para establecer un diagnóstico de diabetes mellitus, excluyendo el diagnóstico en la ausencia de ayuno o elevaciones de glucosa a las 3 horas (Ver tabla 4-1).

Los otros dos criterios presentan valores para la diabetes, cuando la glucosa en el plasma a la primera hora es más de 180 a 195 mg/dl, y a la segunda hora de más de 140 a 160 mg/dl.

Existen otros criterios como el de University Group Diabetes Mellitus, aquí se juzga al paciente como diabético si la suma de los valores obtenidos es igual o superior a 500 (36).

Tabla (4-1) Criterios para la prueba oral de tolerancia a la Glucosa

	Fajans y Conn*		USPHS ^o		Pun tos
	Sangre Total	Plasma/Suero	Sangre Total	Plasma/Suero	
Ayuno	-	-	110	125	1
1 hr	160	185	170	195	½
1 ½	140	160	-	-	-
2 hr	120	140	120	140	½
3 hr	-	-	110	125	1
Diabetes	Valores mayores		2 ó más puntos		

* Carga de glucosa 1.75 g/kg de peso corporal

^o Carga de glucosa 100 g

En las mujeres embarazadas se debe de tomar en cuenta que la intolerancia a la glucosa es una consecuencia de la resistencia de la insulina, probablemente relacionada al aumento de tamaño y función hormonal de la unidad fetoplacentaria. En base a esta respuesta fisiológica durante el embarazo normal, es de importancia utilizar diferentes estándares para evaluar los datos de la tolerancia a la glucosa en mujeres, embarazadas. El criterio de O' Sullivan es el más usado. Ver tabla (4-2)

Tabla (4-2) Criterio para la prueba de tolerancia oral a la glucosa durante el embarazo

	Concentración de glucosa (mg/dl)*			
	Ayuno	1 hora	2 horas	3 horas
Sangre total	90	165	145	125
Plasma o suero	105	190	165	145

* Por lo menos dos puntos deben de exceder estos niveles.

Cuando los valores obtenidos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa se encuentran entre los normales, pero inferiores a los compatibles con el diagnóstico de diabetes (zona de valores sospechosos "boderlaine"), se dice que la persona tiene Tolerancia a la Glucosa Disminuída (figura 4-1). Esto predispone a un mayor riesgo de padecer diabetes.

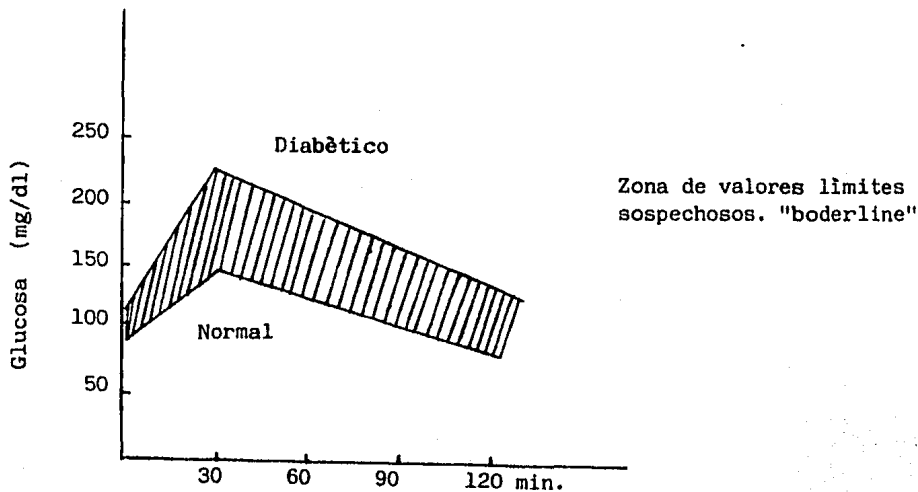


Fig. 4-1

En la figura 4-2 se observan diferentes respuestas a la carga oral de glucosa, estas respuestas están condicionadas a diversos padecimientos. Es importante conocer estas curvas para la buena interpretación de nuestros resultados.

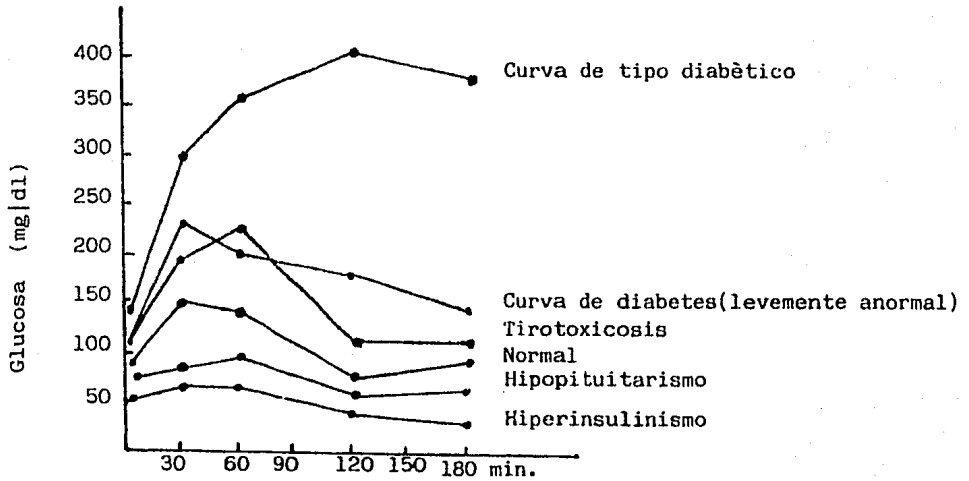


Fig. 4-2

Curva de tipo diabético.- Esta curva empieza con una cifra en ayuno de 150 mg/dl o más, con un alcance de la cifra máxima normalmente antes de una hora, existiendo un alargamiento notable de la onda hiperglucémica y ausencia de la fase hipoglucémica. También se presenta en insuficiencia

hepática grave pero sin la existencia de hiperglucemia en ayunas.

Curva alta.- Se alcanzan rápidamente cifras altas y el descenso es también rápido, seguido frecuentemente de una fase hipoglucémica exagerada. Se observa en hipertiroidismo, en tirotoxicosis, acromegalia o síndrome de Cushing y en personas gastrectomizadas.

Curva plana.- En este tipo de curva la fase hiperglucémica es mínima, se observa en hipopituitarismo, en la enfermedad de Addison, en el mixedema y en pacientes mayores de 60 años.

Curva invertida.- Inicialmente plana por ausencia de la fase hiperglucémica y luego negativa con descenso a cifras marcadamente hipoglucémicas. Se observa en hiperinsulinismo.

Glucemia postprandial a las 2 horas.

El nivel de la glucosa 2 horas después de una sobrecarga, de 100 g de carbohidratos en forma de desayuno, va a estimular la respuesta de las células beta y la sensibilidad hística a la insulina liberada.

Así como la muestra tomada a las 2 horas en una PTOG tiene la máxima importancia en la evaluación de la diabetes, también se puede abreviar la prueba a una sola determinación.

Para la buena realización de la prueba deben de seguirse los mismos lineamientos que se usan en la PTOG.

Después de guardar un ayuno durante la noche, el paciente recibe un desayuno de 100 g de carbohidratos o una solución de glucosa de 100 g, dos horas después se le extrae una muestra de sangre para analizar, los valores entre límites normales hace poco probable el diagnóstico de diabetes mellitus; los valores comprendidos entre 110 y 120 mg son sospechosos y los superiores a 120 mg/dl hacen más probable el diagnóstico de diabetes que debe ser confirmado con una prueba de sobrecarga oral de glucosa.

Esta prueba presenta algunas limitaciones como: 1) absorción lenta que puede retrasar el nivel máximo; 2) absorción rápida con hiperglucemia temprana, caída rápida de la glucemia (por liberación de insulina) y consecuentemente una segunda elevación debida a los efectos de la contrarregulación (adrenalina, glucagón, etc); y 3) los errores en el tiempo de toma de la muestra es otra de las limitaciones.

Esta prueba se utiliza como guía para la administración del requerimiento de insulina.

Desayunos que contienen 100 g de carbohidratos y pueden ser utilizados en la postprandial.

(A)

4 rebanadas de pan de molde
1 vaso de leche
6 cucharaditas de azúcar

(B)

½ frasco chico de mermelada de fresa
1 rebanada de pan con mantequilla
1 vaso de leche
1 huevo frito o tibio
50 g de fruta (melón o papaya)

Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (PTGIV).

Esta prueba se realiza en pacientes gastrectomizados, síndrome de mala absorción, vomitadores o para observar la efecti-

vidad de los hipoglucemiantes orales. La preparación del paciente es exactamente la misma que para la prueba por vía bucal.

La estimulación pancreática que se produce es pobre, pero mi de fundamentalmente la asimilación basal a nivel periférico, la prueba es rápida ya que sólo tarda una hora; para su realización se utilizan 25g de glucosa (50 ml de solución glucosada es t \acute{e} ril al 50%). La dosis recomendada es de 0.33g de glucosa por kg de peso del cuerpo. Esta solución se inyecta entre dos o cuatro minutos contando el tiempo desde el instante en que se inicia la inyección. Las muestras de sangre se obtienen en ayunas a los 10, 20, 30, 40 y 60 minutos.

La PTGIV es muy valiosa para el enjuiciamiento exacto de la tolerancia a la glucosa, sobre todo por su independencia con respecto a los factores de resorción.

Interpretación.

Para interpretar la prueba será necesario determinar los "excesos de glucosa" que se obtienen restando a cada uno de los sucesivos valores de glucemia postinyección, el valor de la glucemia en ayunas. Transcurrida una hora se recupera el valor inicial, el descenso de la glucemia nos indica el grado de asimilación de la glucosa inyectada, este valor denominado "coeficiente de asimilación" (K), expresa el por ciento de la caída de la glucemia que ocurre por minutos. En los sujetos normales, la desaparición de la glucosa casi siempre supera el 1.5% de la dosis administrada por minuto; valores inferiores al 1% son compatibles con diabetes mellitus y cifras entre 0.9% y 1% son dudosas.

Se realiza una gráfica en papel semilogarítmico, en las abscisas se colocan los tiempos de extracción de sangre en minutos y en las ordenadas los "excesos de glucosa determinados".

Sobre esta curva se eligen dos puntos equidistantes que, al ser unidos por una recta, incluyan en ella a la mayoría de los puntos, después se elige cualquier punto de la recta y se ve qué "exceso de glucosa" le corresponde. En la recta se ubica el valor del exceso de glucosa igual a la mitad del punto elegido y se determina el tiempo que tarda en producirse esta disminución, a este valor se le denomina $T_{\frac{1}{2}}$ y se aplica en la fórmula:

$$K = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}}} \times 100$$

Otra manera de realizar la prueba, es la administración intravenosa de una solución estéril de glucosa al 20% por espacio de 30 minutos en la cantidad de 0.5 g/kg de peso. Se hacen extracciones de sangre en ayunas y a intervalos de 30 minutos hasta 3 horas. Para la interpretación se traza una curva en donde la cantidad de glucosa no debe de exceder de 250 mg/dl; después de dos horas, los niveles de glucosa se aproximan a los niveles en ayunas. Si estos valores exceden, se consideran anormales.

Se han realizado algunos estudios sobre la capacidad secretora de la insulina, y en un grupo de individuos se encontró un incremento en la concentración de insulina en sangre periférica, indicando una asociación entre la magnitud de la respuesta temprana a la insulina (RTI) y la velocidad de desaparición de la glucosa después de una carga intravenosa de glucosa (37).

La aparición temprana de insulina en el suero, estimulada por la glucosa, debe medirse durante los primeros seis minutos después del inicio de la inyección de glucosa. Estos estudios se llevaron a cabo en pacientes con disminución de la tolerancia a la glucosa y en individuos con una historia familiar de

diabetes mellitus, que no tuvieron una PTGIV normal. Se encontró que la concentración de la RTI era significativamente más baja en estos grupos que en controles sanos (38,39).

Prueba de tolerancia a insulina.

La prueba es útil en la evaluación de la resistencia a la insulina o en ciertos trastornos endócrinos. Para realizar la prueba es conveniente que el paciente se someta a una dieta, por lo menos de 300 g de carbohidratos diarios durante tres días antes de la prueba. Se toma una muestra sanguínea al paciente en ayunas e inmediatamente se administra por vía intravenosa la insulina en proporción de 0.1 U por kg de peso corporal; se obtiene la curva de glucemia mediante extracciones de sangre cada 30 min. hasta dos horas. Normalmente la glucemia disminuye en un 50 a 60% de los niveles en ayunas y vuelve a los valores normales a los 90 a 120 minutos. Si no se presenta tal descenso de la insulina, puede haber una resistencia a la insulina. Esto se observa ocasionalmente en diabetes de tipo adulto, en acromegalia y en el síndrome de Cushing (hiperfunción corticoadrenal).

En el panhipopituitarismo, en la hipofunción de la hipófisis anterior (enfermedad de Simond) y en la insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison); puede observarse una caída más profunda y sostenida de la glucemia, siendo retardado el ascenso subsiguiente. Ha de ponerse mucha atención en los pacientes en quienes se sospechan estas enfermedades, porque pueden presentar reacción hipoglucémica.

Prueba intravenosa de tolbutamida.

Este compuesto (1-butyl 3-p-tolilsulfonilurea, Orinasa) estimula al páncreas para producir insulina. Para realizar la prueba se emplea una inyección endovenosa de tolbutamida en dosis de 1 g disuelto en 10 ml de agua destilada. Antes de la aplicación de ésta, se obtiene una muestra de sangre para control y después se hacen extracciones a los 20, 30, 60, 120 y 180 minutos (35). Ver fig. 4-3

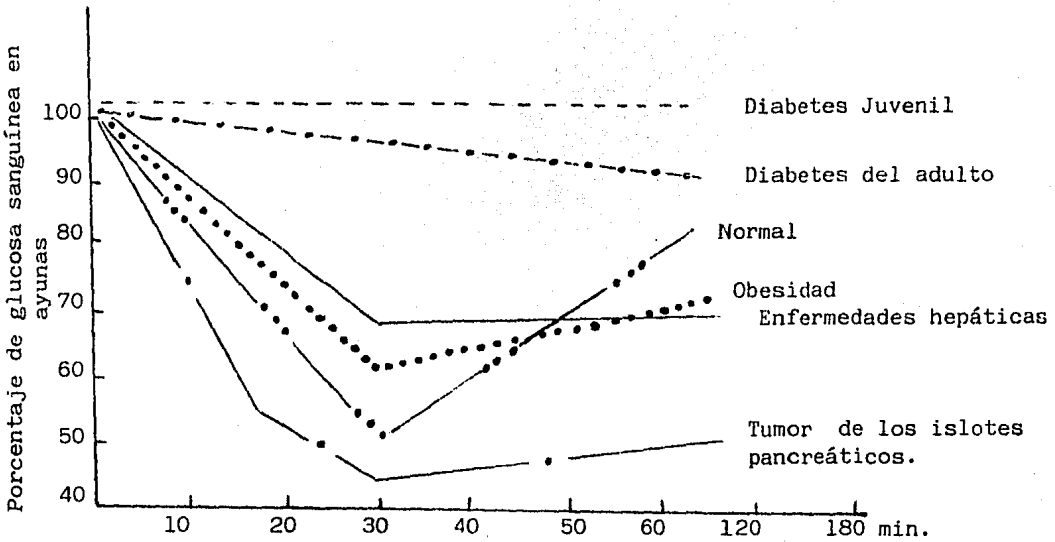


Fig. 4-3

La respuesta de la prueba es similar a la observada en la prueba de tolerancia a insulina, la glucosa disminuye hasta un 40 - 50% de la cifra inicial al lapso de 30 minutos y luego retorna al nivel normal. Los diabéticos insulino-dependientes no suelen tener respuesta, mientras que los diabéticos

adultos muestran una disminución retardada de la glucemia y aquellos pacientes que tienen un tumor secretor de insulina (insulinoma o hiperplasia de las células beta pancreáticas) muestran una gran caída de la glucemia, cuyos valores persisten por debajo de los 50 mg/dl a las 2 horas.

Se ha observado que tanto en personas con un peso normal como en personas obesas con intolerancia leve a la glucosa se obtienen resultados concordantes a la prueba de tolbutamida, excepto en pacientes que padecen pancreatitis crónica, en donde la respuesta tardía a la glucosa parece deberse a una reducción en el funcionamiento de la masa celular (40).

La prueba debe de practicarse con precauciones adecuadas para poder corregir a tiempo la reacción hipoglucémica, en caso necesario; además no se debe realizar en pacientes que padezcan insuficiencia coronaria, arteroscleróticos o con enfermedad ulcerosa.

Prueba de sobrecarga de glucosa sensibilizada con cortisona.

En esta prueba la cortisona promueve la gluconeogénesis que puede acentuar la intolerancia hidrocarbonada en los diabéticos latentes o leves. Después de haber realizado una prueba oral de tolerancia a la glucosa, se administran por vía parenteral 50 mg de cortisona (adultos) a las 8 horas con 30 minutos y otra a las 2 horas antes de practicar una segunda prueba de sobrecarga oral de glucosa. La prueba positiva muestra una glucemia de 140 mg/dl o superior en la muestra de dos horas.

Esta prueba sirve para descubrir pacientes con diabetes latente, especialmente en familiares de diabéticos conocidos. La cortisona se puede substituir con prednisolona como lo hicieron Shah y colaboradores (41) en un estudio realizado en 1978. Ellos

corroboraron que es más fácil detectar pacientes con diabetes latente por medio de esta prueba, que por medio de una prueba de tolerancia a la glucosa; ya que los resultados que se obtuvieron en esta última fueron de 14.5% en pacientes con familiares diabéticos y 0.5% en personas sin historia familiar de diabetes. En cambio con la prueba de prednisolona se obtuvo un 23.4% de positividad para pacientes con familiares diabéticos y 1% para personas sin familiares diabéticos.

Prueba de tolerancia a la adrenalina y glucagón.

Al igual que la prueba parenteral de glucagón esta prueba servirá para confirmar la sospecha de alguna enfermedad en donde existe almacenamiento de glucógeno (Tipo 1 de Van Gierke).

La administración de adrenalina o glucagón ocasiona una elevación ligera de la glucemia por la glucogenólisis en los sujetos normales; en los diabéticos este efecto es mayor y más sostenido.

En el caso de adrenalina se inyecta al paciente 1 ml de una solución 1:1000 de clorhidrato de adrenalina. La glucosa en sangre aumenta en 35 a 45 mg/dl en 40 a 60 minutos y vuelve al nivel de ayuno a las 2 horas. Las determinaciones se llevan a cabo a los 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la aplicación de la adrenalina.

En caso del glucagón la prueba se realiza inyectando en forma intravenosa 1 mg de glucagón cristalino y haciendo extracciones de sangre a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la aplicación de la ampolleta. Si la glucemia supera el nivel de base en 100% en algún momento de la prueba se considera que la glucogenólisis hepática es normal. Se vuelve a las cifras basales en una hora o una hora y media (42).

5.- FACTORES QUE ALTERAN LAS PRUEBAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

5.1. Dieta.

La dieta es muy importante en el seguimiento del tratamiento diabético, ya que mejora el estado metabólico y no ocasiona sobrecargas innecesarias sobre el dañado aparato insular, también mantiene un estado de nutrición normal dentro de un peso lo más cercano posible al ideal (4). Esto fué confirmado por Doar y col. quienes llevaron a cabo un estudio en pacientes diabéticos a los que se les sometió durante dos meses a una dieta adecuada para la reducción de peso corporal e ingesta de azúcar, los resultados obtenidos mostraron una disminución en la tolerancia a la glucosa al término de ese tiempo (43). Ver figura 5-1

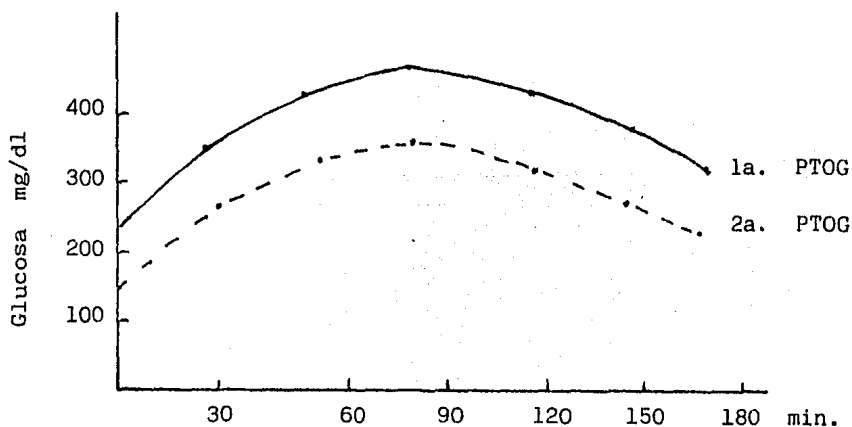


Fig. 5-1

Algunos investigadores sugieren cambios para la ingesta de carbohidratos en la dieta, al observar que la incorporación de fibra en la alimentación (cereales integrales, celulosas contenidas en vegetales y frutas) puede ayudar a disminuir la glucemia postprandial.

El doctor N.S. Frack de Toronto demostró que el consumo cró-

nico de fibra mejora la tolerancia a los hidratos de carbono; él sugirió que sucede gracias a un mecanismo que implica un transporte reducido de glucosa yeyunal y una mayor depuración de la glucosa periférica, lo cual lleva a niveles bajos de glucosa, tanto en sujetos normales como en diabéticos (44,45).

La fibra contenida en el salvado de trigo mejora la tolerancia a la glucosa, al elevar la producción de insulina. La pectina de las manzanas y la zanahoria, descienden la glucagonemia.

Aún así, no está bien claro que clase de fibra sería la más indicada para estos propósitos. Así pues se estudió si la pectina difiere de la fibra de cebada cítrica (Dumovital), sobre la respuesta postprandial de la glucosa sanguínea. Este estudio se llevó a cabo en pacientes diabéticos insulino-dependientes que se dividieron en tres grupos: El primer grupo control (dieta de 105 g de carbohidratos), el segundo igual que el anterior más 15 g de pectina y el último igual que el grupo control más 15 g de Dumovital. Se midió la glucosa sanguínea por un lapso de tres horas, la prueba mostró que la administración de pectina inhibió considerablemente, el aumento de glucosa sanguínea después del alimento, mientras que el Dumovital (mezcla de celulosa, hemicelulosa, lignina y pectina) no mostró ese efecto. Ver figura 5-2

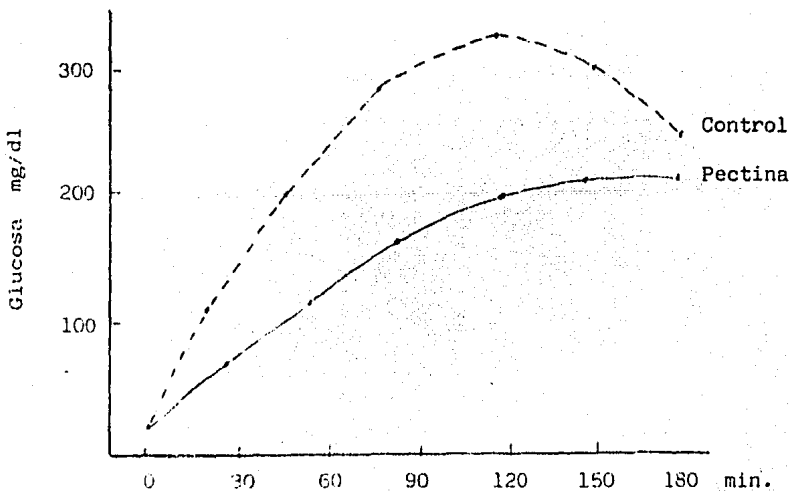


Fig. 5-2

Sin embargo, el tipo específico de fibra debe ser considerado cuando se prescriba fibra en la dieta de los diabéticos.

Otros estudios indican que la elevación postprandial en la concentración de glucosa en sangre puede ser influenciada por la absorción de carbohidratos, al trabajar con varias fibras dietéticas y almidones, se obtuvo gran diferencia en la velocidad de digestión y absorción. Los alimentos que liberan sus carbohidratos, más lentamente son las lentejas y soya de haba, que se ingieren con mas frecuencia en la India, Sur de Asia, China y pueden ser usados en los diabéticos para reducir la elevación de glucosa en sangre después de una comida, en comparación con las dietas del occidente que son a base de pan y pastas, que elevan los niveles de glucosa en sangre (46).

Existen todavía muchas controversias para el uso de la fibra, debido a comparaciones que se hacen con alimentos naturales y la fibra refinada (47), además de que muchos pacientes sufren trastornos gastrointestinales (incremento de flatus, fácil saciedad, incremento de frecuencia de acción del intestino, náuseas) al ingerir fibra y una de las cosas más importantes, a pacientes diabéticos insulino-dependientes, puede llevarlos a un estado crítico de hipoglucemia (48).

Por lo que hasta la fecha la dieta con fibra o fibra refinada tanto a corto como a largo plazo no ha sido bien establecida, parece razonable sugerir el consumo de la misma, siempre que esto sea práctico y aceptable para el paciente.

5.2. DROGAS Y AGENTES QUIMICOS.

Existen numerosos agentes farmacológicos como ya se ha mencionado, que son capaces de provocar o modificar estados diabéticos. Entre estos agentes los más importantes son los analgésicos, anti-conceptivos, antiinflamatorios, antipiréticos, diuréticos, hipoglucemiantes, productos hormonales y substancias psicoactivas.

Las alteraciones que producen en el metabolismo de los hidratos de carbono, son de intensidad variable, de tal forma que puede observarse hiperglucemia moderada con o sin glucosuria, así como hipoglucemias.

5.2.1. ACTHAEMYL.

Es una proteína de bajo peso molecular extraída de cabras jóvenes, fué estudiada en relación al azúcar en sangre y niveles de insulina en suero durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes diabéticos y no diabéticos. Se aplicó durante un período de 30 minutos en una concentración de 0.5 ml/kg de peso corporal y se comparó con una PTOG sin administración de acthaemyl. Los resultados obtenidos indican que acthaemyl causa una mejoría significativa en la tolerancia a la glucosa en sujetos diabéticos. En sujetos normales no se vió ninguna alteración durante la prueba.

La insulina y la glucosa en ayuno no se alteró en ninguno de los grupos (49).

5.2.2. ALCOHOL.

El exceso en la ingestión de alcohol, en sujetos diabéticos o normales sin consumo de alimentos, ocasiona un bloqueo en la gluconeogénesis hepática durante la oxidación del etanol. De esta manera la reserva hepática de glucógeno se halla disminuída y pueden aparecer crisis de hipoglucemia (4,7,50).

De la misma manera que el aceite y el agua no se mezclan, el alcohol y la diabetes tampoco lo hacen. El alcohol contiene cerca de 7 calorías por gramo y por sí mismo, es insuficiente para conservar el nivel de azúcar en la sangre. Las calorías son pesimas para los diabéticos quienes necesitan perder peso a fin de tener un control metabólico adecuado. Muchas bebidas alcohólicas contienen azúcar (la cerveza, vino dulce, bebidas mezcladas) y por

lo tanto desbalancearán el control dietético en la diabetes (51).

Cuando la ingestión de alcohol se asocia a períodos prolongados de ayuno, coincidiendo con la administración de compuestos ora les hipoglucemiantes e insulina, se pueden producir reacciones hipoglucémicas severas.

Los primeros estudios del etanol mostraron una disminución, en la utilización de glucosa tanto en animales como en el hombre (50).

Recientes investigaciones con respecto a los efectos del etanol en la tolerancia a la glucosa y a la secreción de insulina han sido realizados. Metz y col., vieron que en un grupo de voluntarios normales, la administración del etanol previamente a una carga de glucosa, disminuye la elevación de la glucosa en sangre e incrementa la respuesta temprana a la insulina (52).

Friedenberg y Metz obtuvieron resultados similares en un gru po de controles normales y un grupo de diabéticos no insulino-dependientes (53). Phillips encontró en pacientes con una fuerte historia familiar de diabetes mellitus, que el etanol causaba un deterioro en la tolerancia a la glucosa (un exagerado aumento de glucosa en sangre en respuesta a una carga de glucosa) asociado con un aumento en la secreción de insulina (54).

Cuando el etanol y la carga de glucosa fueron administrados simultáneamente a un grupo de voluntarios sanos, se observó un de terioro en la tolerancia a la glucosa en asociación con un incremento de la respuesta insulínica (55).

James y col. (56) también examinaron el efecto del etanol en la disposición de la glucosa y en la secreción de insulina en diabéticos leves y voluntarios no diabéticos, ambos grupos sin en fermedad del hígado o abuso de etanol.

Los sujetos normales fueron sometidos a un tratamiento con etanol antes y durante la aplicación de la PTOG. El etanol no mo

dificó la concentración de la glucosa basal, sin embargo, hubo una significativa depresión de la glucosa después de una PTOG; los niveles de glucosa obtenidos en el grupo sometidos al etanol fueron de 30 a 40 mg/dl más bajos que el grupo control (sin etanol) en el intervalo de 30-90 minutos. La máxima concentración de glucosa en cada grupo con y sin etanol ocurrió en el minuto cuarenta y cinco: esto es, 126 mg/dl para el grupo con etanol y 161 mg/dl para el grupo control. Ver figura (5-3)

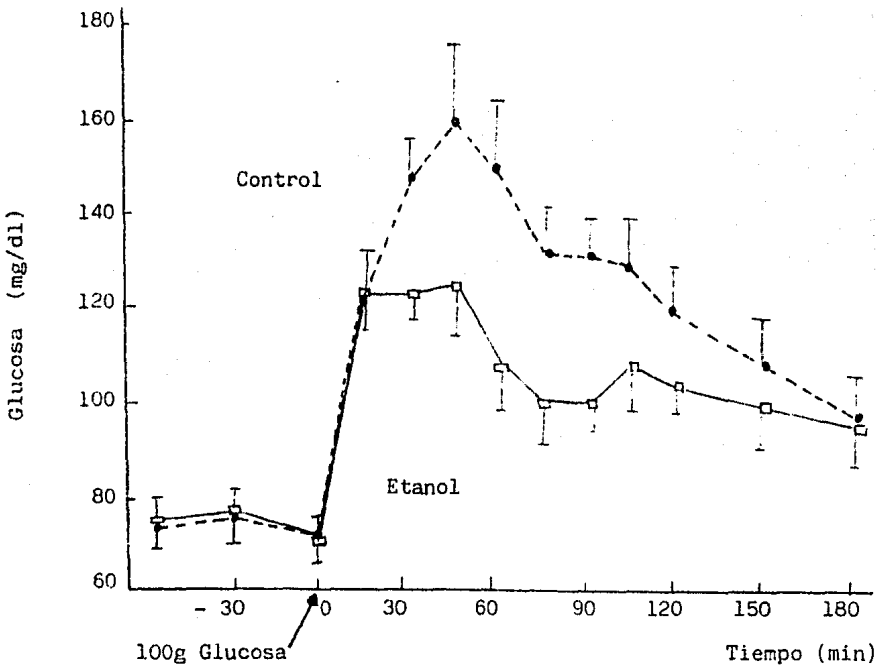


Fig. 5-3

El etanol no presentó ningún efecto en la concentración de la insulina basal en los pacientes normales tratados con etanol, pero sí aumento la respuesta temprana de la insulina después de una PTOG. En el grupo del etanol los niveles de insulina fueron significativamente más altos del 15-45 min como se muestra

en la figura (5-4), y luego disminuyen en el transcurso del tiempo (75-150 min).

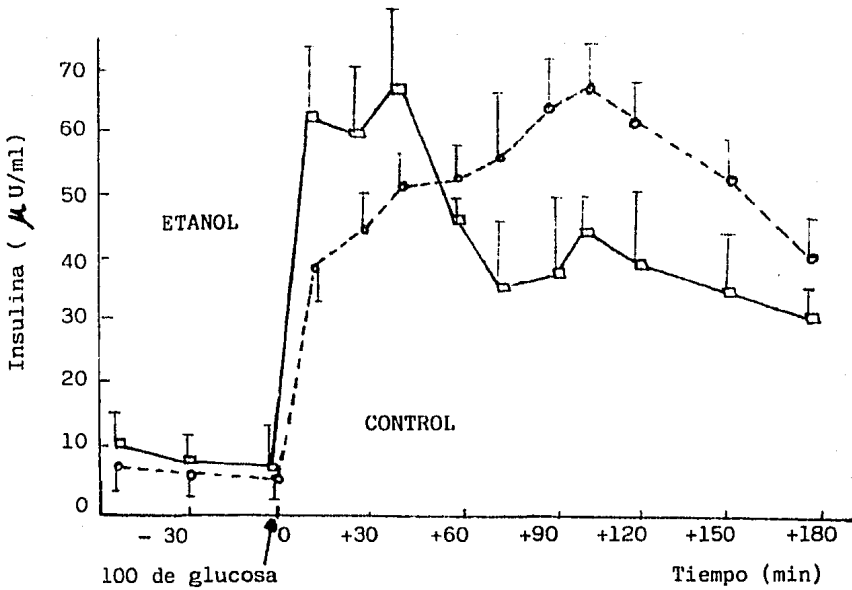


Fig. 5-4

En los diabéticos el etanol no afecto la concentración de la glucosa basal pero sí disminuyó la elevación de los valores del minuto 90 al minuto 180 después de una PTOG; los valores de glucosa obtenidos fueron de 40 a 80 mg/dl más bajos que el grupo control y se muestran en la figura (5-5).

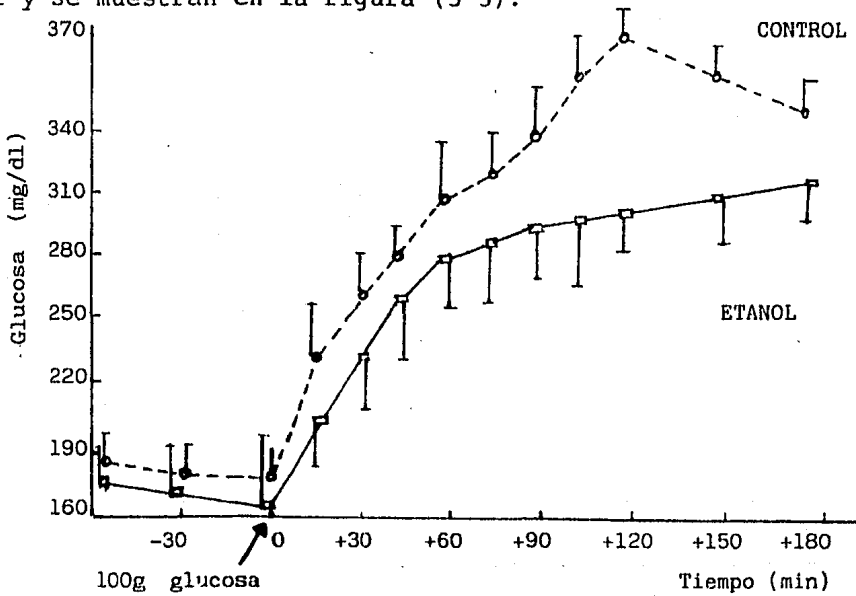


Fig. 5-5

La concentración de la insulina basal en los diabéticos no se vió afectada por el etanol. Como en los sujetos normales, también los niveles de insulina fueron significativamente más altos de los 15 a 30 min. después de la PTOG en los sujetos diabéticos sometidos al etanol (figura 5-6).

También Nikkilä y col. confirmaron las primeras observaciones que el etanol acelera la utilización de la glucosa intravenosa e incrementa la respuesta temprana de insulina después de una carga de glucosa (50).

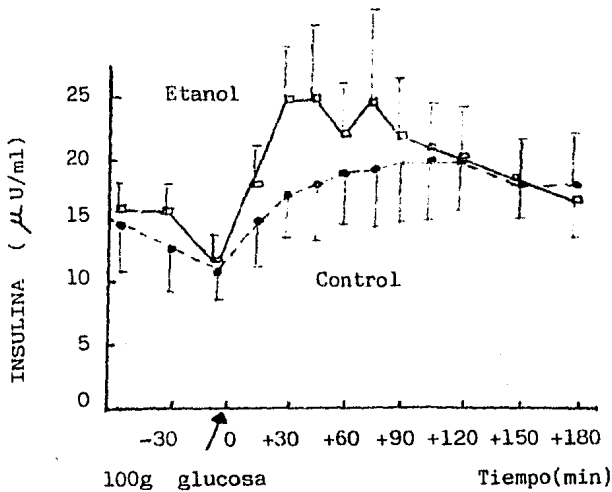


Fig. 5-6

Los mecanismos responsables de la acción del etanol en los niveles de glucosa e insulina no son bien conocidos. Algunos sugieren que la ingesta del etanol va a incrementar la respuesta de la insulina, otros dicen que la insulina se libera inmediatamente después de un estímulo de glucosa.

Existen otras hipótesis que sugieren que el abatimiento de la glucosa sanguínea podría estar relacionada al aumento de la respuesta de la insulina o bien a la disminución de la absorción gastrointestinal.

nal de la glucosa al elevarse el etanol. Apoyando más tarde esta hipótesis, es la observación que la administración oral o intravenosa del etanol disminuyen la movilidad gástrica. No hay evidencias de que el etanol ejerce un efecto directo en las células β del páncreas.

Está claramente establecido que la respuesta de insulina a la administración oral de la glucosa depende en parte a la liberación de factores gastrointestinales. La secretina y la gastrina son dos hormonas cuya secreción se incrementan por el etanol, ambas son capaces de estimular la secreción de insulina bajo ciertas condiciones (50,56).

5.2.3. ANTICONCEPTIVOS.

La administración de anticonceptivos bucales producen alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Muchas mujeres muestran disminución en la tolerancia a la glucosa; otras, aunque su tolerancia a la glucosa no se encuentra alterada, secretan cantidades elevadas de insulina después de la ingestión o inyección de la glucosa.

Este estado de intolerancia no parece ser provocado por la acción directa de los estrógenos-progestágenos sobre las células beta del páncreas, puesto que en observaciones preliminares han encontrado dos mecanismos que pueden ser los responsables:

a).- Un aumento de la gluconeogénesis hepática por un intermediario producido por la acción de los estrógenos sobre el cortisol, alterando la captación y liberación de glucosa por el hígado.

b).- Por otra parte, podría existir un aumento de los niveles de somatotrofina, cuyo efecto antiinsulínico es conocido.

En general, estos cambios han sido más marcados en pacientes con antecedentes familiares de diabetes.

Para saber como influyen los anticonceptivos en la tolerancia a la glucosa, se han realizado varios estudios.

Posner y col. realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa (PTGIV) en 116 mujeres, de las cuales 82 eran no diabéticas (NDS) y 34 con sospecha de diabetes antes de recibir anticonceptivos y se siguieron estudiando de 1 a 4 años. En veinte mujeres que usaron dispositivos intrauterinos no se efectuó ningún cambio en la tolerancia a la glucosa. En las no diabéticas se notó un significativo declive de la curva el cual persistió durante los años de estudio, en algunos de los casos se obtuvo una prueba anormal, indicando diabetes química en un 13% de las NDS; un declive inmediato similar aunque no significativo ocurrió en el grupo con sospecha de diabetes, en éste se observó que un 15% de las sospechosas presentaron al menos una prueba anormal.

La tolerancia a la glucosa disminuída persistió durante la terapia con anticonceptivos en las mujeres sospechosas de diabetes, pero no así en las no diabéticas, en éste estudio, la disminución de la tolerancia fué notada en el curso del tratamiento de 4 a 13 semanas.

Halling y col. informaron que en sujetos (NDS y sospechosos) después de recibir anticonceptivos por un intervalo de 4 años, los valores de la glucosa en la sangre eran anormales al efectuar una postprandial de 2h.

Basados en la gran preocupación con respecto a las sospechosas (pacientes con antecedentes familiares diabéticos, nacimiento de un niño muerto o pesando más de 4.5 kg y glucosuria encontrada solo durante el embarazo), se propuso realizar pruebas de tolerancia a la glucosa como indicadores de alteración diabética antes y durante el tratamiento con anticonceptivos (57).

Otros investigadores han sugerido que las mujeres que usan anticonceptivos pueden tomar un suplemento de piridoxina para impedir cambios de estrógenos provocados por el metabolismo del triptófano. Estos cambios incluyen la producción de cantidades incrementadas de un intermediario llamado ácido xanturénico, este compuesto ha sido demandado ya que produce diabetes debido a la formación de un complejo inactivo con insulina.

La posibilidad de que el ácido xanturénico sea responsable para inducir la intolerancia a la glucosa y la diabetes gestacional por medio de anticonceptivos orales, fué estudiada clínicamente y se vió que la administración de piridoxina después de una carga de triptófano reduce la excesiva excreción del ácido xanturénico y por consiguiente una mejora en la tolerancia a la glucosa.

Cornish y col. piensan que los efectos benéficos de la piridoxina son posiblemente debidos a la normalización de otros metabolitos del triptófano, ya que algunas mujeres padecen de intolerancia a la glucosa producida por estrógenos independiente de cualquier anomalía en la excreción del ácido xanturénico. Además, encontraron que la administración intraperitoneal de 120 mg/kg de ácido xanturénico fracasaron al no alterar los niveles de glucosa en la sangre de ratas Wistar o Machos Sprague. Se repitió el experimento usando una dieta especial rica en grasas, esta fué utilizada en los estudios originales sobre los efectos diabetogénicos del ácido xanturénico. Varias veces el ácido xanturénico se encontró inactivo (ver figura 5-7), no pudo ser posible demostrar cualquier efecto diabetogénico del ácido xanturénico debido a la contaminación con el 8-metileter del ácido xanturénico, el cual se ha interpretado como anti-diabetogénico (58).

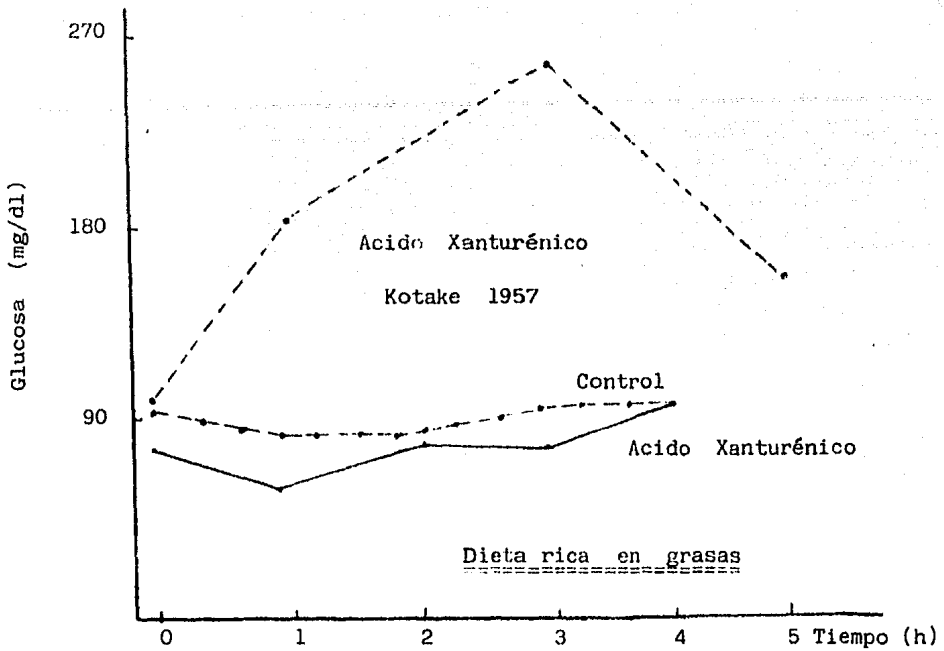


Fig. 5-7 Efecto del ácido xanturénico sobre la concentración de glucosa en sangre, por administración intraperitoneal en ratas Wistar.

Otros estudios se realizaron para probar los efectos de la piridoxina en la tolerancia a la glucosa ahora en 13 diabéticos maduros (tipo II). Siete, tenían deficiencia de vitamina B₆, todos los pacientes recibieron clorhidrato de piridoxina (40 mg diarios dos veces al día) por tres semanas. La administración de piridoxina no trajo ninguna alteración significativa ni en la tolerancia oral a la glucosa, ni en la respuesta insulínica a la glucosa en pacientes diabéticos.

La intolerancia a la glucosa como resultado de una deficiencia en la dieta de piridoxina ha sido observada tanto en animales experimentales como en el hombre. En cambio, la administración oral de piridoxina sí ha mostrado mejoras en la tolerancia anor-

mal a la glucosa, como ocurre en las usuarias de anticonceptivos orales y mujeres embarazadas, puede deberse al hecho de que la intolerancia a la glucosa esté relacionada con la deficiencia de vitamina B₆, en cambio, la diabetes mellitus puede anular algún efecto que esta vitamina tenga sobre la tolerancia a la glucosa.

Las bases bioquímicas de esta interacción no han sido completamente dilucidadas. Uno de los mecanismos que se sugieren en la acción de la piridoxina para mejorar la tolerancia a la glucosa es la inhibición de la gluconeogénesis por el ácido quinolínico, la producción del ácido quinolínico se reduce cuando hay deficiencia de piridoxina. Esta acción viene a ser insuficiente en el diabético, ya que existe un doble aumento de la gluconeogénesis hepática con hiperglucemia rápida.

La deficiencia del grupo de vitaminas B son muy comunes en la gran mayoría de los habitantes de la India en los grupos socioeconómicos bajos y medio (59).

5.2.4. ASPIRINA.

Los efectos hipoglucémicos con el uso de grandes dosis de salicilatos se conocen desde hace 100 años. Los salicilatos fueron sugeridos para el tratamiento de diabetes mellitus. Después con el advenimiento de la insulina, la toxicidad de los salicilatos y su falla para mejorar los síntomas severos de la diabetes, su valor en este aspecto se ha discutido.

Los mecanismos por los cuales los salicilatos bajan la glucosa en la sangre y en particular sus efectos sobre células del páncreas, permanecen controvertidos. Algunos investigadores encontraron que la aspirina no afecta la secreción de insulina en perros, ni en los islotes de Langerhans de las ratas, mientras que otros informan, que la inyección intraperitoneal del salicilato de sodio inhibe la secreción de insulina en ratas.

Otros estudios en animales demostraron que los salicilatos tienen un efecto hiperglucémico o hipoglucémico en perros y ratas normales, y un efecto hipoglucémico en ratas cuya diabetes se indu

jo por medio del alloxan.

Se han publicado diversos estudios en pacientes diabéticos (Tipo II) y normales en cuanto a los efectos de la aspirina sobre la concentración de glucosa, insulina y glucagón pancreático en el suero.

Los sujetos normales y diabéticos recibieron 10g de aspirina en dosis moderadas (1g tres veces al día durante tres días, más 1g en el suero en el cuarto día una hora antes de la prueba), y amortiguada con aluminio e hidróxido de magnesio.

El nivel de la glucosa en ayunas y la respuesta a la glucosa oral, se encontraron disminuídas en ambos grupos. Estos cambios estuvieron acompañados por un aumento en los niveles de la respuesta de insulina y del glucagón en el suero (figura 5-8). La glucosa inducida inhibe la secreción de glucagón en los sujetos normales pero en los diabéticos no la modifica (fig. 5-9).

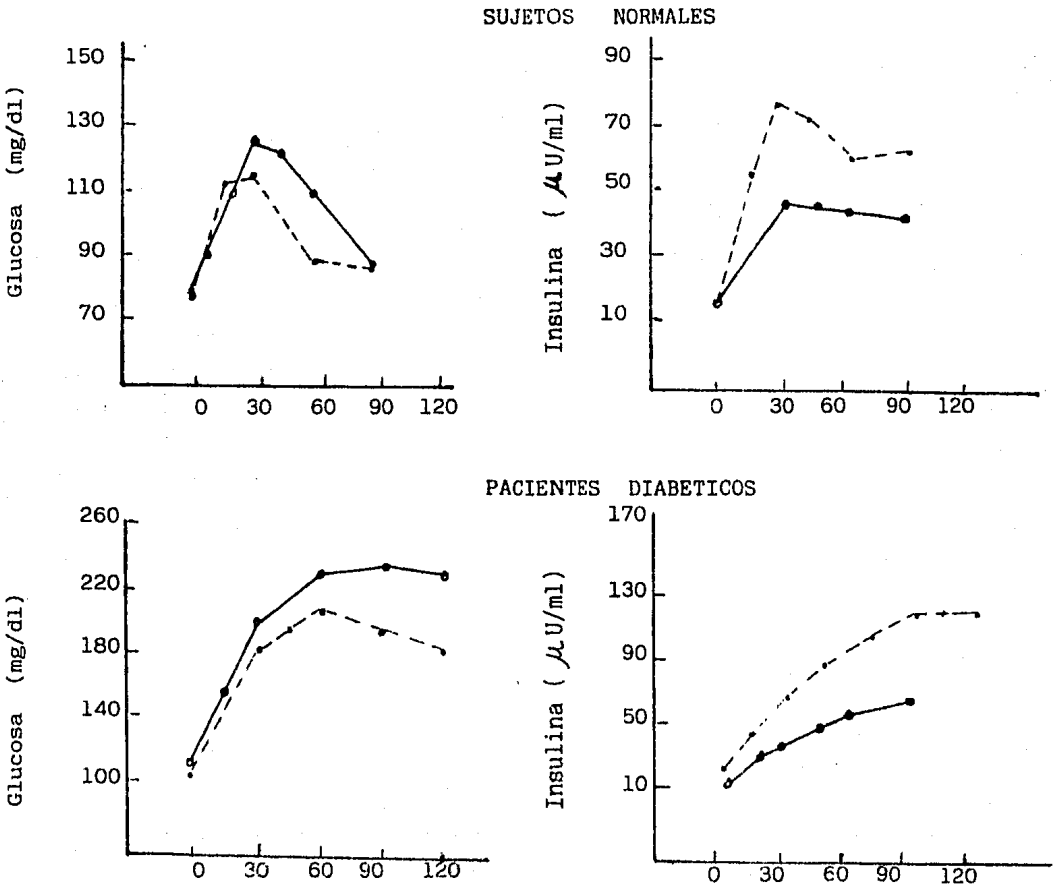
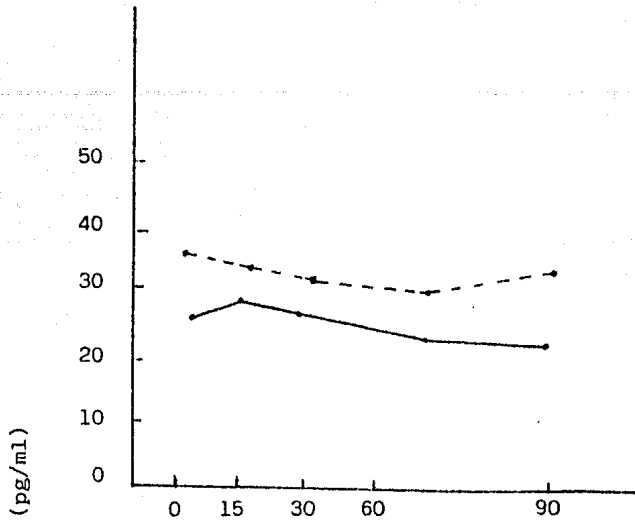


Fig. 5-8 Antes (●—●) y después (●— — ●) del tratamiento con aspirina.

SUJETOS NORMALES



PACIENTES DIABETICOS

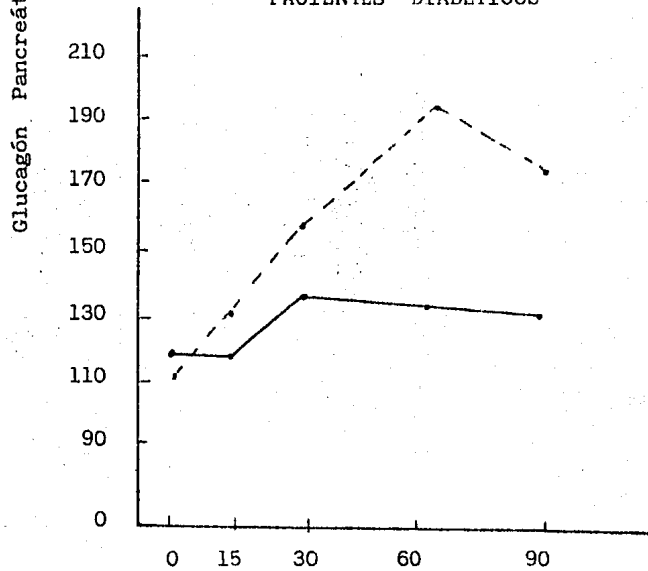
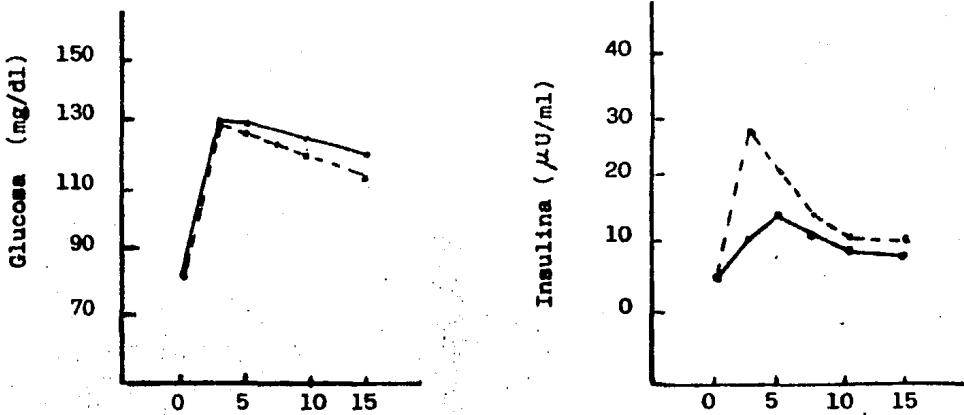


Fig. 5-9 Respuesta del glucagón en el suero, frente a una carga oral de glucosa en sujetos normales y diabéticos antes (●—●) y después (●—●) del tratamiento con aspirina.

La aspirina no alteró la curva de tolerancia a la glucosa intravenosa en los sujetos normales, en cambio aumentó la respuesta temprana de la insulina. En los pacientes diabéticos la aspirina no solamente causó la aparición máxima de la respuesta temprana de la insulina, sino que también disminuyó la respuesta a la glucosa con una carga intravenosa (figura 5-10).

SUJETOS NORMALES



PACIENTES DIABETICOS

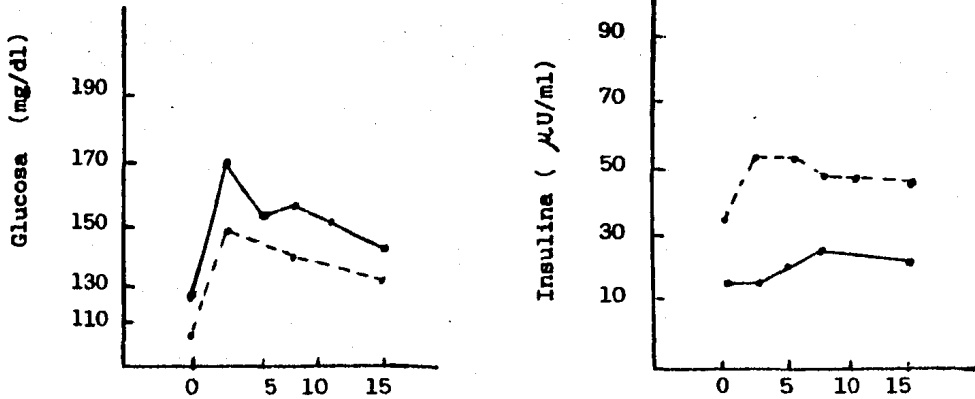


Fig. 5-10 Prueba de tolerancia a la glucosa I.V. en sujetos normales y diabéticos antes (●—●) y después (▲---▲) del tratamiento con aspirina.

En conclusión; las dosis moderadas de aspirina bajan el nivel de la glucosa en el ayuno, aumentan la tolerancia oral a la glucosa en sujetos normales y en pacientes con diabetes Tipo II, disminuyen la respuesta a la glucosa con una carga intravenosa, los niveles de insulina basal así como la respuesta temprana de insulina a la glucosa se incrementan.

Existen varias hipótesis sobre la acción de los salicilatos: a) Un cambio en la producción de glucosa hepática, b) una inhibición de la absorción de la glucosa intestinal, c) un aumento en la glucosa periférica y oxidación.

También se dice que el efecto de la aspirina en la secreción de insulina se debe a la propiedad que tiene de inhibir a la prostaglandina sintetasa (síntesis de prostaglandia), esta hipótesis es comparada con la demostración de que la enzima prostaglandina inhibe la respuesta aguda de la insulina a la glucosa en sujetos normales y en perros (60).

5.2.5. Beta Bloqueadores.

Son sustancias indicadas principalmente en estados hipertensivos.

El metoprolol es un bloqueador cardioselectivo de los receptores beta adrenérgicos; inhibe de modo selectivo y reversible la transmisión de los estímulos a los receptores cardiacos Beta 1, reduce la presión arterial alta en todos los grados y disminuye la glucemia, probablemente por bloqueo de la acción adrenérgica a nivel hepático (61).

El propranolol reduce la hipertensión arterial de nivel ligero y mediano, previene el efecto vasoconstrictor de la tolbutamida intravenosa al inhibir la liberación de insulina.

Se ha observado que los bloqueadores Beta adrenérgicos tienen efectos adversos tanto en pacientes insulino-dependientes como en

no insulino-dependientes. En los primeros al disminuir los fenómenos simpáticos de la hipoglucemia, tales como la liberación de catecolaminas y la taquicardia; enmascaran y desencadenan la hipoglucemia y el coma hipoglucémico. En los segundos a causa del bloqueo de la liberación de insulina y de la lipólisis, puede llevar a los pacientes a estados hiperosmolares y no cetónicos.

El bloqueo Beta reduce la secreción de insulina, no solamente por el efecto Beta adrenolítico sino también por la posible exacerbación de los efectos alfa adrenérgicos de tono simpático que tienden a frenar la secreción de insulina (4).

En pacientes con antecedentes diabéticos, se llevaron a cabo estudios con Beta bloqueadores durante un tratamiento de dos años con alprenolol, se observó que estos pacientes desarrollaron diabetes clínica (tolerancia a la glucosa deteriorada) (62).

El alprenolol es un Beta bloqueador no selectivo por lo que se procedió a comparar su acción con el metoprolol, que es un bloqueador selectivo (63).

A diez pacientes diabéticos se les sometió a un tratamiento con estos Beta bloqueadores durante tres semanas, los niveles de glucosa en ayuno fueron mas altos en los pacientes que se les trato con alprenolol. En dos pacientes cuya respuesta fué más pronunciada también se observó una reducción de la tolerancia, a la glucosa al cambiar el tratamiento de metoprolol a alprenolol. Ver figura 5-11.

Esto nos muestra que el tratamiento con un Beta bloqueador no selectivo puede en algunos pacientes causar un deterioro considerable en la tolerancia a la glucosa debido probablemente a una inhibición de la liberación de insulina.

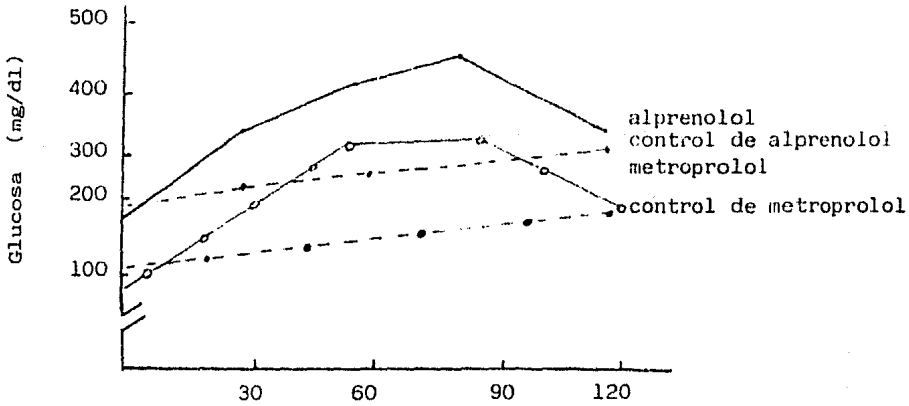


Fig. 5-11

En otro estudio Woods y cols. (64) observaron el efecto que producen los Beta bloqueadores selectivos (metoprolol y propranolol), al administrar éstos en diferentes dosis a pacientes diabéticos hipertensos, durante dos días dos veces al día terminando con una quinta dosis el día de realizar la PTOG, los resultados no mostraron efectos significativos ni en ayuno ni durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Estos resultados indican que la dosis terapéutica de metoprolol y propranolol posiblemente no disminuya la tolerancia a la glucosa en pacientes adultos diabéticos, sin embargo, la idiosincrasia del paciente puede ocasionar distintas respuestas.

5.2.6. Clorfibrato.

Esta indicado en hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemias primarias y asociadas con angina de pecho.

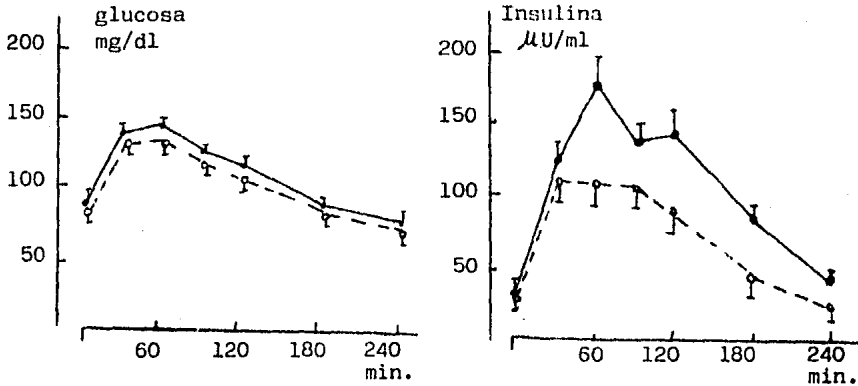
Se ha estudiado su efecto tanto en glucosa como en insulina (insulina inmuno reactiva) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se evaluó en dieciocho pacientes no diabéticos con hipertrigliceridemia, y veintiocho pacientes con diabetes química (14 con hipertrigliceridemia); el clorfibrato les fué administrado durante una semana. Se observó que durante el ayuno los valores de glucosa y de insulina decrecieron significativamente en ambos grupos (figura 5-12).

Sin embargo, la glucosa se vió más alterada en los diabéticos

durante todo el tiempo de la prueba.

Se sugirió que la mejora observada en el metabolismo de glucosa durante la administración a corto plazo de clorfibrato puede ser debido al incremento de la sensibilidad de la insulina (65).

No Diabéticos



Diabéticos

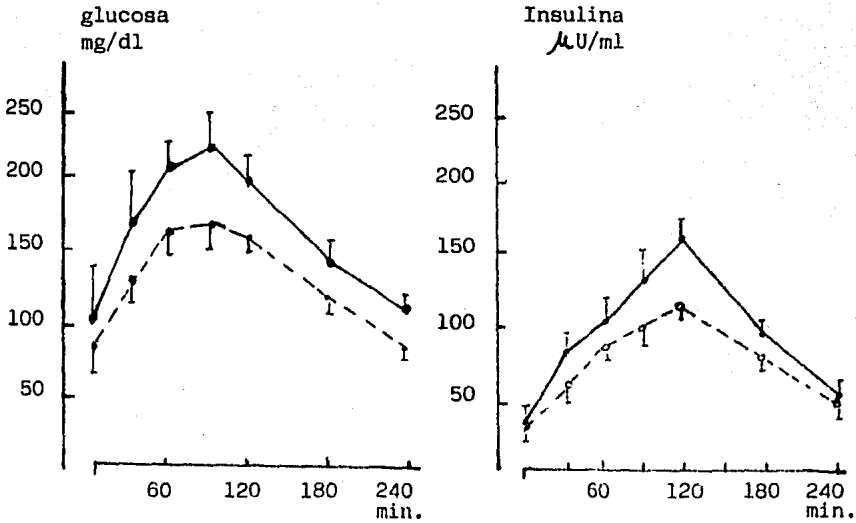


Fig. 5-12

— Sin administración de clorfibrato
- - - Con administración de clorfibrato

5.2.7 DISULFURO DE CARBONO (CS₂).

El Dr. Franco y col. (66) informaron una disminución en la tolerancia a la glucosa en trabajadores que estuvieron expuestos al CS₂. El estudio consistió en una prueba de tolerancia oral a la glucosa reforzada con prednisolona en trabajadores expuestos y no expuestos al CS₂.

Los valores de la glucosa en sangre fueron significativamente, más altos en los trabajadores expuestos al disulfuro en comparación con los sujetos no expuestos (ver tabla 5-1).

		Glucosa-en sangre (mg/dl)					
		Ayuno	Después de la carga de glucosa (min)				
			30	60	90	120	180
Edad							
No-expuestos	44.4	94	130	158	138	115	91
Expuestos	44.3	106	162	184	168	139	107

TABLA 5-1 PTOG en trabajadores expuestos y no expuestos al CS₂.

En 1979, Kujalová y col. efectuaron un estudio similar en donde 34 trabajadores expuestos al disulfuro de carbono por más de diez años, a concentraciones de 20-30 p.p.m. revelaron desordenes en la PTOG reforzada con un corticoide (Triamcinolona) figura (5-13).

Se estudió el mecanismo de la alteración de la PTOG después de encontrar una alta excreción de ácido xanturénico en hombres y animales de laboratorio expuestos al CS₂, en los que se investigó el desarrollo de polineuropatía.

La relación entre la severidad de la polineuropatía y el nivel de excreción del ácido xanturénico es debida a un desorden

en la degradación del triptófano. Esto es atribuible al cambio en el metabolismo debido a la acción de la piridoxina después de la exposición con CS₂ (67).

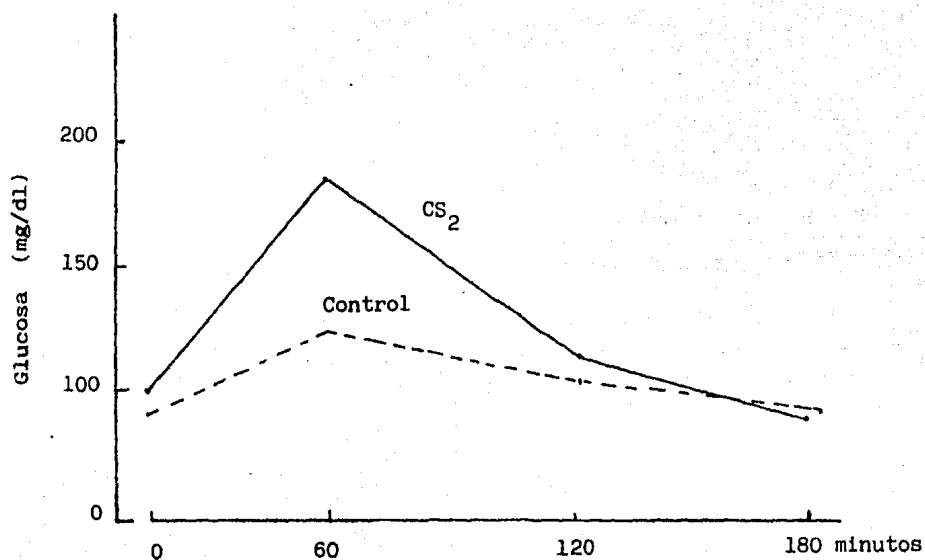


Figura 5-13 Resultado de la PTG.- Triamcinolona

5.2.8. DIURETICOS.

Los diuréticos pueden provocar o empeorar estados diabéticos. Se observa principalmente con el uso de tiazídicos y, en menor proporción, con otros saluréticos como la clortalidona, furosemida, ácido etacrínico, etc.

La hipokalemia producida por los diuréticos impide una correcta liberación de insulina almacenada en las células pancreáticas. Por acción extrapancreática comprometen la estimulación adrenérgica de la gluconeogénesis y la utilización periférica de la glucosa. Aumentan la glucogenólisis y disminuyen la gluconeogénesis (4,15, 33).

Otro diurético importante es el diazóxido, es un derivado de las benzotiadiazinas; éste reduce la secreción pancreática de insulina y por tanto tiene acción hiperglucemiante. El diazóxido es un poderoso agente diabetogénico en el hombre (4,68).

La tolerancia a la glucosa fué investigada por Lewis y col. (1976) en 51 pacientes hipertensos antes y después de 1 y 6 años de tratamiento con diuréticos orales. La PTOG fué normal después de 1 año, pero hubo un deterioro significativo después de 6 años de terapia, sin embargo, solo el 22% de los pacientes que recibieron un tratamiento continuó con diuréticos tuvieron una PTG anormal (tipo diabética). Ellos llegaron a la conclusión que un tratamiento oral prolongado con diuréticos de tiazida puede originar una acción diabetogénica (68). Ver Figura 5-14

Esto causó gran polémica entre algunos investigadores y hubo quienes indicaron que el tema debía ser más estudiado (69).

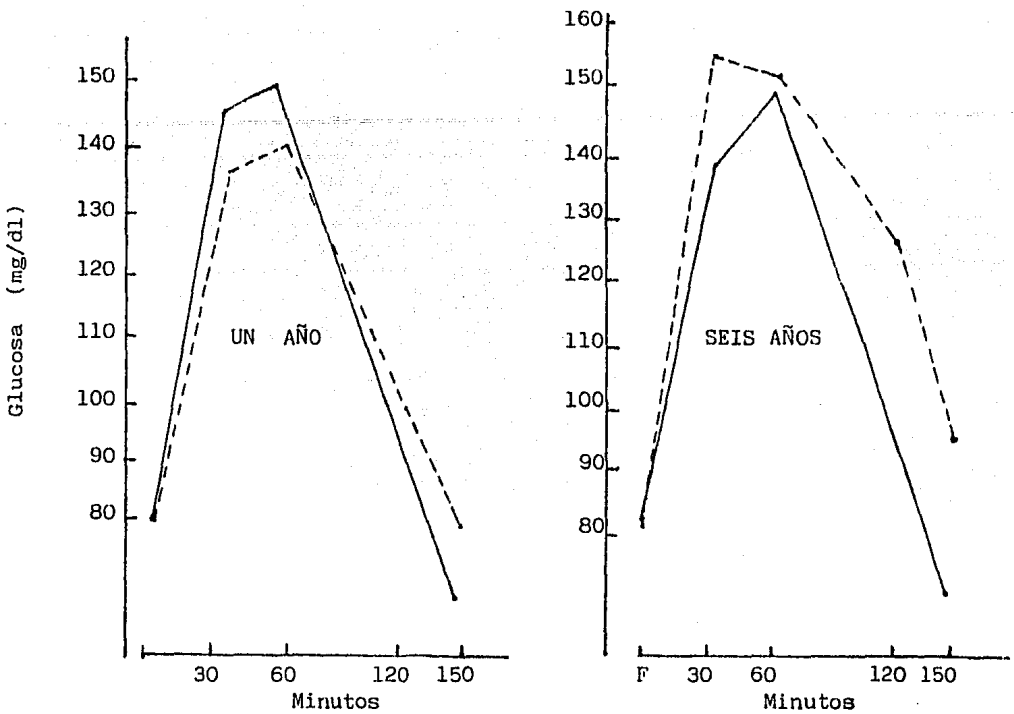


Fig. 5-14 Curva de tolerancia a la glucosa antes del tratamiento con diuréticos (línea continúa) y 6 años después del tratamiento (línea interrumpida).

Anteriormente Wolff y col., en 1963 realizaron estudios en que el 33.3% de los pacientes que recibieron diuréticos de benzotiazina desarrollaron pruebas de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. Se tomó en cuenta la historia familiar de los 45 pacientes estudiados: a 11 se les encontró una PTG de tipo diabético; de éstos, cinco tenían historia familiar de diabetes mellitus y de los 6 pacientes restantes cuatro eran obesos con peso promedio de 175 kg. Aún así, solo 2 de los 45 o sea el 8.9% de la población estudiada desarrollaron diabetes sin una predisposición reconocida.

Muchos pacientes tuvieron fallas cardiacas en algún momento

de la prueba y requirieron múltiples drogas, además de su terapia diurética.

En base a las investigaciones anteriores Marks y col. realizaron estudios similares llegando a la conclusión que los pacientes que toman diuréticos de tiazida corren el riesgo de desarrollar diabetes, si ellos tienen antecedentes familiares de diabetes, sí son extremadamente obesos o presentan fallas cardíacas (70).

Por lo tanto, se recomienda que a estos sujetos antes de recetarles diuréticos se les realice una PTG y después a intervalos anuales por si aparece hiperglucemia y entonces estos puedan ser tratados.

5.2.9. HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

Los hipoglucemiantes orales son drogas que ya cumplieron prácticamente 40 años desde el comienzo de su utilización y aún se sigue discutiendo su valor en el tratamiento de la diabetes mellitus. Por supuesto que no reemplazan la actividad o las propiedades de la insulina.

Una meta en la detección del temprano estado de diabetes mellitus, es la espera que la pronta intervención terapéutica pueda retardar las manifestaciones clínicas de los estados tardíos de la enfermedad. Se ha informado, que el uso de agentes orales hipoglucemiantes disminuyen la enfermedad y mejoran la tolerancia a los carbohidratos; algunos grupos indicaron que el mejoramiento de la tolerancia a los carbohidratos esta asociado con un aumento en la secreción de insulina, mientras que otros opinaron lo contrario (71).

Los hipoglucemiantes comprenden dos grupos básicos que son:

- a) Sulfonilureas
- b) Biguanidas

SULFONILUREAS

Existe un sin número de ellas pero cotidianamente siguen apareciendo nuevas.

Para que las sulfonilureas tengan actividad es necesaria la presencia de páncreas funcionando, circunstancia que de hecho, excluye su utilización (en la diabetes insulino-dependiente tipo 1) especialmente de comienzo infantil o juvenil en que las lesiones de dicho órgano son muy severas y no tienen capacidad de secreción.

En los últimos años se ha definido la posibilidad de acción extrapancreática de estas sustancias; cabría suponer, sin embargo, que es inferior su porcentaje de actividad a la realizada sobre el páncreas directamente.

Mecanismos de acción de las sulfonilureas (4,7).

Acción pancreática

a) Al comienzo de su utilización favorecen la liberación de insulina almacenada.

Sensibilizan a la célula β para producir secreción de insulina y aumentan en forma directa la secreción de insulina mediada por la glucosa. Ver figura 5-15

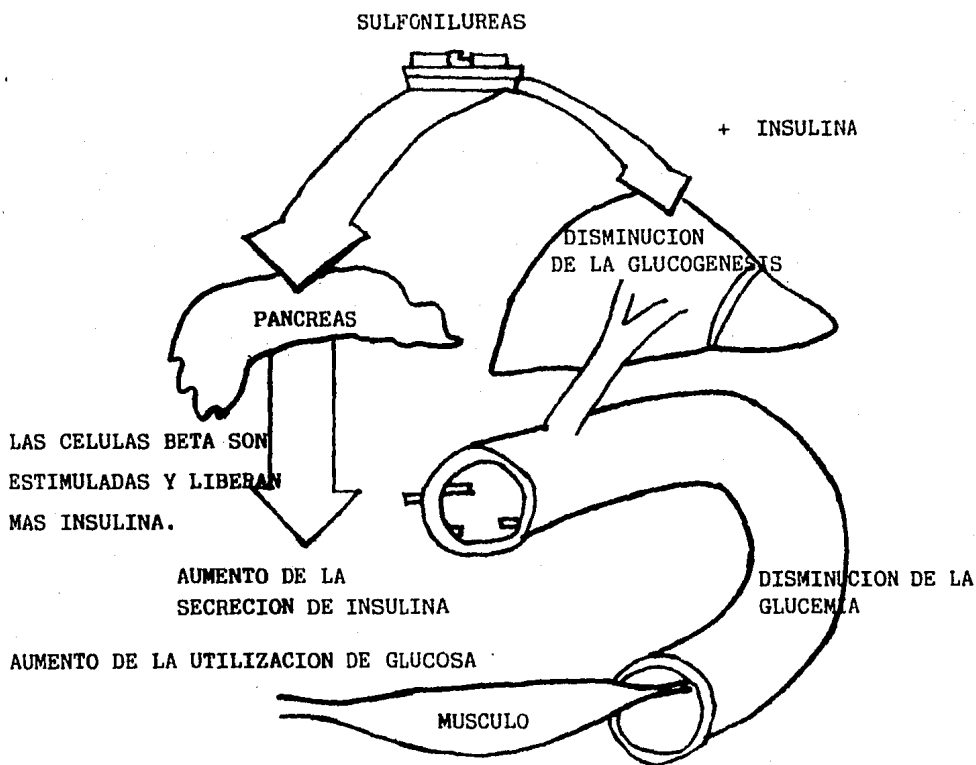


Fig. 5-15 Posibles mecanismos de acción de los derivados de las sulfonilureas.

Acción extrapancreática.

a) Las sulfonilureas facilitan la actividad insulínica actuando en forma directa sobre los receptores hepáticos, musculares y del tejido graso.

b) Aumentan el número de receptores para la insulina, aunque algunos autores sugieren que no favorecerían el aumento de la cantidad de receptores, sino la afinidad de la insulina por ellos.

En el grupo de las sulfonilureas tenemos: Tolbutamida, Clorpropamida, Acetohexamida, Glibenclamida, Glicazida, Glibornurida etc.

GLIBENCLAMIDA (EUGLUCON).

Logra un control metabólico equilibrado, gracias a sus efectos pancreáticos y extrapancreáticos: moviliza la secreción tardía de la insulina de las células beta del páncreas y tiene acción sinérgica con la glucosa.

Lo más nuevo, es el efecto extrapancreático del euglucón. En el duodeno EUGLUCON favorece el incremento del factor gastrointestinal ADLI (actividad duodenal liberadora de insulina). En el intestino se produce una enzima con acción sensibilizante sobre el páncreas, de modo que éste, previamente sensibilizado tiene una reacción más favorable sobre la glucosa.

El factor ADLI sensibiliza el páncreas para una acción insulínica directa de EUGLUCON favoreciendo la secreción de insulina (72). Figura 5-16

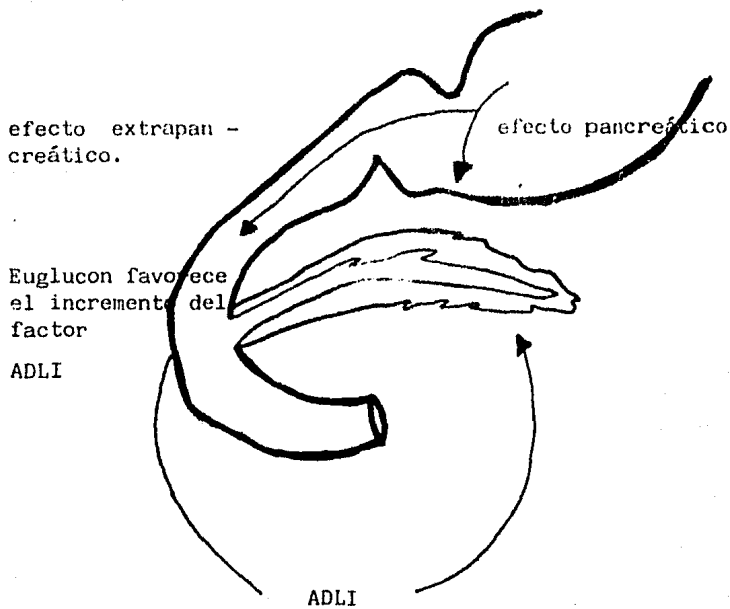


Fig. 5-16 Efectos extrapancreáticos y pancreáticos del euglucon.

GLICAZIDA (DIAMICRON)

Es un compuesto diferente de los primeros antidiabéticos sulfamídicos, la glicazida resulta del injerto en un grupo sulfonílurea de un heterociclo nitrogenado con enlace endocíclico. La experimentación clínica en diabéticos muestra que se trata de un medicamento hipoglucemiante eficaz, muy bien tolerado y cuya acción se mantiene, e incluso, mejora con la duración del tratamiento.

En un estudio con 28 casos de diabetes no-insulinodependientes, además de la glucemia en ayunas y de la glucosuria se eligió estudiar más particularmente la evolución de la glucemia posprandial que proporciona una imagen más fiel de la reactividad pancreática bajo la influencia del tratamiento. La glucemia posprandial antes del tratamiento fué de 188 mg/dl y des-

pués con Diamicrón permaneció por debajo de 133 mg/dl.

Lo esencial de la acción hipoglucemiante se obtiene al cabo de 15 días de tratamiento. La mejoría puede proseguir después de los 60 días y la curva se aproxima a una curva normal (73). Figura 5-17

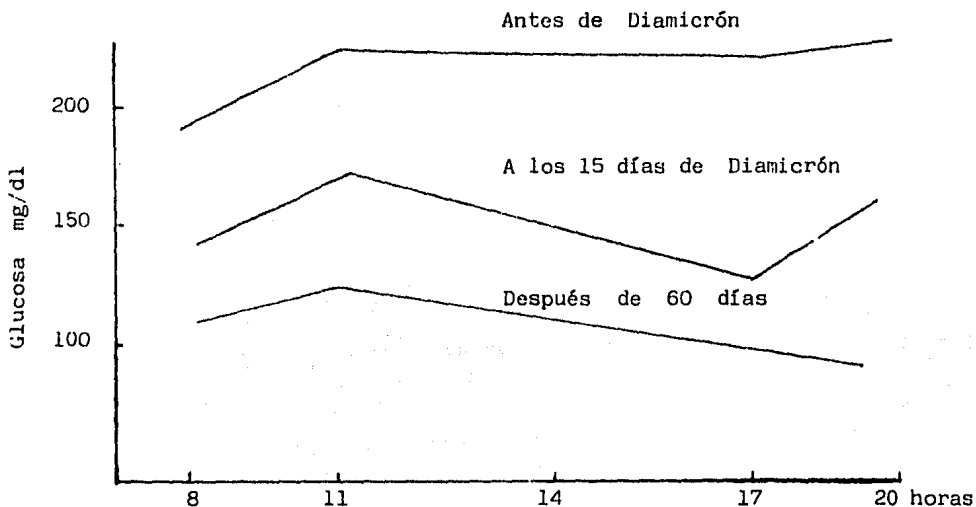


Fig. 5-17 Ciclos glucémicos antes y después con Diamicrón.

GLIBORNURIDA

Es un efectivo agente oral hipoglucémico, en 26 pacientes diabéticos no dependientes de insulina: 20 no tratados (grupo A) y 6 previamente tratados con clorpropamida o tolbutamida, (grupo B); después de un ayuno de toda la noche se efectuó primeramente una PTOG, se les administró una carga de 100g de glucosa y se tomaron muestras de sangre durante 3h.

A los pacientes de ambos grupos se les administró glibornurida en una dosis de 12.5-50 mg diariamente. A los del grupo B se les suspendieron las drogas administradas anteriormente. Después de 12 semanas de tratamiento se realizó otra PTOG bajo condiciones idénticas a la prueba antes del tratamiento.

Comparando las PTOG al principio y al final del estudio en el grupo A; hubo una significativa reducción de la glucosa en el ayuno de 211-126 mg/dl y en las horas subsiguientes. La respuesta de la insulina a una carga de glucosa fué significativamente más grande después de 12 semanas de tratamiento con glibornurida (Figura 5-18). En el grupo B el cambio de sulfonilurea a glibornurida fue seguida por una reducción de la glucosa en la sangre durante 2 a 3 h, pero no hubo ningún cambio satisfactorio en este grupo.

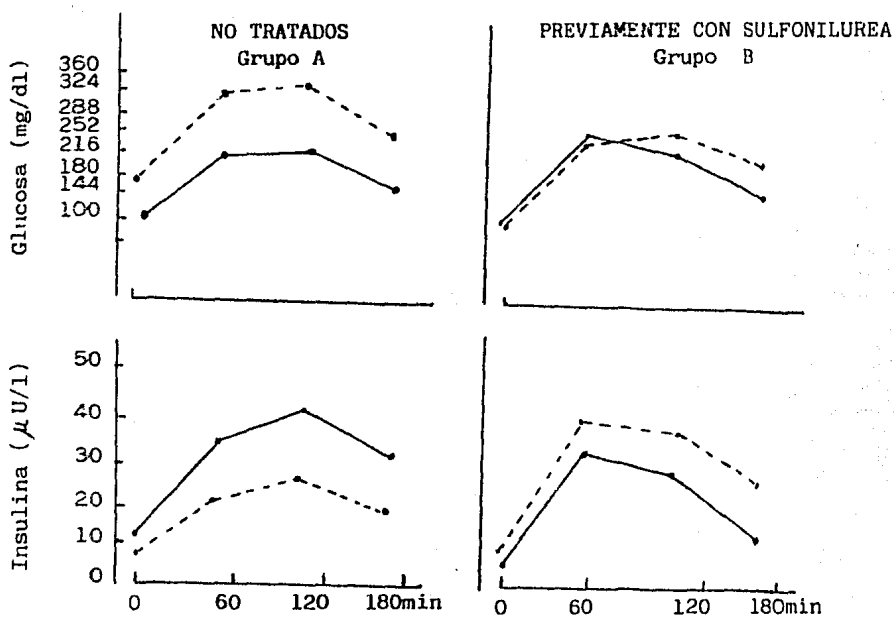


Fig. 5-18 Antes (•---•) y después de 12 semanas con Glibornurida (•—•).

La glucosa postprandial en el grupo A fué reduciéndose durante la segunda y séptima semana respectivamente (Fig. 5-19), sin embargo, en el grupo B solo se observó una pequeña reducción en la segunda semana.

La glucosa postprandial es probablemente la mejor usada en el control de los pacientes diabéticos con sulfonilureas. La PTOG confirma que la glibornurida actúa como otras sulfonilureas aumentando la respuesta de insulina frente a una carga de glucosa (74).

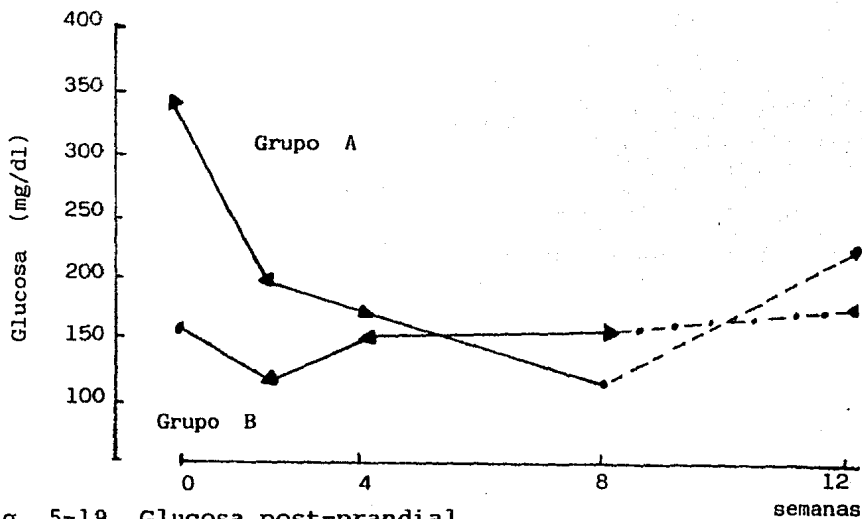


Fig. 5-19 Glucosa post-prandial.

En una investigación realizada por Tan y col. (71), vieron los efectos que se presentan al usar dosis fijas de agentes hipoglucémicos y dieta en: la tolerancia a la glucosa y secreción dinámica de insulina en 365 diabéticos por un período de 4 años.

Cada uno de ellos no presentaron los síntomas clásicos de la diabetes y los niveles de glucosa en el ayuno se encontraron normales, pero tuvieron dos PTOG anormales antes de entrar en estudio.

Para su estudio se dividieron en 5 grupos a los que se les administró diferentes drogas: Clorpropamida (100 mg diariamente), Tolbutamida (500 mg dos veces al día), fenformina (50 mg diarios) y acetohexamida (250 mg diarios); y un grupo control que solo ingerio dieta (placebo).

Cada sujeto se sometió a una PTOG (100g dextrosa) al inicio del estudio y anualmente durante los siguientes años. No ingerieron medicamentos en el día de la prueba y fué realizada después de un ayuno de toda la noche. Se tomaron muestras de sangre antes y a los 30, 60, 120 y 180 minutos después de la ingesta de glucosa.

El criterio que se utilizó para evaluar una PTOG anormal es aquel usado por la Joslin Clinic, se consideró anormal si algunos de los valores de la glucosa en sangre en un momento dado excedían de los siguientes intervalos: ayuno = 100 mg/dl., 30 minutos = 160 mg/dl; 60 minutos = 160 mg/dl; 120 minutos = 120 mg/dl; y 180 minutos = 110 mg/dl.

Los resultados obtenidos indicaron que el número de individuos con tolerancia anormal a la glucosa y secreción dinámica de insulina durante la prueba inicial, no mostraron diferencias entre el grupo control y cada uno de los grupos tratados, con drogas (Figura 5-20).

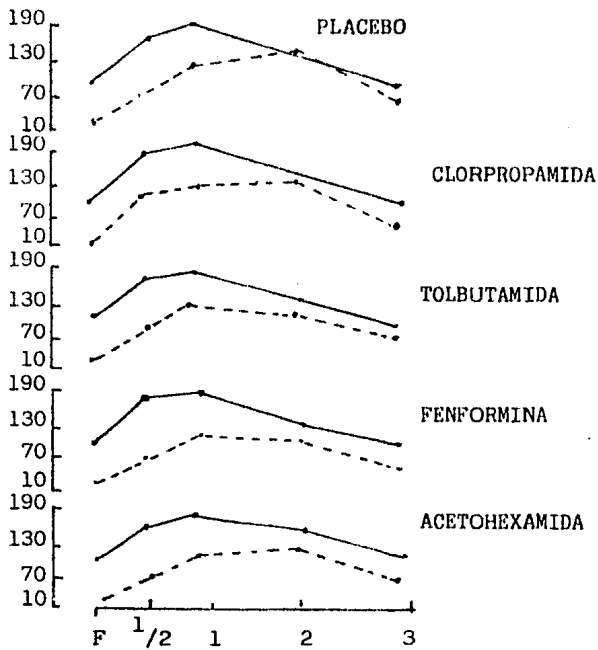


Fig. 5-20 PTOG. Glucosa mg/dl (●—●)
 Insulina μU/ml (●- - -●)

Al efectuar una comparación entre la prueba inicial y cada una de las pruebas subsecuentes dentro de cada grupo se encontró que el número de sujetos con tolerancia normal a la glucosa y el incremento en la secreción de insulina fué significativamente más grande en el grupo con clorpropamida después de 1 año de tratamiento.

La mejora en la tolerancia a la glucosa durante la terapia con clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y glibenclamida han sido informadas previamente por otros investigadores, y éste estudio corroboró que el mejoramiento en la tolerancia a la glucosa en los diabéticos se vió en el grupo con clorpropamida.

BIGUANIDAS

Comprenden el otro grupo de drogas que se emplean en la terapéutica por vía bucal de la diabetes.

Su estructura química y sus propiedades van hacer diferentes a las de sulfonilureas. Se absorben en el tracto gastrointestinal destruyéndose en tres horas, usando cápsulas de destrucción lenta prolongan su acción durante 6 a 14 horas.

MECANISMOS DE ACCION DE LA BIGUANIDAS.

Existen diversas modalidades sobre la acción de la biguanidas aunque todavía no son muy claras: actúan bloqueando la fosforilación oxidativa aumentando la glucólisis anaeróbica y la captación de la glucosa por los tejidos; otro mecanismo es la disminución de la velocidad de absorción de la glucosa en el intestino. Las biguanidas no necesitan del páncreas para su empleo (4,75).

Las personas obesas constantemente presentan hiperinsulinismo y los niveles de las hormonas de crecimiento se encuentran reducidos. Este ha sido un problema terapéutico en la obesidad infantil o adulta, la posibilidad de utilizar un medicamento que reduzca la actividad beta celular en estos pacientes fué estudiada, y es, la dimetilbiguanida el medicamento de elección.

En 18 niños obesos sin antecedentes diabéticos, se les practicó una PTOG antes de ser sometidos a un tratamiento con dimetilbiguanida; la curva se encontró disminuída y los niveles de insulina estaban aumentados. Posteriormente fueron sometidos durante una semana con dimetilbiguanida, encontrandose que la tolerancia a la glucosa como los niveles de insulina eran normales (75).

5.2.10. Karela.

Es una fruta indígena de Sudamérica y Asia.

Al estudiar las concentraciones de glucosa e insulina en nueve ratas diabéticas no insulino-dependientes y seis ratas de laboratorio no diabéticas. El extracto de esta fruta soluble en agua redujo significativamente la concentración de la glucosa tanto en ratas diabéticas como en otras sometidas a alimentación forzada. Los niveles de insulina no se alteraron.

Al consumir karela frita como suplemento en la dieta diaria se produjo una pequeña mejoría en la tolerancia a la glucosa (Figura 5-21).

Estos resultados muestran que karela tiene propiedades hipoglucemiantes que deben tomarse en cuenta (76).

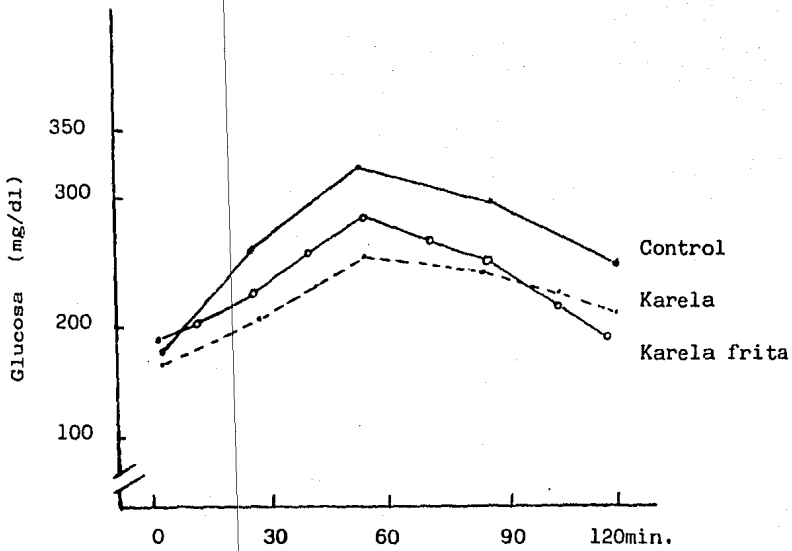


Fig. 5-21

5.2.11. Nifedipina.

Esta droga es usada en el tratamiento de angina de pecho. Es un antagonista del calcio, reduce los requerimientos del oxígeno del miocardio.

Su efecto agudo y a largo plazo en los niveles de glucosa e insulina durante una PTOG fué estudiada en ocho sujetos diabéticos y en ocho no diabéticos con una clásica historia de angina de pecho (77).

Se realizaron tres PTOG en cada paciente. La primera, después de un ayuno de 12 h. y una carga oral de 50 g de glucosa. Al siguiente día, la prueba se repitió de la misma manera, pero administrándose oralmente 10 mg de nifedipina una hora antes de realizar la PTOG. Posteriormente los pacientes fueron sometidos a un tratamiento con 10 mg de nifedipina tres veces al día y la prueba se repitió al mes.

Los resultados indicaron que cuando se administra nifedipina en dosis adecuadas, no presenta efectos adversos en la tolerancia a la glucosa. El calcio juega un papel importante en la liberación de la insulina en las células del páncreas, y la droga modifica el metabolismo celular del calcio, afectando la liberación de la insulina. Cuando los niveles de glucosa en sangre llegan a ascender es probablemente por el efecto de las catecolaminas y no directamente a la acción antagónica del calcio. Ver figura 5-22

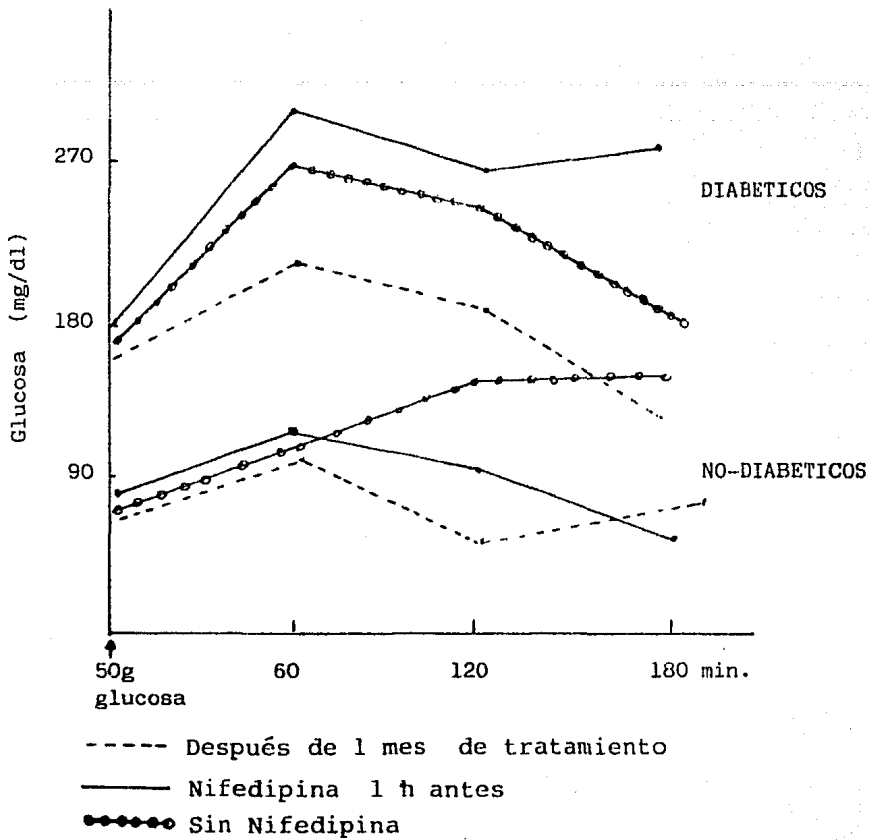


Figura 5-22

5.2.12. Oximetazona.

Debido a que se sospechaba la asociación entre la oximetazona y un metabolismo anormal de glucosa, se determinaron valores para glucosa e insulina durante una PTOG en pacientes con anemia aplásica que recibieron terapia con oximetazona (78).

Los valores para glucosa e insulina inmuno reactiva fueron anormales en comparación con un control de sujetos sanos.

El deterioro de la PTOG e hiperinsulinismo después del tratamiento con oximetadona, se observan en la figura 5-23, en donde se muestra una resistencia de la insulina y una intolerancia a la glucosa.

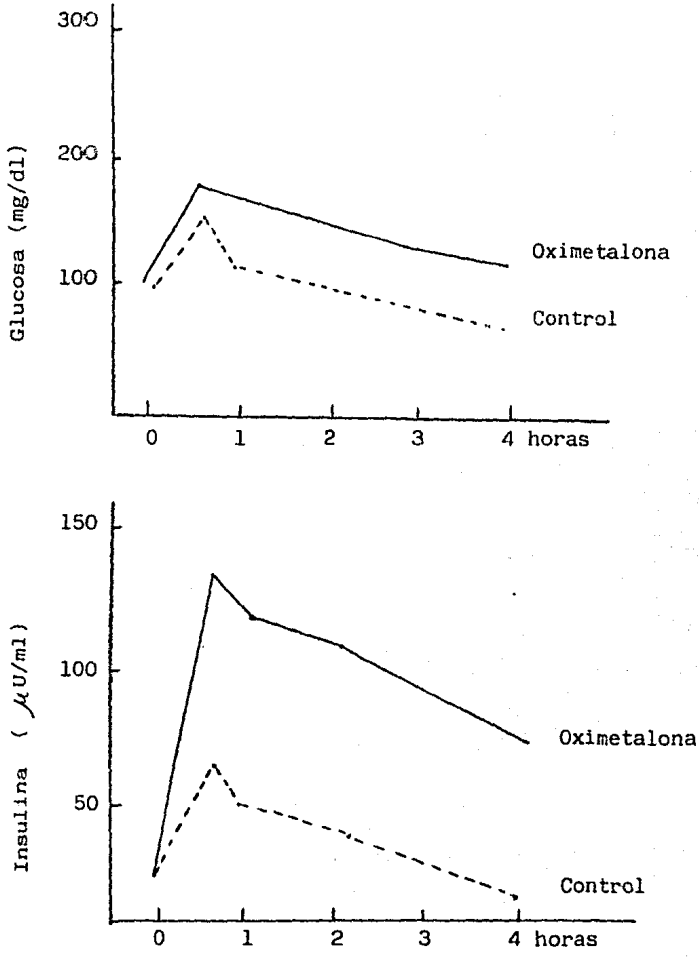


Figura 5-23

5.2.13. Somatostatina.

La somatostatina es un tetradecapéptido inhibidor de la hormona de crecimiento (GH), de tirotropina (TSH), glucagón e insulina, siendo paralelos los cambios que provoca en glucemia. La ubicuidad de este factor es importante porque no solo se produce en el hipotálamo sino también se produce en las células D del páncreas y tracto gastrointestinal. Se ha comprobado en tumores productores de somatostatina la presencia de diabetes (4).

También se ha visto que causa un deterioro en la tolerancia a la glucosa en sujetos normales y diabéticos debido a la supresión de la secreción de insulina y reduce la hiperglucemia postprandial.

Al examinar la tolerancia a la glucosa oral en cinco diabéticos con accesos maduros durante una infusión de somatostatina, ésta inhibió la liberación de insulina de la glucosa estimulada y redujo la respuesta del glucagón (79). Ver fig. 5-24.

La elevación de la glucosa en plasma después de la ingestión de glucosa fué inicialmente (30 - 120 min) reducida por la somatostatina. Sin embargo, abajo de tres horas los niveles de glucosa en plasma fueron más altos. Con somatostatina la concentración alcanzada a las seis horas, fué doblemente más alta que la observada en salina.

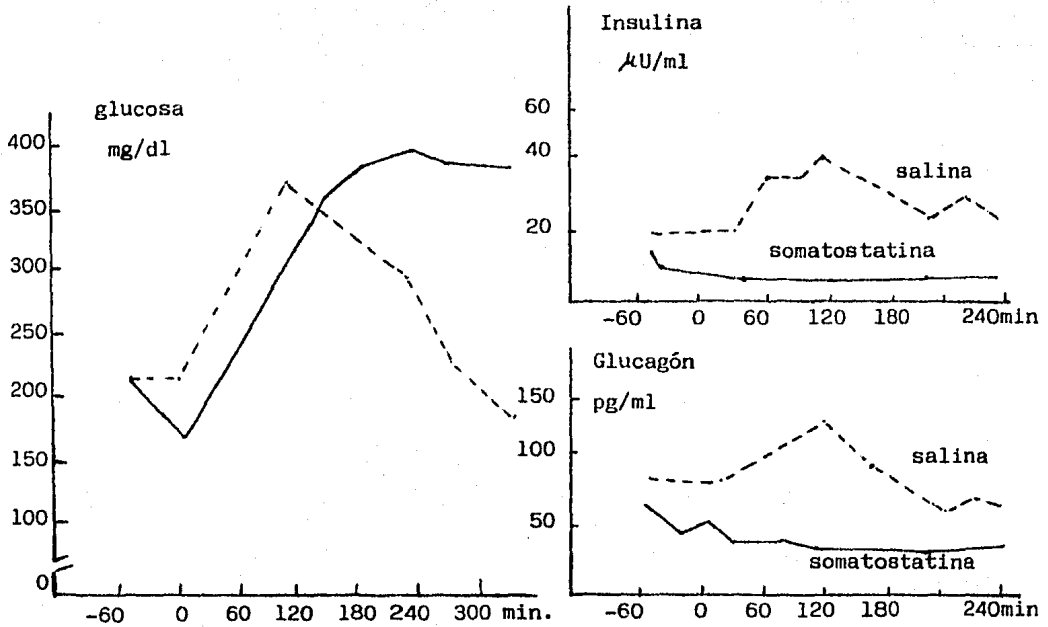


Fig. 5-24 Somatostatina (● — ●)
 Salina (● - - ●)

Para ver la reducción de hiperglucemia postprandial, se estudiaron 12 sujetos diabéticos dependientes de insulina y 12 sujetos normales. Los diabéticos tuvieron de dos a tres veces mayor respuesta del glucagón que los sujetos normales. Esta respuesta no fue normalizada por una inyección de 15U de insulina, a pesar de que la hiperglucemia postprandial se redujo.

Una infusión de somatostatina a una dosis de 500 microgramos por hora inhibió la respuesta del glucagón y disminuyó la hiperglucemia postprandial.

La combinación de insulina y somatostatina causó un descenso progresivo en los niveles de glucosa a pesar de la ingestión de alimentos, por lo que esta combinación puede ser de utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus (80).

Figura 5-25

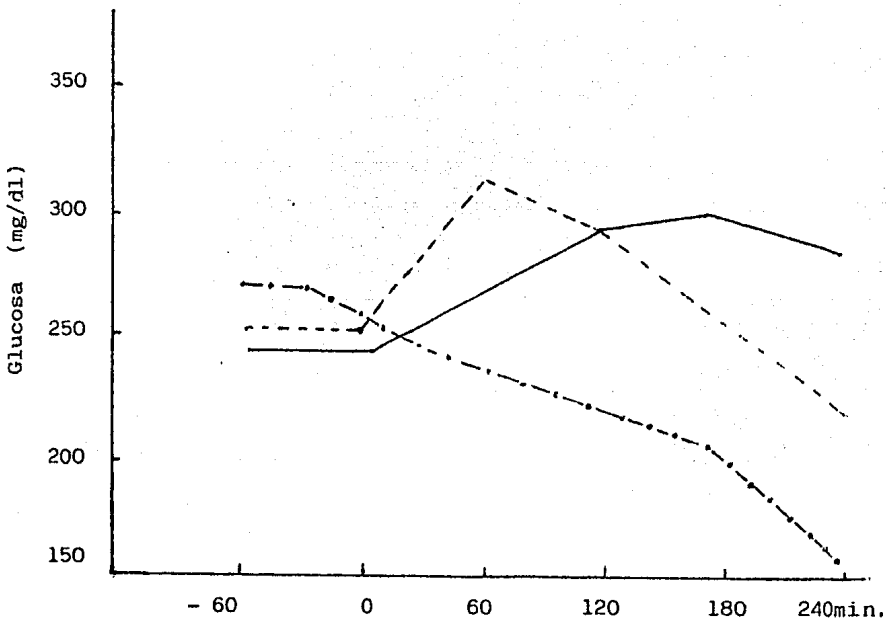


Fig. 5-25 Somatostatina (—●—)
 Insulina (- - -● - -)
 Somatostatina + (- · - · - · -)
 Insulina

5.2.14. Verapamil.

Es indicado en angina de pecho, posee propiedades vasodilatadoras sobre el sistema coronario, regula el metabolismo energético del miocardio y ejerce una influencia antifibriladora sobre las células del músculo cardíaco. Actúa mediante un antagonismo específico del paso de los iones de calcio a través del canal lento de las membranas de las células excitables.

Para estudiar el efecto del verapamil en la tolerancia a la glucosa y la respuesta de insulina a la glucosa oral, fueron investigados seis sujetos sanos y quince pacientes no insulino-dependientes (NIDDM). A los individuos sanos se les efectuaron tres pruebas en diferentes días:

- 1.- Carga estandarizada de glucosa oral.
- 2.- Carga estandarizada de glucosa con verapamil I.V.
- 3.- Carga estandarizada de glucosa con verapamil oral por 7 días.

En estos casos no se encontraron diferencias significativas al comparar la reacción de insulina y glucosa con y sin verapamil.

Los pacientes NIDDM fueron divididos en tres grupos; se efectuaron dos pruebas en diferentes días a cada paciente.

Grupo 1.- Carga oral de glucosa y una carga idéntica de glucosa I.V. con verapamil.

Grupo 2.- Carga oral de glucosa y una carga idéntica de glucosa después de una semana de tratamiento oral con verapamil.

Grupo 3.- Igual que al grupo anterior pero en vez del verapamil, se administró un placebo.

Los resultados obtenidos mostraron (fig, 5-26) que en los grupos 1 y 2 el verapamil mejoró la tolerancia a la glucosa oral, mientras que la respuesta de insulina permaneció sin afectarse.

En el grupo 3, no hubo diferencias significativas en la respuesta de insulina y glucosa en las dos pruebas efectuadas. Esto implica que el verapamil mejora la tolerancia a la glucosa sin importar la ruta de administración en pacientes con NIDDM (81).

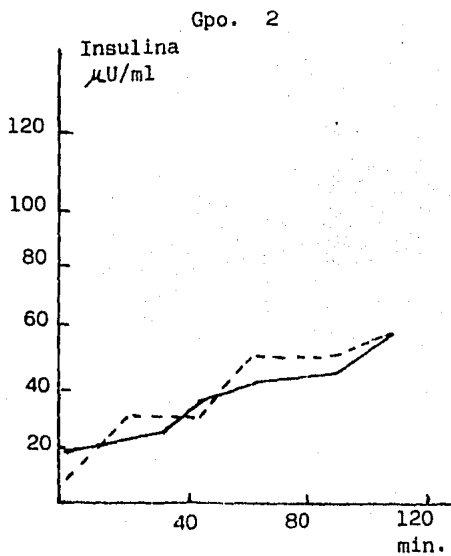
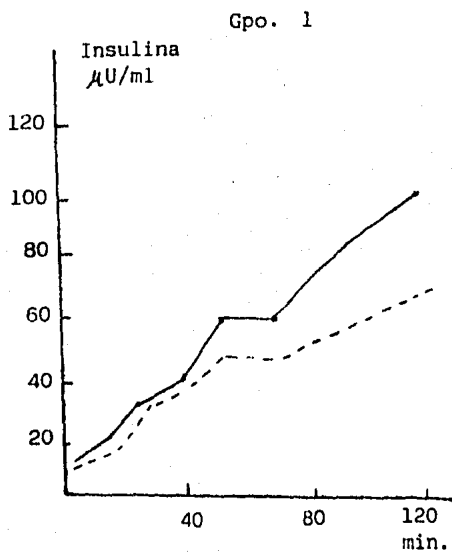
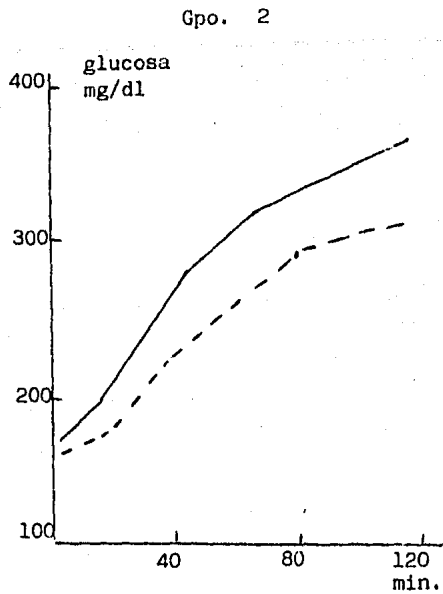
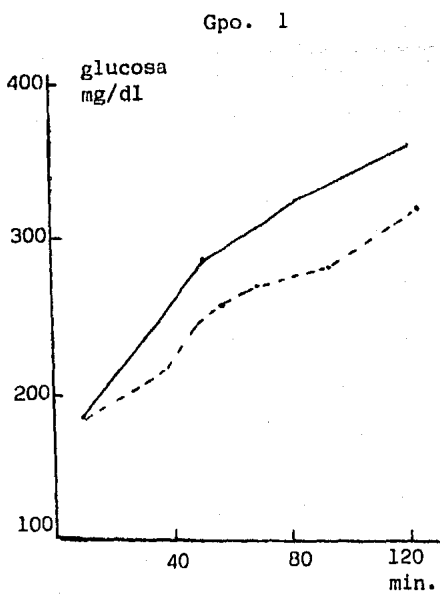


Fig. 5-26

———— carga sola
 - - - - - carga con verapamil

5.3. Otros Agentes Miscelaneos Capaces de Provocar Diabetes.

Cationes.

El uso de cadmio puede provocar hiperglucemia por liberación de catecolaminas adrenales, con disminución en la liberación de insulina pancreática y en la glucogénesis hepática.

Esta acción es antagonizada por la administración simultánea de zinc, considerado como un estabilizador biológico de los gránulos de insulina en las células beta.

El litio ejerce un efecto antagónico de la insulina, el cual fue observado en pacientes tratados con psicosis mania-codepresivas. Su administración afecta el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los niveles elevados de potasio sérico estimulan la liberación de insulina. La disminución de este catión puede asociarse con una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético.

Pesticidas.

Una dosis de 50 mg/kg de DDT puede reducir la tolerancia a la glucosa sin afectar los valores hemáticos basales. Provoca la reducción de la capacidad de síntesis de insulina pancreática y estimulación de las enzimas gluconeogénicas. Su efecto persiste por una semana una vez que ha entrado en el organismo.

La intoxicación aguda con fluorados se acompaña de hiperglucemia, esto se produce por una mayor secreción de cateco

laminas por la médula suprarrenal (4).

Diabetes de origen pancreático.

Este tipo de diabetes pancreática explica la intervención de este órgano en el metabolismo de los hidratos de carbono, siendo el defecto insular el elemento predominante.

Se ha comprobado que existe asociación entre tumores del páncreas y diabetes, al observar que el 36% de los tumores del cuerpo y del colon pueden provocar diabetes. Otros investigadores afirman que no es posible que estos tumores provoquen diabetes, sino discretas hiperglucemias, casi siempre esporádicas, o alteraciones detectadas mediante curvas de sobrecarga a la glucosa.

Como dato práctico cuando un paciente adulto presenta hiperglucemia, adelgazamiento y dolor lumbar sordo e intenso en la noche, el médico debe pensar en una neoplasia del páncreas.

También se ha encontrado asociación entre tolerancia a la glucosa anormal o diabetes mellitus y carcinoma pancreático. Muchos estudios han sido realizados e indican que de un 20 a 60% de pacientes con carcinoma pancreático presentan esta anomalía.

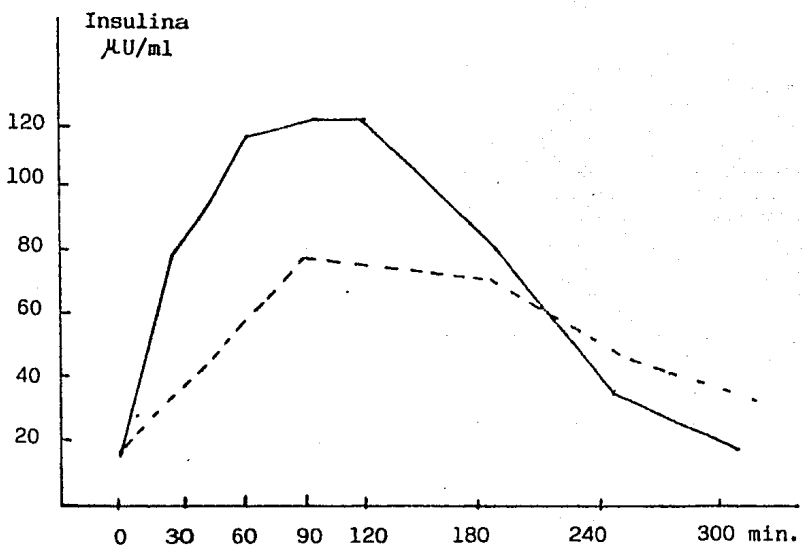
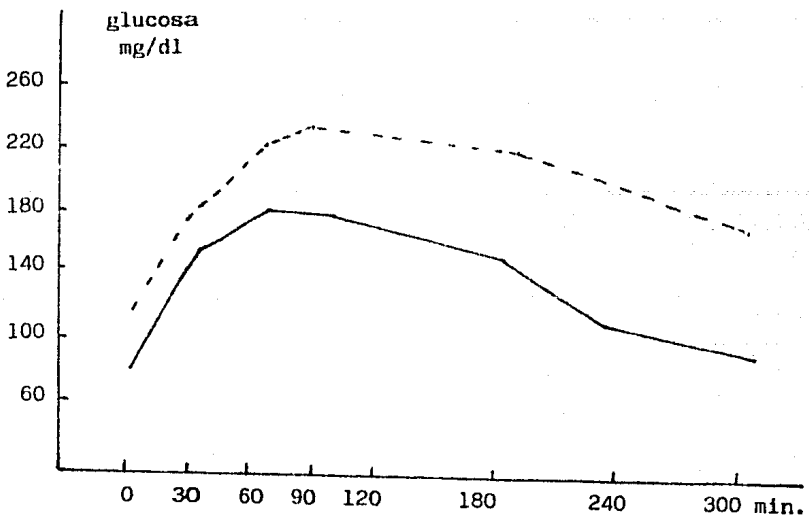
Schwartz y col. (82) en 1978, realizaron un estudio en noventa y nueve pacientes con indicios de carcinoma pancreático, los cuales fueron estudiados antes de realizar la PTOG. A treinta y dos pacientes se les probó que tenían carcinoma pancreático; los restantes sirvieron como grupo control. Los pacientes ingirieron 100 g de glucosa después de un ayuno de

toda la noche y las muestras fueron obtenidas a los 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 min.

Los pacientes fueron definidos con tolerancia a la glucosa anormal, si los valores de la glucosa en plasma en el ayuno, eran mayores de 110 mg/dl o también por el criterio de Fajans y Cohn.

Los resultados encontrados son los siguientes: hubo un aumento en la incidencia de intolerancia a carbohidratos en los pacientes con carcinoma pancreático, y los valores de glucosa fueron significativamente más altos en todos los puntos de la curva de tolerancia a la glucosa comparados con el grupo control. Después de dos años, algunos de éstos pacientes desarrollaron diabetes.

La insulina en el suero durante la prueba de tolerancia a la glucosa se debió a una función anormal de las células y posiblemente resistencia a la insulina como causa de esta anormalidad; por consiguiente, la respuesta de insulina se encontró disminuída en estos pacientes. Sin embargo, nues - tros resultados sugieren que la incidencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con cáncer pancreático es más alta y además la posibilidad de que pueda ser un factor en el carci - noma pancreático deberá ser considerado, pues servirá como medida para la detección temprana de esta enfermedad o pade - cimiento. Ver figura 5-27



----- Con carcinoma
 ————— control

Figura 5-27

Cirróticos.

En un estudio realizado en Buenos Aires por Serrano Ríos, en un grupo de cirróticos, se encontraron niveles elevados de insulina circulante, lo que hace pensar en la existencia de una resistencia endógena en la cirrosis hepática, probablemente a nivel de receptores (4).

En casi todas las investigaciones realizadas sobre la secreción de insulina en los cirróticos, se encontraron niveles de insulina superiores a los normales. Felber y col. comprueban niveles de insulina elevados, tanto basal como a los 30,60,120 y 180 minutos en una PTOG. Otros investigadores con técnicas iguales obtienen resultados parecidos.

Esta hiperrespuesta insular también se ha comprobado ante la sobrecarga intravenosa de glucosa.

Cerdan Vallejo y col. también realizaron varios estudios con pacientes cirróticos encontrando los siguientes resultados.

PTOG min.	Control		Cirróticos	
	Glucosa mg/dl	Insulina μ U/ml	Glucosa mg/dl	Insulina μ U/ml
0	76	11	85	32
30	110	98	127	75
60	86	58	152	121
120	70	41	168	207

Tabla 5-2

En los cirróticos la curva de glucosa es completamente ascendente y todas sus cifras, incluida la basal, son significativamente superiores a las normales, la curva de insulina principia con un valor basal elevado ascendiendo hasta los 120 minutos.

Esto sugiere la presencia de resistencia a la acción de la insulina como causa de la intolerancia hidrocarbonada (83). Ver figura 5-28

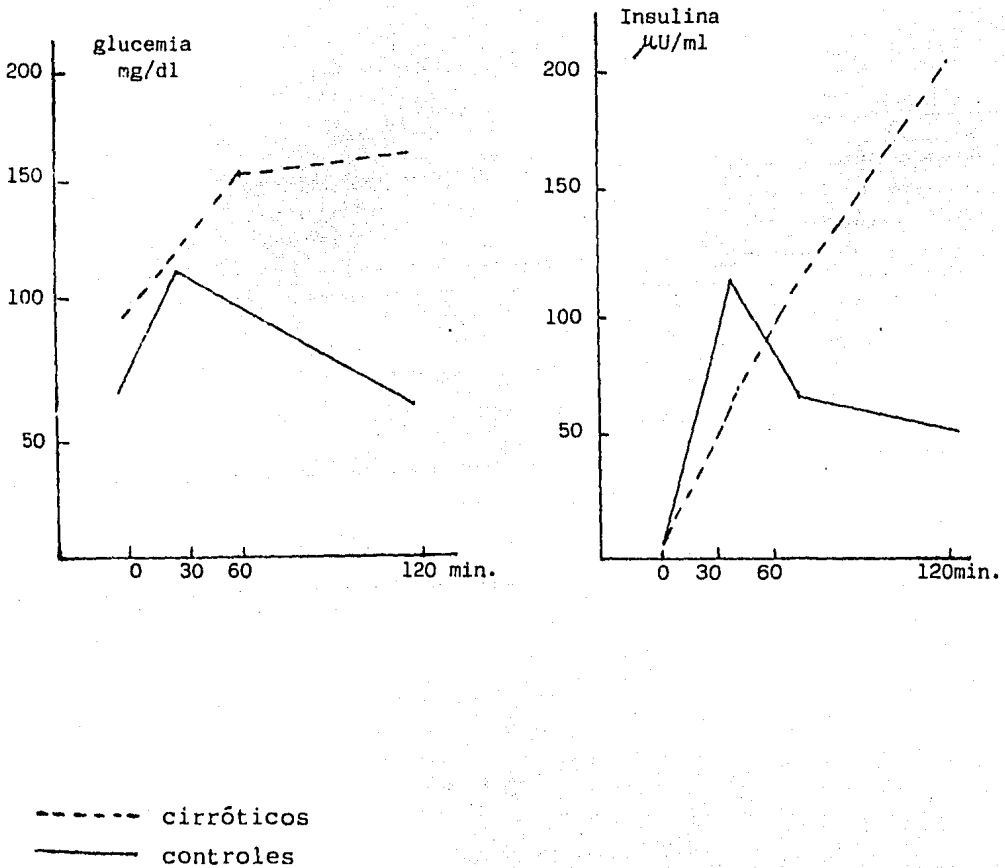


Figura 5-28

6.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.

A pesar de los avances científicos que existen en la actualidad, la Diabetes Mellitus ocupa un lugar muy importante en el campo de la investigación, ésto se puede observar desde el momento en que se procede a clasificar a los pacientes que presentan intolerancia a la glucosa.

Hasta el momento se piensa que su origen es de tipo hereditario, con gran influencia del medio ambiente, que se ve incrementada paralelamente a los factores de riesgo que presenta el avance de la civilización.

Durante el trayecto de la enfermedad, los daños más importantes son la microangiopatía y la macroangiopatía, las que aumentan a medida que transcurre el tiempo. Esto traerá como consecuencia una significativa pérdida económica tanto individual como social, porque individuos con estos padecimientos no podrán desempeñar bien un trabajo productivo.

Aquí es donde el laboratorio clínico desempeñará el papel más importante en la detección oportuna de la diabetes mellitus asintomática, puesto que se ha visto que la microangiopatía o la macroangiopatía se desarrollan hasta cierto punto sin diabetes manifiesta, siendo conveniente en estos casos efectuar la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Esto se puede corroborar por los estudios realizados por Yano y col., así como Whitehall, en donde se vió que las personas que presentaban intolerancia a la glucosa mayor de 200 miligramos por decilitro al efectuar una PTOG después de dos horas; con el tiempo desarrollaron las complicaciones cardiovasculares y de retinopatía oftálmica.

Para la ejecución de la PTOG se deben de tomar en cuenta ciertas condiciones como son: la de instruir al paciente para que lleve a cabo una dieta de 200 - 300 g de carbohidratos por tres

días antes de la prueba, si el paciente no llevara a cabo ésta dieta, pueden surgir resultados anormales, los cuales no se aceptaran sin antes repetir el estudio. Presencia de anorexia o cualquier condición de asimilación inadecuada de ingesta automáticamente invalida la prueba.

Un buen estado de salud deberá de tomarse en cuenta como otra condición para llevar a cabo la prueba. Prácticamente cualquier enfermedad que reduce la actividad física puede producir intolerancia a los carbohidratos, aún enfermedades virales de menor importancia han demostrado transitoriamente una disminución en la tolerancia a la glucosa.

La PTOG se debe de llevar a cabo en el transcurso de la mañana, puesto que la capacidad secretora de insulina es mayor y disminuye al avanzar el día. Una declinación en la prueba es de mostrable cuando la prueba se lleva a cabo en la tarde.

Es de sorprender que en la actualidad no exista un acuerdo internacional en la estandarización de la carga de glucosa para la PTOG.

El criterio estándar generalmente utilizado se basó relativamente en la carga de glucosa (1.75 g/kg de peso corporal por Fajans y Conn, y 100 g por el USPHS); sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes recientemente ha recomendado una dosis de 75 g. Algunas evidencias sugieren que esta pequeña dosis produce resultados comparables con aquellos obtenidos con una dosis de carga larga, no ha habido una escala larga de estudios en la cual establezca el criterio para la dosis de 75 g. No hay datos que demuestren la superioridad o variedad de la dosis empleada, y por lo tanto, algunos de los preparados comerciales disponibles (75 ó 100g) pueden ser usados.

Los métodos más comunes para la determinación de glucosa incluyen el método de Hoffman (ferrocianuro) usado en el Technicon Autoanalyser, el procedimiento de Nelson-Somogyi, método de Glucosa-oxidasa y el Orto-toluidina.

El equipo automático (método de Hoffman), es la técnica corrientemente más empleada, las pruebas en los hospitales y en laboratorios comerciales la efectúan en plasma o suero. De particular importancia es considerar el hecho de que las sustancias reductoras no específicas asociadas con hemólisis, uremia o ictericia, dará valores de glucosa falsamente elevados usando el método de ferrocianuro (en contraste al de Somogyi o método de Glucosa-oxidasa).

Al existir un valor de glucemia en el ayuno entre 115 a 140 mg/dl es conveniente realizar la PTOG; existan o no síntomas de diabetes.

La curva se interpretará según el criterio de Fajans y Conn, el cual ahora es el más ampliamente usado; ya que solo se requieren 2h para su realización y los valores encontrados para éste criterio se obtuvieron de individuos sanos, con edad aproximadamente entre 20 y 40 años y sin historia familiar de diabetes. A continuación se presenta una tabla en donde se encuentran los valores usados para la interpretación de la PTOG.

Suero o plasma				Sangre venosa			
Ayuno	½, 1, ó 1 ½ h	2h	Ayuno	½, 1, ó 1 ½ h	2h		
Normal	< 140	<200	<140	<120	<180	<120	
Tol. G. deteriorada (bordelaine)	< 140	>200	140-200	<120	>180	120-180	
Diabetes m.							
1)	>140	No indicada		>120	No Indicada		
2)	<140	>200	>200	<120	>180	>180	

Otras pruebas se utilizan en el diagnóstico (tolbutamida , glucosa con cortisona) y son usadas como herramientas para la investigación o en casos en que los pacientes presentan una complicación relacionada con la intolerancia a los carbohidratos pero que tienen una PTOG normal.

La dieta es un factor importante en el control de los pacientes diabéticos, puesto que mejora la tolerancia a la glucosa. A la fecha se han introducido una gran variedad de fibras en la dieta de estos pacientes que se ha observado su poder para elevar la producción de insulina y por consiguiente, inhibe el aumento de la glucosa sanguínea.

Quedo comprobado que el etanol no va actuar directamente sobre las células beta del páncreas, sino que éste va a incrementar la liberación de ciertas hormonas (secretina y gastrina) que son capaces de estimular la secreción de insulina mejorando la tolerancia a la glucosa.

Los anticonceptivos constituyen un grupo de drogas que produzcan disminución en la tolerancia a la glucosa, esto se debe a la formación de un intermediario producido por la acción de los estrógenos sobre el cortisol, que es capaz de aumentar la gluconeogénesis hepática. Este intermediario puede evitarse administrando un suplemento de piridoxina (B_6) en las mujeres con sospecha de diabetes que ingieren anticonceptivos normalmente, observandose que presentan un mejoramiento en tolerancia a la glucosa.

Los salicilatos en el siglo pasado fueron usados por sus efectos hipoglucémicos en el tratamiento de la diabetes y se retiraron por su toxicidad. Micossi y col., nos muestran que la aspirina si tiene efecto hipoglucémico, puesto que disminuye la tolerancia a la glucosa en pacientes normales y diabéticos tipo II al existir una inhibición de la glucosa intestinal y un aumento en la oxidación de la glucosa periférica.

Su efecto hipoglucémico se debe a la propiedad que tiene la aspirina de inhibir la prostaglandina sintetasa, la que a su vez inhibe la respuesta de la insulina.

Se vió que los bloqueadores en pacientes con antecedentes diabéticos, presentan un deterioro en la tolerancia a la glucosa debido probablemente a que inhiben la secreción de insulina, éste deterioro se presenta más severamente por los β -bloqueadores no selectivos.

El clorfibrato es otra droga que mejora la tolerancia a la glucosa tanto en sujetos diabéticos como normales, siendo en los primeros más significativa; ésto se debe a que existe un aumento en la susceptibilidad de la insulina.

El disulfuro de carbono es un compuesto utilizado como solvente, produce una disminución en la tolerancia a la glucosa dando valores de glucosa en la sangre significativamente más altos en trabajadores expuestos a esta substancia. Esta alteración se realiza cuando se efectúa una alta excreción del ácido xanturénico debido a un desorden en la degradación del triptófano, en ello la piridoxina no actuará para regularlo, porque su metabolismo cambia por la exposición del disulfuro.

También se ha encontrado un deterioro en la tolerancia a la glucosa en sujetos que han recibido un tratamiento de diuréticos a largo plazo, estos reducen indirectamente la liberación de la insulina por disminución productora del potasio.

Los hipoglucemiantes son drogas químicas que disminuyen los niveles de glucosa sanguínea y mejoran la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos. Existen dos grupos de hipoglucemiantes, las sulfonilureas y biguanidas.

Para el buen control de la diabetes, se deben de utilizar las pruebas de tolerancia a la glucosa, puesto que nos van ayudar a encontrar el hipoglucemiante ideal que disminuya más eficazmente la glucemia.

La somatostatina es un potente inhibidor de la secreción de insulina y del glucagón, causando un deterioro en la tolerancia a la glucosa; éste deterioro está asociado a un retardo en el vaciado gástrico producido por la somatostatina impidiendo así una absorción normal de los carbohidratos.

La tolerancia a la glucosa en los pacientes diabéticos se ve mejorada por el verapamil (droga utilizada en angina de pecho) que inhibe la liberación pancreática del glucagón. El verapamil ejerce un efecto antagónico sobre el calcio, aumentando la permeabilidad de las membranas celulares del hígado para la glucosa en pacientes diabéticos.

Existen otros agentes químicos o naturales de menor importancia que son capaces de mejorar (acthaemyl, Karela, nifedipina) o deteriorar (oximetazona, cationes, pesticidas) la tolerancia a la glucosa.

Algunas enfermedades también van a producir un deterioro en la tolerancia como son el carcinoma pancreático y cirrosis hepática.

De acuerdo a lo establecido anteriormente, podemos concluir que la Diabetes Mellitus es un síndrome heterogéneo, constituido por alteraciones genéticas y clínicas que comparten la intolerancia a la glucosa como rasgo común.

La intolerancia es detectada en el laboratorio a través de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, puesto que es una prueba de fácil procedimiento, económica y eficaz, en relación, a otras pruebas.

Es conveniente estandarizar en nuestro país la dosis de la carga y los valores de referencia para esta prueba, porque el hábito de alimentación y de costumbres son diferentes a la de otros países.

En el presente trabajo queda establecido que existen diver sos factores, alimentos y un sin número de medicamentos que mo difican o alteran la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Por consiguiente, el clínico y el médico deben de tenerlos pre sentes en la interpretación de la prueba, y de este modo mejo rar el control del paciente diabético, de personas con pre dis posi ción a la diabetes, así como de aquellos sujetos que pre sen tan intolerancia a la glucosa en cualquier etapa de su vi da.

Esto ayudará a establecer tratamientos oportunos y pre venir en la medida de las posibilidades las complicaciones tar días de la enfermedad.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Prado Vega Rodolfo: Historia natural de la Diabetes Mellitus. Rev. Fac. Med. Mex. 1981; 24:10:16 - 36.
- 2.- Papaspyros Nikos S.: The history of Diabetes Mellitus 2a. edición. Stuttgart, G. Thieme verlag 1964; 104_p.
- 3.- Masthaum Leonard.: Diabetes Mellitus, Past, present and future. Minnesota Medicine 1979; 62:1:9 - 11.
- 4.- Salvioli Jorge E., y col.: Diabetes Mellitus clinica y tratamiento. Editorial Panamericana. la. edición. Buenos Aires 1983.
- 5.- Gemmill Ch. L.: The Greek concept of Diabetes. Bulletin N. Y. Acad. Med. 1972; 48:8:1033 - 6.
- 6.- Notelovitz M. S., y col.: Milestones in the history of Diabetes. Afr. Med. J. 1970; 44:1158 - 61.
- 7.- Dr. Mateo de Acosta Oscar. Diabetes Mellitus. la. edición. Ciencia y Técnica. La Habana 1987; 550_p.
- 8.- Pazzino Adalberto: Evolución Histórica de la Diabetes. Prensa Med. Mex. 1974; 39:11 - 12:481 - 6.
- 9.- Khachadurian A. K.: Diabetes: New systems for classification and diagnosis. Geriatrics. 1982; 37:1:111 - 5.
- 10.- Rotter Jerome I., y col.: The genetics of the glucose intolerance disorders. Am. J. Med., 1981; 70:116 - 25.

- 11.- Klaf L. J., y cols.: Sulfonilureas y la función plaquetaria. Reimpreso The Am. J. of Med.; marzo 1981.
- 12.- Ruderman Neil B., y col.: The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity - onset Diabetes. Diabetes. January 1979; 28 (suppl 1) 89 - 92.
- 13.- Rozman Borstanar C., y col.: Medicina Interna. 8a. edición. Marín, S. A. Barcelona 1973; 2:509 - 580.
- 14.- Yano Katsuhiko., y col.: Glucose intolerance and nine-year mortality in japanese men in Hawaii. The Am. J. of Med. 1982; 72:1:71 - 80.
- 15.- Petrides P., y col.: Diabetes Mellitus. 1a. edición. Toray S. A. Barcelona 1975; 148p.
- 16.- Barre Y., y col.: La glicazida en el tratamiento de la retinopatía diabética. Extracto de la. "Gazette Medicale de France" 1975; 82:2:167 - 171.
- 17.- Al Sayegh H., y col.: Oral glucose - tolerance tests and the diagnosis of diabetes. The Lancet 1979; 2:8140:431 - 3.
- 18.- Hazandjin M., y col.: La microangiopatía diabética. Gazette medicale de france 1976; 83:19.
- 19.- Nash Daniel A., y col.: Diabetic glomerulosclerosis without glucose intolerance. The Am. J. Med. 1975; 59;2;191-9.
- 20.- Allen T. M., y col.: Alterations in fetal lung phosphatidylinositol metabolism associated with maternal glucose intolerance. Biol. Neonate 1981; 39:217 - 224.

- 21.- Nichols George P.; Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis (letter). Am. Rev. Respir Dis 1974; 110:3:368.
- 22.- Moss J. M.: New Diagnostic Classification of Diabetes Mellitus. Am Fam Physician 1981; 23:2:179 - 81.
- 23.- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:12:1039 - 57.
- 24.- Irvine W. J.: Classification of idiopathic diabetes. The Lancet 1977; 33:8023:638 - 42.
- 25.- Cudworth A. G., y col.: Classification of Diabetes (Letter). The Lancet 1977; 1:8018:949 - 50.
- 26.- Ludwig H., y col.: Glucose - tolerance test in HL-A typed relatives of patients with juvenile onset Diabetes Mellitus. The Lancet 1975; 2:7945:115 - 23.
- 27.- White Priscilla: Classification of obstetric Diabetes. Am. J. Obster Gynecol 1978; 130:2:228 - 30.
- 28.- Malins J. M.: Glucose tolerance and the diabetic population. Postgraduate Medical Journal 1974; 50 (suppl) 529-37.
- 29.- Prout Thaddeus E.: The use of screening and diagnostic procedures: The oral glucose tolerance test. M D State Med. J. 1976; 25:5:62 - 65.
- 30.- Dr. Krupp A. Marcus: Diagnóstico Clínico y Tratamiento 15a. edición. El Manual Moderno. México 1980; 852 - 859.

- 31.- Grobin Wulf: Progressive deterioration of glucose tolerance in the aged. Journal of the American Geriatrics Society 1975; 23:1:31 - 37.
- 32.- Rosenbloom Arlan L. y col.: Prognosis of impaired glucose tolerance in children with stress hyperglycemia, symptoms of hypoglycemia, or asymptomatic glucosuria. The Journal of pediatrics 1982; 101:3:340 - 344.
- 33.- Sherwin Robert S.: Limitations of the oral glucose tolerance test in diagnosis of early diabetes. Primary care 1977; 4:2:255 - 266.
- 34.- Tietz Norbert W.: Química Clínica Moderna. 1a. edición Nueva Editorial Interamericana. México 1972; 145 - 177p.
- 35.- Tood Sanford: Diagnóstico Clínico por el laboratorio. 6a. edición, Salvat editores, S. A. Barcelona 1981; 612-625p.
- 36.- Deveza Federico R., y col.: Glucose tolerance test with oral glucose challenges of 50 and 100 gr. Rev. Bras. de Pesquisas Méd. e Biol. 1976; 9:4:213 - 216.
- 37.- Blohmé Göran: Early insulin response in relation to intravenous glucose tolerance in a population sample of women aged 50. Acta Med. Scand. 1974; Supple 566:55 - 66.
- 38.- Boberg J. y col.: The early serum insulin response to intravenous glucose in patients with decreased glucose tolerance and in subjects with a familial history of Diabetes Mellitus. Scand, J. Clin. Lab. Invest., 1976; 36:2:145-153.

- 39.- Edström K. y col.: Infants of mothers with a high and mother with a low insulin response to glucose infusion. Glucose tolerance, insulin response and clinical appearance during the early neonatal period. J. of Perinat. Med. 1975, 3:1:21 - 33.
- 40.- Vague Philippe y col.: Insulin response to glucose and tolbutamide in "Essential" versus "Pancreatic" mild glucose intolerance. Diabetes 1975; 23:11:896 - 901.
- 41.- Shah M. D., y col.: Evaluation of prednisolone primed glucose tolerance test in the detection of latent diabetes. Indian Pediatrics 1978; 15:6:453 - 458.
- 42.- Lynch Matthew y col.: Métodos de Laboratorio. 2a. edición, Editorial Interamericana. México 1982; 426 - 444.
- 43.- Doar J. H., y col.: Influence of treatment with diet alone on oral glucose - tolerance test and plasma sugar and insulin levels in patients with maturity - onset Diabetes Mellitus. Lancet 1975; 1:7919: 1263 - 6.
- 44.- Dr. Stocks J.: Dietas ricas en fibra. Diabetes News, marzo 1982:3.
- 45.- Vaaler Stein, y col.: Effect of different kinds of fibre on postprandial blood glucose in insulin - dependent diabetics. Acta Med. Scand. 1980; 208:5:389 - 91.
- 46.- Jenkins David J. A., y col.: Rate of digestion of foods and postprandial glycaemia in normal and diabetic subjects. British Medical Journal 1980; 281:6232:14 - 7.

- 47.- Taylor Rodney H., y col.: Dietary fibre and diabetes. The Lancet 1979; 1:8119:782 - 3.
- 48.- Mann J. L., y col.: High fibre diets and diabetes (Letter). The Lancet 1981; 1:8222:731 - 2.
- 49.- Heidrich H., y col.: The influence of actihaemyl on oral glucose tolerance test in diabetic and non diabetic patients. Med. Clin. 1974; 69:48:1981 - 85.
- 50.- Nikkilä Esko A.: Ethanol - induced alterations of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia, and insulin secretion in normal, obese, and diabetic subjects. Diabetes 1975; 24:10:933 - 943.
- 51.- Whitehouse F. W.: Alcohol and the diabetic. Medical Times 1975; 103:6:157 - 160.
- 52.- Metz R., y col.: Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol. Diabetes 1969; 18:517.
- 53.- Friedenberg R. y col.: Differential plasma insulin response to glucose and glucagon stimulation following ethanol priming. Diabetes 1971; 20:397.
- 54.- Phillips G., Safrit H.: Alcoholic diabetes: Induction of glucose intolerance with alcohol. JAMA 1971; 217:1513.
- 55.- Dornhorst A., Ouyang A.: Effect of alcohol on glucose tolerance. Lancet 1971; 3:957.

- 56.- McMonagle James y col.: Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects. Metabolism 1975; 24:5:625 - 32.
- 57.- Posner N. A., y col.: Changes in carbohydrate tolerance during long-term oral contraception. Am. J. Obstet. Gynecol 1975; 123:2:119 - 27.
- 58.- Cornish E. J., y col.: Pyridoxine and oestrogen induced glucose intolerance. (Letter). British Medical Journal 1975; 2:5984:649 - 50.
- 59.- Rao R. Harsha y col.: Failure of pyridoxine to improve glucose tolerance in diabetics. Journal of clinical endocrinology and metabolism 1980; 50:1:198 - 200.
- 60.- Micossi Piero y col.: Aspirin stimulates insulin and glucagon secretion and increases glucose tolerance in normal and diabetic subjects. Diabetes 1978; 27:12:1196 - 1202.
- 61.- Diccionario de especialidades farmacéuticas. 29a. edición. Editorial PLM. México 1983.
- 62.- Vedin Anders., y col.: Induction of diabetes and oral tolerance tests during and after chronic Beta blockade Acta Med Scand 1975; (suppl) 575:37 - 40.
- 63.- Holm Göran., y col.: The effect of Beta - blockade on glucose tolerance and insulin release in adult diabetes. Acta Med Scand 1980; 208:3:187 - 191.
- 64.- Woods K. L., y col.: Lack of effect of propranolol and metoprolol on glucose tolerance in maturity onset diabetics. British Medical Journal 1980; 281:6251:1321.

- 65.- Ferrari C., y col.: Effects of short - term clorofibrate administration on glucose tolerance and insulin secretion in patients with chemical diabetes or hipertriglyceride - mia. Metabolism, 1977; 26:2:129 - 139.
- 66.- Franco Giuliano, y col.: Glucose tolerance and occupational exposure to carbon disulphide. The Lancet 1978; 2: 8101:1208.
- 67.- Kujalová Vera, y col.: Glucose tolerance and occupational exposure to carbon disulphide. The lancet, marzo 1979; 1:8117:664.
- 68.- Lewis P. J. y col.: Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. The Lancet, marzo 1976; 1:564 - 566.
- 69.- Ram C. V., y col.: Glucose intolerance and diuretics. The Lancet, mayo 1976; 1:7970:1186.
- 70.- Marks Peter, y col.: The glucose tolerance test in hypertensive patients treated long term with thiazide diuretics. Practice of Medicine 1981; 225:1353:392 - 3.
- 71.- Tan M. H., y col.: The effects of long - term therapy with oral hypoglycemic agents on the oral glucose tolerance test dynamics in male chemical diabetics. Diabetes, june 1977; 26:6:561 - 70.
- 72.- Zermatten A., y col.: Extrapancreatic effect of glibenclamide. Diabetología 1977; 13:85 - 88.
- 73.- Bour H., y col.: Un nuevo antidiabético la glicazida. Estudio de la regulación glucémica. Traducido de "La Nouvelle Presse Medicale" 1974; 3:5.

- 74.- Fox C. J., y col.: Effect of glibornuride on diabetic control and glucose tolerance. J. of the Royal Society of Medicine. December 1978; 71:12:899 - 903.
- 75.- Pelti M., y col.: Effetti del dimetilbiguanide sulla funzionalita betapancreatica in bambini obesicon normale tolleranza glucídica. Minerva Pediatrica, septiembre 1974; 26:27:1340 - 4.
- 76.- Leatherdale B. A., y col.: Improvement in glucose tolerance due to momordica charantia (Karela). British Medical Journal, june 1981; 282:6279:1823 - 4.
- 77.- Donnelly T., y col.: Effect of nifedipine on glucose tolerance and insulin secretion in diabetic and non - diabetic patients. Current Medical Research and Opinion, 1980; 6:10:690 - 3.
- 78.- Woodard Thad L., y col.: Glucosa intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 52:5:905 - 8.
- 79.- Tamborlane William V., y col.: Biphasic effect of somatostatin on oral glucose tolerance in maturity - onset diabetes. Metabolism 1978; 27:7:849 - 853.
- 80.- Gerich John E., y col.: Abnormal pancreatic glucagón secretion and postprandial hyperglycemia in diabetes mellitus. JAMA 1975; 234:2:159 - 5.

- 81.- Andersson D. E., y col.: Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non - insulin - dependent Diabetes Mellitus. Acta Med. Scand. 1981; 210: 1 - 2:27 - 33.
- 82.- Schwartz Stanley S., y col.: A prospective study of glucose tolerance, Insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. Digestive Diseases 1978; 23:12:1107 - 14.
- 83.- A. Cerdan Vallejo, y col.: Cirrosis hepática, diabetes mellitus. Revista Clínica Española 1974, 134:5:441-448.