



1

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

**DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DEL
PACIENTE DIABETICO TIPO 11 POR MEDIO DE
PRUEBAS DE LABORATORIO**

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA :

LILIA AGUAYO VERGARA

**ASESOR:
M. EN F.C. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO 2000

284180



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:
Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. Diagnóstico y Seguimiento del
Tratamiento del paciente diabético tipo II por medio de pruebas
de Laboratorio.

que presenta la pasante: Lilia Aguayo Vergara
con número de cuenta: 9156106-8 para obtener el título de :
química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Agosto de 2000.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
I	M. en F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza	
II	M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
IV	M. en F.C. Cecilia Hernández Barba	

Dedico este trabajo a:

- **MI PAPA**, porque siempre haz sido mi dulce consuelo, mi mejor amigo, el más tierno consejero y el mayor apoyo. Gracias por que tu no haz dejado que tropiecen por caminos de desilusión mis zapatos de medio tacón.
- **MI MAMA** por tu infinita confianza, por tus palabras de amor y tus dulces consejos, por vivir para nosotros, por ser parte de mí. Gracias por que nunca me abandonas ni haz permitido que pierda la confianza en mis decisiones y en cada uno de mis pasos.
- **SERGIO**, tu que me haz acompañado en situaciones fáciles y no tanto, por que compartiste aulas, compañeros, ilusiones y proyectos. Por que juntos vamos construyendo los sueños que hace algún tiempo pensamos en esta escuela. Gracias por existir y ser por siempre parte de mi vida y mi persona
- **Mis hermanos**, **TOÑO** por ser siempre dócil y amable, **NORMA** por ser la cómplice de mis anhelos de niña, **NADIA** por que siempre serás mi nena de la que he aprendido tanto.

- A mis compañeros y amigos de toda la vida especialmente a aquellos que hicieron algo inolvidable de mi estancia en esta escuela: Nancy, Karina, Tere, Julieta, Francisco R., Francisco V., Lawrence, Mario.

A todos ustedes gracias por su infinito amor y confianza.

INDICE	PAGINA
1.- INTRODUCCION	1
2.- ANTECEDENTES	5
2.1 <i>Anatomía y Fisiología del páncreas</i>	8
3.0- GENERALIDADES DE LA DIABETES	11
3.1 Definición y clasificación de Diabetes Mellitus	11
3.2 Fisiopatogenia, signos y síntomas de la <i>Diabetes tipo II</i>	14
3.3 TRATAMIENTO	18
3.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	19
3.3.1.1 Sulfonilureas	19
3.3.1.1.1 Mecanismo de acción	20
3.3.1.1.2 Farmacocinética	21
3.3.1.1.3 Reacciones adversas y contraindicaciones	22
3.3.1.1.4 Interacciones farmacológicas	23
3.3.1.2 Biguanidas	24
3.3.1.2.1 Mecanismo de acción	25
3.3.1.2.2 Farmacocinética	26
3.3.1.2.3 Reacciones adversas y contraindicaciones	27
3.3.1.3 Acarbosa	27
3.3.1.3.1 Mecanismo de acción	28
3.3.1.3.2 Farmacocinética	29
3.3.1.3.3 Reacciones adversas y contraindicaciones	29
3.3.1.3.4 Interacciones farmacológicas	30
3.3.1.4 Insulina	30
3.3.1.4.1 Mecanismo de acción	30
3.3.1.4.2 Farmacocinética	32
3.3.1.4.3 Reacciones adversas y contraindicaciones	33
3.3.1.4.4 Interacciones farmacológicas	34
3.3.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO	34
3.3.2.1 Alimentación	35
3.3.2.2 Ejercicio	38
3.4 COMPLICACIONES DE LA DIABETES	41
3.4.1 Complicaciones oculares	41
3.4.2 Complicaciones macrovasculares	44
3.4.3 Complicaciones renales	46
3.4.4 Complicaciones nerviosas	48

4.0 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO A TRAVES DE PRUEBAS DE LABORATORIO	51
4.1 Pruebas clínicas de diagnóstico	54
4.1.1 Glucosa en ayuno	54
4.1.1.1 Fundamento	54
4.1.1.2 Valores normales	58
4.1.1.3 Evaluación	59
4.1.2 Prueba de tolerancia a la glucosa	59
4.1.2.1 Fundamento	59
4.1.2.2 Valores normales	60
4.1.2.3 Evaluación	61
4.1.3 Glucosa postprandial	62
4.1.3.1 Fundamento	62
4.1.3.2 <i>Valores normales</i>	62
4.1.3.3 Evaluación	63
4.2 Pruebas clínicas de seguimiento	64
4.2.1 Hemoglobina glucosilada	64
4.2.1.1 Fundamento	64
4.2.1.2 Valores normales	66
4.2.1.3 Evaluación	67
4.2.2 Glucosa en orina	68
4.2.2.1 Fundamento	68
4.2.2.2 Valores normales	69
4.2.2.3 Evaluación	69
4.2.3 Microalbuminuria y proteinuria	70
4.2.3.1 Fundamento	70
4.2.3.2 Valores normales	71
4.2.3.3 Evaluación	71
4.2.4 Insulina	72
4.2.4.1 Fundamento	72
4.2.4.2 Valores normales	73
4.2.4.3 Evaluación	73
4.2.5 Péptido "C"	74
4.2.5.1 Fundamento	74
4.2.5.2 Valores normales	75
4.2.5.3 Evaluación	75
4.2.6 Lípidos	75
4.2.6.1 Fundamento	75
4.2.6.2 Valores normales	79
4.2.6.3 Evaluación	79
4.2.7 Cuerpos cetónicos	80
4.2.7.1 Fundamento	80
4.2.7.2 Valores normales	81
4.2.7.3 Evaluación	81

5.0 Discusión	82
6.0 Conclusión	89
7.0 Bibliografía	90

TEMA: DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABETICO TIPO II POR MEDIO DE PRUEBAS DE LABORATORIO

1. INTRODUCCION.

La diabetes mellitus es la enfermedad endócrina más común, que se caracteriza por hiperglucemia en ayunas (>140 mg/dl) o niveles plasmáticos de glucosa por arriba de los límites definidos durante una prueba de tolerancia a la glucosa.(28)

La diabetes mellitus, junto con la alteración de tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus gestacional es una de las tres categorías de intolerancia a la glucosa de acuerdo con la clasificación de la American Diabetes Association (ADA). La diabetes mellitus a su vez se divide en cuatro subtipos clínicos: (4)

- 1.- Diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I. (DMI)
- 2.- Diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II. (DMII)
- 3.- Diabetes mellitus secundaria.
- 4.- Diabetes mellitus relacionada con la desnutrición.

Tanto la diabetes tipo I y II cuando no es controlada de manera adecuada lleva a los pacientes a presentar las complicaciones agudas y crónicas de esta enfermedad. En este trabajo nos enfocaremos al tipo II por ser el tipo de diabetes que abarca el grueso de la población diabética en nuestro país, pues del 7.2 % de la población

INTRODUCCION

entre 20 y 60 años de edad el 85% padece DMII además de involucrar en su etiología varios factores predisponentes y detonantes.(8,37)

Cuando se habla del control del paciente diabético no sólo es remitirse a tomar medicamentos y a evitar cierto tipo de alimentos, sino se trata de darle al paciente una mejor calidad de vida, de que los fármacos, la dieta y el ejercicio le brinden a ese paciente una sensación de bienestar y mejora en su salud.(28)

Sin embargo este control no puede llevarse a cabo solamente cuando el paciente se presente al consultorio por problemas de hipo o hiperglucemia, sino que debe ser producto de un monitoreo constante que le permita al médico identificar si su paciente tiene un adecuado control de su enfermedad.

Por otro lado un buen seguimiento debe evitar que el paciente diabético desarrolle complicaciones crónicas propias de su enfermedad, como problemas micro y macrovasculares, neuropatías, daños renales y el llamado pie diabético, que si llegan a presentarse dañan de manera importante al individuo en su entorno social al no poder realizar sus actividades normales, moralmente porque presentan depresiones que no permiten un estado óptimo para el restablecimiento del paciente, económicamente ya que estas complicaciones implican gastos en medicamentos y consultas anexas que agregue un problema más en el paciente. (4)

El seguimiento del paciente diabético debe establecerse de manera multidisciplinaria permitiendo a cada miembro del equipo de salud, desarrollar su labor siempre con la mirada puesta en el bienestar del paciente, así el médico sería el responsable de evaluar

INTRODUCCION

sintomatología, solicitar exámenes de laboratorio que le permitan precisar su diagnóstico así como la causa que no permite a las células asimilar de manera normal la glucosa, posteriormente prescribir los medicamentos y actividades que ayuden al organismo a recuperar sus niveles normales de glucosa sérica, programar citas de manera constante donde se evalúe el estado de la vista, que no haya lesiones sobre todo en los pies y crearle al paciente una cultura de autocuidado y responsabilidad con él mismo. (3,4,48,53,55)

El Q.F.B como parte activa de este grupo de salud puede cumplir funciones importantes en esta actividad pues es el responsable de la realización de los análisis clínicos tanto de diagnóstico, como de control estas pruebas clínicas deben estar encaminadas a identificar primeramente el origen de la diabetes y proporcionar así un diagnóstico certero que permita también una medicación precisa que ayude a corregir el problema de hiperglucemia con el regularmente llegan los pacientes cuando son diagnosticados, posteriormente se le deben practicar al paciente exámenes clínicos de rutina que le permitan al médico evaluar los aspectos farmacológicos y no farmacológicos de la terapia, es también en el Q.F.B. en quien recae la obligación de elaborar una anamnesis farmacológica que le permita capturar información de algunas acciones que pudieran promover el éxito o fracaso de la terapia, considerando posibles interacciones cuando se manejen terapias multimedicamentosas y comentarlas con el médico. Un Q.F.B. debe ser también un promotor de información al paciente.

INTRODUCCION

OBJETIVO:

Proponer un conjunto de pruebas de laboratorio que favorezcan primeramente el diagnóstico certero y posteriormente sean parámetros de evaluación e identificación de problemas en el seguimiento la terapia.

2. ANTECEDENTES

La diabetes es una de las enfermedades más antiguas que se conocen. Hace miles de años los egipcios y los indúes notaron que había gente que tenía la orina azucarada. Por otra parte en el siglo XVIII se le dio el nombre de diabetes mellitus a la enfermedad que padecían algunas personas cuya orina tenía un sabor dulce o amielado, esto por el origen etimológico de las palabras diabetes mellitus que en griego significan "pasar a través de algo dulce como la miel" de manera general se puede decir que es una serie de síndromes heterogéneos caracterizados por trastornos metabólicos causados por una baja de la secreción o de la acción de la insulina que es producida por las células beta del páncreas.(9)

Los estudio sobre la diabetes y el páncreas se remontan al siglo XIX cuando Claude Bernard hace progresos notables sobre el metabolismo y almacenamiento de la glucosa, para 1869 el Dr. Langerhans descubre el tejido del páncreas que producía insulina y que en 1893 se le llamó islotes de Langerhans en su honor, en 1889 Oskar Minkowski y Josef von Mering, observaron que a los perros a quienes se les quitaba el páncreas se volvían diabéticos, en 1909 se le da nombre a la ya conocida insulina.(8)

Aunque no se han definido del todo los factores que interviene en la aparición de la diabetes se sabe que las personas obesas, familiares en primer grado de personas con Diabetes mellitus dependiente de insulina, mujeres que durante su embarazo cursaron por diabetes gestacional o madres cuyos hijos al nacer pesaron más de 3 Kg tiene un 80% de probabilidades de desarrollar la diabetes, se sabe también que en México el 60% de la población diabética es del género femenino y que las probabilidades de sufrirla aumentan con la edad, además que de las 100,000 personas que

ANTECEDENTES

en la ciudad de México, por lo que el estilo de vida y la alimentación juegan también un importante papel en la aparición de la diabetes. (8,4,10)

El problema más grave de la diabetes son las complicaciones que pueden presentarse como consecuencia del curso de enfermedad que avanza prácticamente sin ser corregidas por la mayor parte de los afectados que en ocasiones no están conscientes de padecerla. Estas complicaciones podrían evitarse en gran medida si se aplicara el conocimiento disponible sobre prevención y atención de la diabetes. (28)

Los estragos económicos que se estima causará la diabetes durante los próximos 15 años podrían reducirse enormemente con medidas de prevención primarias que reduzcan la incidencia de la enfermedad; y al mejorar la calidad de la atención se podrían reducir las complicaciones de la misma, pues en atenderlas se consume aproximadamente el 10% del presupuesto destinado a la salud. (2,4)

Una estrategia para reducir estos estragos puede ser mejorar el cumplimiento de la terapia de la enfermedad tanto en aspectos farmacológicos como no farmacológicos mediante su evaluación indirecta utilizando parámetros medibles que nos ayuden a identificar si el problema es un diagnóstico no certero, una mala prescripción, un inadecuado uso de medicamentos, dieta no cumplida, o estilo de vida poco propicio para satisfacer el régimen terapéutico propuesto por el médico. Estos parámetros mesurables deben ser pruebas de laboratorio pues la alteración de cualquiera de ellos nos proporcionará información para detectar donde puede estar la posible inconsistencia del tratamiento y de esta manera pueda ser corregido por el personal de salud en colaboración con el paciente al que también se le debe asesorar para detectar cualquier anomalía

ANTECEDENTES

en su estado de salud y saber como actuar para resolver cualquier eventualidad. (2,3,4,32)

Antes de la aparición de técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la diabetes, éste se realizaba sólo a través de las características organolépticas de olor y sabor de la orina de las personas presumiblemente diabéticas, con el desarrollo de la química clínica aparecieron las primeras pruebas diagnósticas de laboratorio como la glucosa y en caso de sospechar de alguna tendencia a desarrollar la enfermedad una prueba oral de tolerancia a la glucosa además del examen general de orina.(8,9)

Con el paso del tiempo se han diseñado pruebas que no solo permiten el diagnóstico de la enfermedad como son la glucosa en sangre y orina, examen general de orina, hemoglobina glucosilada, prueba oral de tolerancia a la glucosa, sino que además ofrecen la posibilidad de diferenciar entre los tipos I y II a través de pruebas como la cuantificación de insulina, péptido "C", búsqueda de anticuerpos contra islotes de Langerhans, anticuerpos contra insulina o anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, así también se han diseñado pruebas como microalbuminuria, perfil de lípidos y cuerpos cetónicos en orina que nos permiten evaluar el daño causado por las complicaciones secundarias o crónicas de la enfermedad y dar igualmente seguimiento del tratamiento al paciente.

El desarrollo en química clínica a permitido la evaluación del tratamiento y la realización de un diagnóstico certero y rápido no sólo de la diabetes, sino de una gran variedad de problemas de salud que al ser detectados oportunamente pueden ser corregidos o controlados hasta donde la ciencia tiene alcance. (3,22,31)

2.1 ANATOMIA Y FISOLOGIA DEL PANCREAS

El páncreas es una glándula que se localiza por debajo y por detrás del estómago, se relaciona por el lado izquierdo con el bazo y el riñón izquierdo; por su lado derecho se encuentra el duodeno y el riñón derecho. Tiene forma de lengua de color rosa, presenta lobulaciones gruesas y bien definidas, su tamaño varía entre los 16 y 20 cm y su peso oscila entre los 70 y 200 gramos, es una glándula de secreción mixta (endócrina y exócrina).(8,28)

En la parte interna central se encuentra el conducto pancreático que recorre longitudinalmente todo el páncreas, es flexible y elástico, desemboca en la tercera porción del duodeno, donde vierte la secreción exócrina pancreática, es irrigado por el tronco celiaco que se origina en la aorta abdominal, las arterias esplénica, pancreática inferior, mesentérica superior y la hepática común, la importancia de este sistema de irrigación es que permiten transportar rápidamente la secreción interna del páncreas al hígado. (8)

El páncreas es un órgano altamente innervado por el sistema parasimpático donde el nervio neumogástrico o vago incrementa la función productora de insulina y el sistema simpático disminuye la producción de insulina a través del sistema adrenalina noradrenalina al incrementar la producción de otra hormona pancreática llamada glucagon.(28)

Como ya se mencionó el páncreas es una glándula de secreción mixta, su función exócrina esta relacionada con la producción de enzimas digestivas como son la amilasa que actúa en la transformación de carbohidratos o azúcares en glucosa, la lipasa que interviene en la degradación de ácidos y grasas para poder ser

ANTECEDENTES

separan las cadenas proteicas en aminoácidos libres para su absorción. Dichas enzimas se producen en el 80 a 85% del tejido pancreático en los llamados acines pancreáticos. (9,16)

La función endócrina de esta glándula se ejecuta en el 2% de la masa total del órgano en las estructuras conocidas como islotes de Langerhans que se compone de diferentes tipos de células cada una con una función definida. (16)

Las células alfa: Constituyen el 20 % del islote y son las responsables de secretar glucagon que es la hormona contrarreguladora de la insulina, su producción está directamente regulada por los niveles séricos de glucosa, la disminución de ésta en sangre induce la producción de glucagon. Sus funciones primordiales son intervenir en la transformación de glucógeno hepático en glucosa para la producción rápida de energía (glucogenolisis) y transformar los aminoácidos y grasas en glucosa para la producción en energía rápida (gluconeogénesis).

Células beta: El 70% de las células del islote segregan insulina que influye en una gran variedad de actividades metabólicas como son el metabolismo de los carbohidratos al inducir la gluconeogénesis hepática, la síntesis de glucógeno, el desdoblamiento de glucógeno, la captación de glucosa hepática y la captación de glucosa tisular; en el metabolismo de los lípidos interviene en la síntesis y desdoblamiento de grasas; induce la síntesis de proteínas y el desdoblamiento en aminoácidos por lo que también tiene que ver con el metabolismo de la proteínas. La disminución o ausencia de insulina es la responsable del síndrome denominado diabetes mellitus.

ANTECEDENTES

Células delta: 5 a 10% de células del islote las conforman y son las responsables de secretar somatostatina que es una hormona contrarreguladora de la insulina y glucagon, disminuye la motilidad de los órganos responsables de la digestión de los alimentos, *disminuye la velocidad del metabolismo de los nutrientes para los tejidos, evita la ingesta continua de alimentos.*

Células D1 y células enterocromafines: Se encuentran en mínima cantidad su función es la de producir hormonas que regulen otras hormonas aunque aun se desconoce como actúan.
(8,9,14,54)

3.0 GENERALIDADES DE LA DIABETES

3.1 DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un trastorno caracterizado por hiperglucemia en ayunas o niveles plasmáticos de glucosa por arriba de los límites definidos durante una prueba de tolerancia a la glucosa.

La clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa incluyen: diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) y diabetes mellitus gestacional (DMG).

La alteración de la tolerancia a la glucosa incluye a aquellas personas con tolerancia normal de la glucosa pero que en alguna etapa de su vida pasada, presentaron cifras altas de glucosa sanguínea durante alguna situación especial: infecciones, cirugías, estrés, personas obesas que al bajar de peso normalizan sus cifras de glucemia, también se incluyen en este grupo de alto riesgo a las mujeres que presentaron diabetes gestacional y que al término del embarazo normalizaron sus cifras de glucosa.

La Diabetes gestacional se limita a las mujeres en las que la diabetes se inicia o se descubre durante el embarazo, no incluye a las que ya previamente eran pacientes diabéticas ya diagnosticadas. Esta diabetes tiene particular importancia, porque *puede dar lugar a la muerte o malformaciones congénitas* en el niño. La mujer con diabetes gestacional tiene muchas probabilidades de desarrollar diabetes mellitus franca en los siguientes años. (4,8,22,27,34)

DEFINICION Y CLASIFICACION

La diabetes puede definirse como una serie de síndromes heterogéneos caracterizados por trastornos metabólicos causados por la disminución de la secreción de insulina, que se asocia con lesiones características de la microcirculación, la personas diabéticas no pueden mantener las concentraciones normales de glucosa en sangre. La diabetes surge por una falta incompleta o relativa de insulina y puede ser ya sea por: Ausencia de Insulina en las células Beta en el páncreas, o por acción alterada de la insulina en las células, estas alteraciones impiden que la glucosa de la sangre penetre y se almacene en diversos tejidos, esto produce la liberación de glucosa del hígado hacia la sangre, lo que provoca un incremento en su concentración. (41)

Hay cuatro subtipos clínicos de diabetes mellitus:

- Diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I): Los pacientes con diabetes mellitus tipo I tienen una baja severa de insulina y son propensos al desarrollo de cetoacidosis, por definición los pacientes con este tipo diabetes mellitus son dependientes de insulina exógena para evitar los cuadros de hiperglucemia con sus complicaciones. Se sabe que este tipo de diabetes puede presentarse en cualquier etapa de la vida, pero se ha visto que el pico máximo de incidencia de inicio o instalación ocurre alrededor de los 11 o 12 años y casi todos los pacientes diagnosticados antes de los 20 años de edad son de este tipo. Su etiología esta relacionada con la destrucción inmunológica de las células beta del páncreas, el que la diabetes tipo I sea una enfermedad autoinmune lo sugiere la observación de que la mayoría de los pacientes, cuando se establece el diagnóstico tiene anticuerpos circulantes contra los islotes de Langerhans, insulina endógena y/o otros antígenos constitutivos de las células de los islotes, en este tipo de diabetes los factores genéticos y ambientales tienen gran influencia.

DEFINICION Y CLASIFICACION

- **Diabetes mellitus no dependiente de insulina (tipo II):** Los pacientes con diabetes mellitus tipo II tienen capacidad residual de secreción de insulina, sin que esta sea la suficiente para controlar los cuadros de hiperglucemia que se presentan. Se presenta normalmente en pacientes obesos generalmente mayores de 30 años o bien en personas delgadas pero de edad avanzada, los pacientes con diabetes mellitus tipo II no son propensos al desarrollo de cetoacidosis, *excepto durante situaciones especiales como cirugía, estrés severo o infecciones*. Los pacientes con diabetes tipo II pueden presentar complicaciones crónicas vasculares.

- **Diabetes asociada con enfermedades, medicamentos o trastornos,** esta categoría que en número de casos es la más pequeña se clasifica en: Problemas pancreáticos: por ejemplo pancreatectomía, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatitis crónica; endocrinológicos: Como el síndrome de Cushing, acromelgalia, aldosteronismo primario, glucagonoma; por el uso de medicamentos como antihipertensivos, diuréticos o glucocorticoides; por anomalías de los receptores de insulina, síndromes genéticos.

- **Diabetes mellitus relacionada con la desnutrición:** Los individuos afectados son generalmente jóvenes (entre 10 y 40 años). Presentan marcada poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Generalmente requieren de insulina para controlar su hiperglucemia, no son propensos a la cetoacidosis aunque se suspenda la insulina. Este tipo de diabetes se encuentra confinada a los países en vías de desarrollo.(45,52,50)

El establecer una clasificación para los diferentes tipos de diabetes mellitus permite la ubicación de cada paciente dentro del *esquema terapéutico que le ayude a alcanzar más rápidamente su bienestar absoluto.*

3.2 FISIOPATOGENIA, SIGNOS Y SINTOMAS DE LA DIABETES TIPO II.

Es la forma más común de diabetes, aproximadamente el 85% de la población diabética la padece, su etiología raramente se relaciona con procesos de autoinmunidad e involucra factores ambientales y genéticos.

Herencia: Actualmente se considera que el defecto resulta de la participación de varios genes junto con factores ambientales. El principal factor es la susceptibilidad genética, en gemelos monocigóticos existe una probabilidad de 41 a 94 % de presentarse la enfermedad si uno de los dos la manifiesta, mientras que en gemelos dicigóticos la probabilidad es del 3 al 21 %. Cuando el padre y la madre padecen de diabetes tipo II existe un 45 % de probabilidad de que los hijos presenten diabetes antes de los 65 años.

Hay familias en las que la diabetes tipo II se presenta en niños, adolescentes y adultos y en las cuales se ha establecido una herencia autosómica dominante. A esta forma de diabetes se le llama diabetes de adulto en el joven (MODY) y los hijos de padres con MODY tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes de inicio temprano.

Las alteraciones a nivel genético no están aún del todo establecidas pero se sabe que la alteración del gen glucógeno sintetasa origina un estado de resistencia a la insulina; las mutaciones en el gen de la insulina que la hacen no propicia para actuar a nivel celular; así como las mutaciones en las subunidades alfa y beta que provocan resistencia a la insulina. El depósito de amilina se cree que puede participar en la reducción de la población de células beta.

DEFINICION Y CLASIFICACION

Los factores ambientales son conocidos también como factores de riesgo y fueron los primeros en asociarse con la aparición de la diabetes mellitus tipo II.

Factores nutricionales: Entre este tipo de factores se encuentran la baja de peso al nacer en niños a término, obesidad, sedentarismo, estrés por trauma, cirugía o emocional, infecciones, uso de medicamentos.

Cuando al diabetes tipo II se presenta en los adolescentes normalmente es por un aumento de la resistencia a la insulina, mientras que en los ancianos es por una baja de la sensibilidad de la insulina aunado a la inactividad y la obesidad.

El sexo parece no influir en el desarrollo de la enfermedad pero se ha visto que los niveles altos de testosterona y de proteína transportadora de hormonas sexuales se relaciona con intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia en mujeres pre y postmenopausicas.

La resistencia a la insulina es otro factor importante pues hasta ahora se desconoce si la secreción alterada de insulina o la resistencia a la insulina precipitan primero la enfermedad, se asume que la falta en la secreción de insulina lleva a niveles elevados de glucosa, se produce la resistencia a la insulina y se genera una "toxicidad a la glucosa".

La resistencia a la insulina se define como un estado en el que a una concentración dada de insulina se produce un menor efecto que el normal, la resistencia a la insulina dio lugar a lo que se conoce como "Síndrome X" o "Síndrome metabólico" que incluye: Resistencia a la utilización de la glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos por VLDL, disminución de colesterol HDL, hipertensión arterial, hiperuricemia. (8,34,35)

DEFINICION Y CLASIFICACION

De acuerdo al sitio funcional de la anomalía la resistencia a la insulina se divide en:

1. Resistencia nivel prereceptor
2. Resistencia a nivel receptor
3. Resistencia a nivel postreceptor

Resistencia a nivel preceptor: Si ocurren antes que la insulina pueda llegar al receptor, estas a su vez se subdividen en:

- a) Estados de pseudoresistencia: En el caso de insulinas mutantes o cuando existen proinsulinas o hiperproinsulinas anormales.
- b) Antagonistas no hormonales: Por aumento de ácidos grasos libres, anticuerpos antinsulínicos, anticuerpos contra el receptor.
- c) Antagonistas hormonales: Glucocorticoides, hormona de crecimiento, catecolaminas, lactógeno placentario, glucagón, hormonas tiroideas.

Resistencia en el receptor: Los defectos del receptor se clasifican por:

a) Síndromes adquiridos:

- **Obesidad:** Se ha demostrado que la obesidad favorece la desaparición de entre el 50-75% de los receptores.
- Acromegalia.
- Dieta rica en grasas
- Cirrosis hepática

b) Síndromes congénitos:

- Acantosis Nigricans tipo A
- Leprechaunismo (Síndrome hereditario, facia de duende, retraso mental, hirsutismo)
- Hipertrofia acral
- Diabetes lipoatrófica.

DEFINICION Y CLASIFICACION

Resistencia a nivel postreceptor: Los síndromes de resistencia a la insulina a nivel postreceptor se agrupan en:

- a) Trastornos adquiridos:
 - Resistencia severa secundaria a obesidad
 - Diabetes tipo 2 severa en pacientes delgados
 - Diabetes tipo 1 no controlada
 - Glucocorticoides
 - Dieta rica en grasas
 - Alteraciones neurológicas
- b) Trastornos congénitos:
 - Leprechaunismo
 - Acantosis Nigricans
 - Diabetes lipoatrófica.

Independientemente de la causa de la diabetes mellitus tipo II los síntomas que refieren los pacientes con ella son: sed, orina profusa, hambre excesiva, desgano, pérdida de peso. Sin embargo solamente el 50% de los casos reportados refieren algún tipo de síntoma. (8,27,35,46)

3.3 TRATAMIENTO

La diabetes mellitus se asocia a complicaciones agudas y crónicas. Entre las complicaciones agudas se encuentran la hiperglucemia severa, la cetoacidosis, el coma hiperosmolar no cetósico, las infecciones y las complicaciones del embarazo. Las complicaciones crónicas incluyen la enfermedad microvascular, macrovascular y neuropatías. El tratamiento ideal en el individuo con diabetes debería lograr: 1) ausencia de síntomas atribuibles a la diabetes, 2) prevención de las complicaciones agudas, 3) prevención de la enfermedad microvascular y neuropática, y 4) expectativa de vida igual a la de los individuos no diabéticos.

Los objetivos del tratamiento se definen de acuerdo a la situación del paciente, en el caso de la diabetes tipo II se pretende que a través de este se logren:

- Niveles de glucosa plasmática en ayunas entre 80 - 140 mg/dl
- Glucosa posprandial plasmática de 100 - 180 mg/dl
- Hemoglobina glucosilada de 6.0-7.5%
- Colesterol plasmático en ayunas menor de 200 mg/dl
- Lipoproteínas LDL en ayunas menor de 130 mg/dl
- Triglicéridos plasmáticos en ayunas menor a 200 mg/dl

Determinar los objetivos para prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes requiere que 1) la expectativa de vida del paciente sea por lo menos de 10-15 años o más, 2) el paciente no tenga ya complicaciones crónicas significativas, 3) el paciente no tenga una enfermedad que contraindique un tratamiento intensivo, y 4) el paciente esté dispuesto y pueda seguir un régimen de tratamiento intensivo.

TRATAMIENTO

Para lograr esto se elabora un protocolo de tratamiento adecuado para cada paciente que se diseña con la colaboración del médico responsable normalmente un endocrinólogo, un dietista y un trabajador social que se encargan de analizar la situación fisiológica, económica, social y nutricional, a partir de la información que es proporcionada por el mismo paciente y apoyado en los resultados de laboratorio, pues si no existe una base clínica es poco probable que se llegue a elaborar un diagnóstico apropiado que permita un pronto tratamiento, por esta razón dentro de la elaboración de dicho protocolo también se debe considerar al Q.F.B como parte integral de este equipo de profesionales de la salud. El tratamiento que se diseñe deberá contemplar aspectos farmacológicos y no farmacológicos teniendo cada uno de ellos un peso específico en el restablecimiento del paciente, peso que le será asignado por el grupo que diseñó el tratamiento. (2,3,8,10,27,38)

3.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

3.3.1.1 SULFONILUREAS

Las sulfonilureas se han utilizado durante 40 años en el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo II, *no son eficientes para disminuir la glucosa en pacientes que tiene una marcada reducción o una pérdida total de las células beta funcionantes.*

Las sulfonilureas no reemplazan el cuidado dietético de los pacientes con diabetes tipo II, sino que lo complementan.

Actualmente se conocen sulfonilureas de primera generación: Clorpropamida, tolbutamida; segunda generación: Glibenclamida, gliclazida, glipizida; tercera generación: Glimepirida, cuya estructura química se presenta en la Fig. 1. Para la selección de la

 TRATAMIENTO

sulfonilurea idónea para cada paciente se debe considerar la potencia antidiabética intrínseca, la rapidez de inicio de acción, metabolismo y excreción. (27)

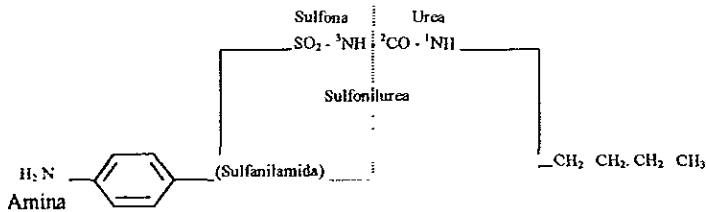


Fig. 1 Estructura química de las sulfonilureas.

Las sulfonilureas de tercera generación son más potentes y tiene menor riesgo de producir cuadros de hipoglucemia debido a la forma en como inducen su efecto antiabético, que se tratará en la sección referente al mecanismo de acción. (8,27)

3.3.1.1.1 MECANISMO DE ACCION.

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, aumentan la sensibilidad de las células beta a la secreción de insulina estimulada por la glucosa y pueden reducir la resistencia a la insulina de las células blanco, diferentes a las células beta.

La secreción de insulina se lleva a cabo en dos fases: en la primera fase la glucosa se eleva y la insulina almacenada se secreta hacia la sangre, esto se da en pulsos de 13 minutos. La segunda fase se caracteriza por un período de recuperación, y así sucesivamente, es precisamente durante la segunda fase de secreción

de insulina donde las sulfonilureas actúan para llevar a cabo su efecto normogluceante.

Cuando una sulfonilurea es administrada se une a los receptores de las células beta, cierra los canales de la membrana celular por donde pasan los iones de potasio (llamados canales de K sensibles a ATP), esto genera la despolarización o pérdida de la diferencia de potencial en la membrana de la célula beta, favoreciendo así la penetración de los iones de Ca^{2+} en la célula beta, estimulando así la liberación de insulina. Las sulfonilureas de tercera generación como la Glimpirida tiene una mayor especificidad hacia los órganos blanco y tiene incidencia disminuida de hipogluceemia que con glibenclamida pues su acción sobre los canales de K sensibles a ATP es menor y por tanto la estimulación sobre las células beta es también disminuye, además la glimpirida inhibe la secreción de glucagon en los islotes de Langerhans, sensibiliza los órganos blanco hacia la insulina e incrementar así su acción sobre la glucosa. (7,8,34)

3.3.1.1.2 FARMACOCINETICA

Las sulfonilureas son pronta y completamente absorbidas por todas las vías, por lo que actúan rápidamente cuando son administradas por vía oral. Una vez ingeridos existe una concentración demostrable en el plasma sanguíneo a los 30 a 60 minutos, para llegar al máximo a las 3 a 5 horas y descender luego en forma lenta. En el plasma están parcialmente unidas a las proteínas séricas. La diferencia más importante entre ellas, con fines clínicos, es la duración de su efecto que tiene que ver directamente con la rapidez con que se degrada cada una de las sulfonilureas, por esta razón existe un esquema de administración diferente para cada una de ellas, las características de vida media, vía de excreción y dosis recomendada se resumen en la Tabla no. 1 (16,29)

TRATAMIENTO

Medicamento	Rango de dosis (mg/día)	Vida media (h)	Metabolitos	Excreción
Tolbutamida	500-3000	4.5-6.5	Inactivos	Riñón
Cloropropamida	100-500	36	Activos o sin cambio	Riñón
Tolazamida	100-1000	7	Inactivos	Riñón
Glipizida	2.5-40	2.0-4.0	Inactivos	Riñón 80% Bilis 20%
Gliburida	1.25-20	10	Inactivos y débilmente activos	Riñón 50% Bilis 50%

Tabla 1. Características de sulfonilureas específicas.(4,27)

3.3.1.1.3 REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES.

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia, y presenta con mayor frecuencia cuando se administra en pacientes susceptibles como pueden ser los ancianos, los desnutridos, los que omiten algún alimento, o los que tienen enfermedad renal, hepática o cardiovascular. En este caso se recomiendan sulfonilureas de acción más corta. También es importante el metabolismo y la excreción de este tipo de medicamentos, pues de ellos depende también la severidad y la frecuencia de las reacciones hipoglucémicas. Las sulfonilureas que son transformadas en metabolitos activos, se asocian con más reacciones hipoglucémicas. De igual forma los fármacos o los metabolitos activos que se excretan por el riñón tiene mayor probabilidad de causar hipoglucemia en pacientes con disfunción renal, que los fármacos que se excretan por tracto biliar.

Hay efectos adversos que son independientes de la acción hipoglucémica, como la retención de agua, la hiponatremia, rubor

TRATAMIENTO

inducido por el alcohol, pueden ocurrir con las sulfonilureas de primera generación, pero no con las de segunda generación. Para evitar se presente una hipoglucemia severa, se recomienda: Iniciar el tratamiento con sulfonilureas con la menor dosis posible y aumentarla cada 4-7 días, si se trata de pacientes susceptibles de sufrir hipoglucemia se recomienda tratarlos con sulfonilureas de corta acción, deben emplearse con extremo cuidado en pacientes con disfunción renal, en este caso se prefieren sulfonilureas de corta duración y excreción biliar, crear conciencia en el paciente de no omitir sus alimentos después de haber tomado la sulfonilurea, tener cuidado con las interacciones farmacológicas.

El uso de las sulfonilureas esta contraindicado en pacientes con diabetes tipo I o diabetes pancreática, el embarazo, después de una cirugía mayor, cuando existen antecedentes de reacciones severas a la sulfonilureas o compuesto similares como las sulfas, cuando existe una predisposición a hipoglucemia severa, p.ej., en pacientes con enfermedad renal o crónica significativa. (44)

3.3.1.1.4 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

Muchos medicamentos frecuentemente utilizados pueden potenciar los efectos de las sulfonilureas y precipitar hipoglucemia, o antagonizar sus efectos y empeorar el control glucémico.

De manera general podemos clasificar las interacciones farmacológicas en aquellas que aumentan el riesgo de hipoglucemia y las que empeoran el control de la glucemia.

TRATAMIENTO

Aumentan el riesgo de hipoglucemia:

- Medicamentos que desplazan la sulfonilurea de sus sitios de unión a la albúmina como son: la aspirina, los fibratos y el trimetoprim.
- Inhibidores competitivos del metabolismo de las sulfonilureas, como el alcohol, los bloqueadores histamínicos y los anticoagulantes.
- Los inhibidores de la excreción urinaria de las sulfonilureas, p.ej. probenecid, alopurinol.
- El uso concomitante de fármacos o medicamentos con propiedades hipoglucemiantes, p.ej. alcohol y aspirina.
- Antagonistas de hormonas contrarreguladores endógenas tales como los betabloqueadores y los simpaticolíticos.

Empeoran el control de la glucemia:

- Medicamentos que aumentan el metabolismo de las sulfonilureas como son los barbitúricos y la rifampicina.
- Inhibidores de la secreción o acción de la insulina, p.ej., tiazidas, betabloqueantes, corticosteroides, estrógenos y fenitoína.(30,44)

3.3.1.2 BIGUANIDAS

Las biguanidas son derivados de la guanidina ingrediente activo de la planta conocida como Galega (*Galiqa officinalis*), que han sido utilizadas en el tratamiento hiperglucemia en personas con diabetes mellitus. Tres de ellas fueron introducidas en los años 50's la fenformina, metformina y butformina, pero a fines de los 70's se descontinuaron a la fenformina y la butformina por asociarse con problemas de acidosis láctica. (16)

La metformina es la única biguanida aceptada por la Food and Drugs Asociation (FDA) para su uso en el tratamiento de pacientes

TRATAMIENTO

diabéticos por ser un medicamento eficaz y seguro, su estructura química se muestra en la figura no. 2. Una característica importante del tratamiento con metformina en la diabetes tipo II es la disminución asociada de triglicéridos y del colesterol de muy alta densidad (HDL), así como aumento del colesterol de baja densidad (LDL). (16,27,44)

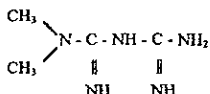


Fig.2 Estructura química de la metformina. (27)

3.3.1.2.1 MECANISMO DE ACCION

La metformina no estimula la secreción de insulina, ni favorece el aumento de peso, no causa hipoglucemia y además disminuye la hiperglucemia en los pacientes diabéticos pero no disminuye los niveles de glucosa en individuos no diabéticos. Se han propuesto algunos mecanismos de acción para lograr estos efectos.

1. Inhibe la neoglucogénesis y la producción hepática de glucosa.
2. Estimula la sensibilidad a la insulina en músculos y otros tejidos periféricos.
3. Aumenta de la captación y almacenamiento de glucosa por estos tejidos.

TRATAMIENTO

Esto a través del aumento de los receptores de insulina en la superficie celular de los tejidos sensibles a la insulina, de las unidades de transporte de glucosa en las células sensibles a la insulina y captación de glucosa por el músculo y por el tejido adiposo.

Por otra parte disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa y finalmente causa anorexia.

La metformina se recomienda en pacientes obesos resistentes a la insulina y con grado leve de hiperglucemia.(16,29)

3.3.1.2.2 FARMACOCINETICA

La metformina se absorbe sin problemas por vía oral y tiene un volumen de distribución de alrededor de 0.1 l/kg, se une a las proteínas del plasma y tiene una vida media de 11 horas.

La metformina prácticamente no se metaboliza y se excreta en la orina. Es un fármaco de acción corta por lo que conviene la administración de preparados de acción prolongada para poder realizar una toma diaria. Se sugiere que el tratamiento se inicie con una sola dosis de 500 mg/día e incrementarse a intervalos semanales hasta que se obtenga el efecto deseado sobre la glucemia o se alcance la dosis máxima tolerada.

La metformina puede utilizarse como terapia farmacológica primaria, o administrarse en combinación con una sulfonilurea o insulina. (16,29,27,49,44)

3.3.1.2.3 REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

Aunque la acidosis láctica no es una complicación común del uso de la metformina no se recomienda administrarse a individuos con propensión a desarrollarla como pueden ser lo que tiene enfermedad renal o hepática, que padecen alcoholismo o insuficiencia cardiopulmonar, y por supuesto no se debe administrar durante el embarazo.

Los efectos adversos más importantes del uso de metformina se dan a nivel gastrointestinal e incluyen anorexia, náusea, molestias abdominal y diarrea. Estos son más intensos al inicio de la terapia pero después prácticamente desaparecen. La razón por la que existe un bajo riesgo de que se presente acidosis láctica por este medicamento es que no se une a las proteínas de transporte, no es metabolizada y es excretada por el riñón, mediante secreción tubular activa, por este motivo cuando llega a presentarse normalmente existe en el paciente antecedentes de daño renal o hepático.(44)

3.3.1.3 ACARBOSA

Un problema importante para el paciente diabético es la aparición de picos de hiperglucemia postprandial los cuales son ocasionados por la rápida absorción de carbohidratos complejos así como de glucosa y la fructosa, con el fin de abatir estas elevaciones postprandiales se han desarrollado agentes farmacológicos que retarden la digestión de dichos alimentos, en este grupo se incluye a la acarbosa cuya estructura química se muestra en la figura 3, esta es un oligosacárido complejo que se ha aislado de cultivos de actinomicetos y es un inhibidor competitivo de las alfa-glucosidasas que se encuentran en el borde de las vellosidades del intestino delgado. (3,6,27)

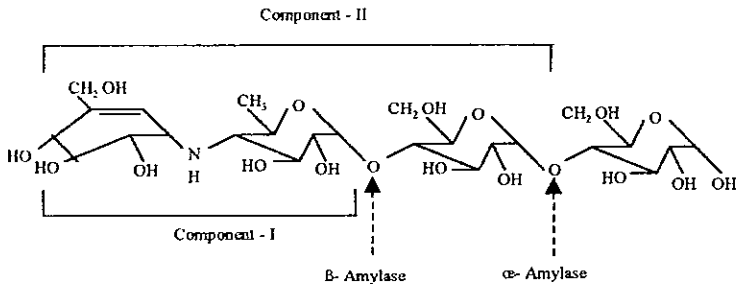


Figura 3. Estructura química de la acarbosa. (6)

3.3.1.3.1 MECANISMO DE ACCION

La acarbosa inhibe de forma competitiva a las alfa-glicosidasas entre las que se encuentran la glucosamilasa, sucrasa, y maltasas humanas, trayendo como consecuencia la marcada disminución en la ingestión de la sacarosa, almidón, maltosa y carbohidratos complejos. La digestión y la absorción de estos carbohidratos ocurre de manera lenta y a través de todo el intestino delgado y no de forma rápida y principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal.

Se ha observado que la acarbosa tiene en su estructura química un sitio común activo con las alfa-glicosidasas, el cual consiste de un sustituyente ciclohexeno y de una unidad de 4,6-dideoxy-4-amino-D-glucosa (llamado acarviosina) y se propone que el grupo amino secundario de esta estructura ocupa un grupo carboxilo esencial de el grupo de las alfa-glicosidasas que es el responsable de la ruptura glicosídica mediada por oxígeno en los diferentes sustratos.

La menor elevación de la glucemia disminuye el estímulo de la secreción de insulina y tiene como resultado niveles más bajos de insulina plasmática posprandial. (6)

3.3.1.3.2 FARMACOCINETICA

La acarbosa se absorbe perfectamente por vía oral alcanzando su concentración aproximadamente a las 2 horas posteriores a la administración, tiene un volumen de distribución de 0.32 L/kg y un límite de absorción de 5 mg/kg, su biotransformación comienza en la boca por medio de la acción de las α -amilasas, se elimina por vía renal. La acarbosa se puede agregar al tratamiento de primera elección con sulfonilureas, metformina o insulina en los pacientes con diabetes tipo II para mejorar el control glucémico. (6,8,44)

3.3.1.3.3 REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son sintomáticos de la fermentación de los carbohidratos no absorbidos como: flatulencia, distensión abdominal diarrea y borborigmos. Sin embargo la severidad de los síntomas gastrointestinales disminuyen cuando decrece la dosis de acarbosa y se tiene un buen régimen alimenticio, también se ha observado que los efectos gastrointestinales tienden a disminuir con el uso crónico del medicamento.

El riesgo de hipoglucemia por el uso de inhibidores de las alfa- glucosidasas es nulo, cuando llegan a presentarse es por el uso concomitante con hipoglucemiantes como las sulfonilureas.(21,44)

3.3.1.3.4 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

La acarbosa retarda el paso de los carbohidratos a través del intestino por lo que puede influir en la absorción de fármacos administrados de manera concomitante, por ello medicamentos como

antiácidos, resinas de ácidos biliares, absorbentes intestinales o preparaciones de enzimas digestivas deben utilizarse con gran precaución.

No existen reportes de interacciones fármaco-fármaco para la acarbosa. (6,8,21)

3.3.1.4 INSULINA

Aunque el uso de insulina en pacientes diabéticos tipo II no debe ser el tratamiento de elección puesto que esta clase de diabéticos tiene defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina la cual se refleja en el fenómeno llamado resistencia a la insulina, éste puede acentuarse y producir un fallo secundario del uso de medicamentos como la sulfonilureas y las biguanidas provocando cuadros de hiperglucemia que sólo ceden con insulina exógena.(4,11,14)

3.3.1.4.1 MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de la insulina exógena, es el mismo al de la producida por el organismo. Esta influye sobre el metabolismo de una amplia variedad de tejidos. La insulina es captada por la mayor parte de los tejidos estudiados, excepto por los eritrocitos y

TRATAMIENTO

algunas porciones del encéfalo. Se une a los receptores de la membrana celular y ejerce muchos de sus efectos en ese sitio, pero la insulina también puede entrar en la célula y actuar sobre algunos procesos uniéndose a los receptores intracelulares. (16, 29)

En el músculo y en tejido adiposo, la insulina incrementa la captación celular de aminoácidos, nucleótidos, glucosa y otros monosacáridos junto con los iones de potasio y fosfato. Los efectos de la insulina sobre el transporte de los carbohidratos suceden en cuestión de minutos y no son inhibidos por la actinomicina, sugiriendo que no se requiere la síntesis de nuevas proteínas. La insulina activa al glucógeno sintetasa y a la hexocinasa. En el tejido adiposo además inhibe la lipasa que transforma a los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos a partir de la glucosa conduciendo a la resíntesis de los triglicéridos partiendo de los ácidos grasos. (29)

La insulina hace disminuir la salida de glucosa y urea del hígado y aumentar la captación de potasio y fosfato por este órgano, además la insulina estimula la glucólisis e inhibe la gluconeogénesis.

En el diabético la formación de glucógeno en el hígado y en el músculo está disminuida, así como el consumo de glucosa por los tejidos y su conversión en grasa; además existe un aumento de formación de glucosa a partir de glucógeno hepático y de las proteínas. La insulina facilita la utilización de la glucosa.

Al restaurarse el metabolismo hidrocarbonado, se detiene la lipólisis, la movilización de grasa y la formación excesiva de cuerpos cetónicos, así mismo disminuye la cetonemia, desaparece la hiperlipemia y la cetonuria. (16, 29,35)

3.3.1.4.2 FARMACOCINETICA

De manera comercial existen diferentes preparados de insulina entre ellos se encuentran la insulina zinc cristalina, insulina globina, protamina zinc insulina. Todas ellas por vía bucal se destruyen y

no se absorben. Por vía subcutánea, la más comúnmente utilizada, la insulina se absorbe perfectamente, pero la velocidad de absorción depende de la solubilidad de la insulina utilizada. La insulina soluble que son la no modificada y la insulina zinc cristalina, se absorben velozmente y sus efectos son rápidos y de poca duración. La insulina zinc protamina, en cambio, siendo insoluble, al inyectarse en suspensión acuosa, se disuelve muy lentamente en el lugar de inyección y así se absorbe, de manera que sus efectos son lentos y prolongados. La insulina isófana y la insulina zinc (lenta), en suspensión, son de absorción y acción intermedias. (16, 29).

Una vez absorbida, la insulina pasa al torrente sanguíneo, donde circula en dos formas: a) libre; b) combinada con las globulinas beta y gamma del plasma, desde la sangre la insulina pasa a los tejidos, especialmente músculo, hígado, riñón y tejido adiposo; el volumen de distribución es de 0.1 l/kg.

En todos los tejidos del organismo pero principalmente en el hígado y el riñón la insulina es degradada por la enzima denominada glutatióninsulinatranshidrogenasa. El proceso consta de tres pasos: a) la enzima glutatiónreductasa destruye los enlaces disulfuro del glutatión; b) la glutatióninsulinatranshidrogenasa cataliza la transferencia de hidrógeno del glutatión reducido a la insulina, con ruptura de los puentes disulfuro entre las cadenas A y B y liberación de ellas en su forma

reducida, mientras que el glutatión es reoxidado; c) las cadenas A y B se degradan rápidamente por proteólisis. Todo este proceso lleva a la pérdida de la actividad farmacológica de la insulina. En esta forma, la mayor parte de la insulina inyectada por vía subcutánea es degradada y alrededor del 10% se excreta en orina. (16)

3.3.1.4.3 REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

Las dosis excesivas de insulina, tanto en individuos diabéticos como sanos, son capaces de llevar a cuadros de hipoglucemia, que se caracterizan por sensación de hambre y vacío en el estómago, náuseas, vómitos, taquicardia, palpitaciones, trastornos mentales graves parecidos a los que aparecen por intoxicación alcohólica e incluso la muerte.

Estas manifestaciones son de aparición más brusca y frecuente con las insulinas de acción corta que con la de efecto prolongado y su tratamiento fundamental consiste en la administración de glucosa o sacarosa.

Otra reacción adversa son los fenómenos alérgicos producidos por las insulinas debido a la presencia de inmunoglobulinas IgE, que pueden ser sistémicos y locales. Todos estos fenómenos son inmediatos a la inyección y más frecuentes con las insulinas menos purificadas.

Las inyecciones subcutáneas repetidas de insulina en el mismo lugar pueden producir reacciones en el tejido celular graso denominadas de lipoatrofia. (16, 29, 35).

TRATAMIENTO

Debe administrarse con precaución en los enfermos coronarios y durante el infarto de miocardio, evitando cuidadosamente la hipoglucemia (29).

3.3.1.4.4 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

La adrenalina provoca hiperglucemia y antagoniza la acción de la insulina, el propranolol puede incrementar el efecto hipoglucemiante de

la insulina por lo que se debe disminuir sus dosis, la clonidina es capaz de inhibir el aumento de las catecolaminas provocado por la hipoglucemia insulínica y la guanettedina puede aumentar la acción de la insulina, el glucagón y las hormonas tiroideas antagonizan el efecto de la insulina, asimismo, como los corticoides son hiperglucemiantes, aumentan los requerimientos de insulina en los diabéticos, los anticonceptivos orales disminuyen la tolerancia a la glucosa y en pacientes diabéticas pueden requerir un aumento de la dosis de los fármacos hipoglucemiantes, las tetraciclinas pueden aumentar la acción hipoglucemiante de la insulina. (16).

3.3.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

De manera general se refiere que el tratamiento de la diabetes tipo II debe iniciarse con un tratamiento no farmacológico, y en algunos enfermos ésta puede ser la única intervención en el mantenimiento de la normoglucemia, en la actualidad han aparecido nuevas sugerencias sobre la ingestión de hidratos de carbono, grasas, proteínas, uso de fibra y la alternativa de un plan dietético a base de cambios en forma individualizada. Por otro lado, debe promoverse la práctica de un ejercicio regular, con lo que se logra una mayor sensibilidad a la acción de la insulina y disminución de la hiperinsulinemia. Una mejoría en el perfil de lipídico contribuye a bajar de peso y disminuye la carga de los factores de riesgo cardiovasculares. (45).

3.3.2.1 ALIMENTACION

La terapia nutricional constituye un componente esencial del cuidado y del tratamiento integral de la diabetes.(2.45,27)

En este aspecto no existe una dieta diabética única o una dieta aceptada o dictada por alguna instancia de salud, sin embargo la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propone una dieta basada en la evaluación nutricional y en el objetivo final de la terapia dietética que en el caso de las personas diabéticas es ayudarlas a llevar a cabo modificaciones en la dieta y en las actividades físicas, compatibles con un mejor control metabólico y una reducción de las complicaciones, para ello se pretende alcanzar objetivos como: lograr niveles de glucosa cercanos a lo normal, niveles óptimos de lípidos, proporcionar las calorías adecuadas para un peso razonable, un crecimiento y desarrollo normales, y para el embarazo y lactancia, prevenir, retrasar o tratar las complicaciones relacionadas con la nutrición, mejorar la salud mediante una nutrición óptima. (7, 10, 30)

Para proponerle al paciente una terapia dietética que satisfaga los objetivos antes mencionados esta debe enfocarse en el caso del diabético tipo II restringir las calorías para favorecer la pérdida moderada de peso en caso de existir obesidad, incrementar la actividad física, modificar el consumo de grasa, mejorar la selección de alimentos,

espaciar los alimentos durante el día, monitorear la glucosa sanguínea, la hemoglobina glucosilada, los lípidos, la presión arterial, agregar medicamento si es necesario.

Uno de los factores más importantes para el control diabético a través de una buena alimentación es la ingesta calórica la cual es normalmente modificada en el paciente sugiriéndole que

TRATAMIENTO

consume solamente la cantidad necesaria para mantener o alcanzar un peso razonable, en la tabla 2 se muestran las consideraciones para los cálculos esenciales de los requerimientos calóricos en todas las fases del ciclo vital. Las necesidades basales de calorías dependen de la

estatura, el peso, y de los patrones de actividades/ejercicios no habituales. La prescripción de calorías debe también considerar los antecedentes del peso y el control metabólico deseado (2,7,22).

TRATAMIENTO

EDAD	REQUERIMIENTOS CALORICOS
10-12 años	1 Kcal el 1er año + 100 cal/año después
Mujer:12-15 años	1.5-2.0 Kcal + 100 cal/año después de los 12
Hombre:12-15 años	2.0-2.5 Kcal+200 cal/año después de los 12
Mujer:15-20 años	29-33 Kcal/kg PD
Hombre:15-20 años	26-31 Kcal/kg PD
Adulto: Físicamente activo	26-31 Kcal/kg PD
Moderadamente activo	26-31 Kcal/kg PD
Sedentario	22-26 Kcal/kg PD
Sedentario > 55años y/o inactivo	22 Kcal/kg PD
PD Preembarazo	30 Kcal/kg.día
Lactancia	33-37 Kcal/kg.día

PD. Peso deseable

Tabla 2. Consideraciones para los cálculos de requerimientos calóricos

El peso deseable (PD) esta directamente relacionado con la talla, así el PD en una persona con talla pequeña independientemente del género debe ser menos del 10%, en la talla mediana para mujeres es de 45 Kg hasta 150 cm + 2.5 Kg por cada 2.5 cm adicionales, mientras que en el hombre hasta 150 cm debe ser 48 Kg + 2.7 Kg por cada 2.5 cm adicionales, en personas mayores de 180 cm su peso debe ser 10% más que su talla. (7, 27)

El primero y más importante paso para diseñar la terapia nutricional es una evaluación individualizada que incluye una historia dietética inicial y los registros actuales de alimentación, el tipo de medicamentos utilizados, los resultados de laboratorio, el estilo de vida, la motivación y la capacidad para comprender la información. A partir de esto se debe mantener una estrecha comunicación con los demás integrantes del equipo de trabajo y proponerle al paciente una nutrición que satisfaga en la medida de lo posible los puntos arriba mencionados.

El uso de varios enfoques para los planes de alimentación proporciona mayor flexibilidad y selección a la persona con diabetes y es especialmente útil para los pacientes frustrados o desanimados por métodos dietéticos previos. La elección de un plan de alimentos depende tanto de la experiencia del dietista con las diferentes estrategias así como del enfoque que mejor satisface las necesidades individuales del paciente.(2, 30)

3.3.2.2 EJERCICIO

Como parte importante del tratamiento no farmacológico del paciente diabético se recomienda el ejercicio físico. Sin embargo, el ejercicio aumenta el efecto de la insulina, disminuye los requerimientos

TRATAMIENTO

de insulina y aumenta el riesgo de reacciones hipoglucémicas durante o después del ejercicio. (1,23,27)

En los pacientes con diabetes mellitus tipo II, el ejercicio es un componente importante de tratamiento, y se debe prescribir junto con una dieta adecuada e hipoglucemiantes orales como parte de un programa de tratamiento integral.

Los beneficios del ejercicio en los pacientes con diabetes son:

1. Disminuir las concentraciones de glucosa durante y después del ejercicio.
2. Disminuye las concentraciones basales y postprandiales de insulina
3. Mejora la sensibilidad a la insulina.
4. Disminuye los niveles de hemoglobina glucosilada.
5. Mejora el perfil de lípidos: Disminuye los triglicéridos, las LDL y aumenta las HDL.
6. Mejora la hipertensión leve a moderada.
7. Mayor gasto de energía con esto aumenta la pérdida de grasa, preserva la masa corporal magra.
8. Condicionamiento cardiovascular.
9. Aumenta la fuerza y flexibilidad.

En los pacientes con diabetes tipo II, la mejoría de la sensibilidad a la insulina por el ejercicio físico regular puede ser de gran importancia para mejorar el control glucémico a largo plazo, la mejoría en el perfil de lípidos se logra corriendo de 13 a 18 Km/semana y aumentando progresivamente hasta distancias de aproximadamente 60 Km.

TRATAMIENTO

El ejercicio mejora la función cardiovascular (menor frecuencia cardíaca en reposo, aumento del volumen latido y disminución del trabajo del corazón), aumenta el condicionamiento y la capacidad de trabajo físico, y mejora la sensación de bienestar y la calidad de vida. (1,4,10,23,27).

Las sesiones de ejercicio siempre deben iniciarse con una sesión de 30 minutos de estiramiento y después favorecer las actividades aeróbicas.

Los programas de ejercicios mejoran la disponibilidad de insulina y disminuyen el promedio de las concentraciones de glucosa. El aumento en el gasto de energía que se asocia con el ejercicio, cuando cambian con restricción calórica, puede ayudar en la reducción de peso.

Los pacientes con diabetes tipo II generalmente son de mayor edad, y frecuentemente obesos, y pueden tener complicaciones significativas a largo plazo.

Este grupo de pacientes debe seleccionar el ejercicio que tenga menos riesgo de lesión y que aumente la motivación y participación. A diferencia de los pacientes con diabetes tipo I, no ocurren problemas en la regulación de la glucosa, con excepción de problemas ocasionales de hipoglucemia en pacientes que reciben sulfonilureas. En pacientes tratados sólo con dieta, no son necesarios los alimentos antes, durante o después del ejercicio salvo cuando este es muy vigoroso o de larga duración.(10, 27)

3.4 COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La diabetes mellitus es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en la actualidad. Los avances recientes en la comprensión de la patogenia de los diversos tipos de diabetes y los mecanismos mediante los cuales ocurren las complicaciones permiten proporcionar con mayor eficiencia el tratamiento preventivo y restaurador.

La diabetes mellitus se asocia a complicaciones agudas y crónicas. Las complicaciones agudas incluyen la hiperglucemia severa, la cetoacidosis, las infecciones, las complicaciones del embarazo. Las complicaciones crónicas incluyen la enfermedad microvascular, macrovascular y neuropática, éstas se manifiestan clínicamente después de varios años de diabetes, el objetivo del tratamiento es evitar o retardar la presencia de estas complicaciones. (Lebovitz)

El principal problema de las complicaciones especialmente de las crónicas es que su aparición es lenta y sus manifestaciones son de manera aislada y prolongada, por lo que cuando se presentan como tales en ocasiones el tratamiento para el restablecimiento del daño no es tan efectivo como se deseara, por este motivo en este capítulo describiremos brevemente las complicaciones crónicas más frecuentes.

3.4.1 COMPLICACIONES OCULARES

Un problema de salud por el cual cursan aproximadamente el 20% de los pacientes diabéticos tipo II es la retinopatía diabética (RDP) la que produce cuando los niveles elevados de glucosa ocasiona cambios estructurales, fisiológicos y hormonales que afectan los

capilares de la retina, haciendo que éstos se vuelvan menos competentes funcionalmente. Seis procesos clinicopatológicos se reconocen en la RDP:

1. Pérdida de los pericitos de los capilares retinianos.
2. Abombamiento de las paredes capilares para formar microaneurismas.
3. Cierre de capilares y arteriolas de la retina.
4. Aumento de permeabilidad de los capilares retinianos.
5. Proliferación de nuevos vasos y tejido fibroso.
6. Concentración del vítreo y proliferación fibrosa subsecuente desprendimiento de la retina debido a la tracción.

La RPD también puede alterar la estructura de la mácula, alterando significativamente su función, la más común es el edema macular diabético (EMD) que puede ser:

- Leve: Cuando se presentan unos cuantos aneurismas y hemorragias espacidos y/o en presencia de exudados duros.
- Moderado: Más extensas hemorragias retinianas y/o microaneurismas, alteraciones retinianas microvasculares leves (ARMI), rosarios venosos tempranos.
- Severo a muy severo: Hemorragias y/o microaneurismas severos en los 4 cuadrantes, más extensas ARMI o rosarios venosos por lo menos en 2 cuadrantes.

El EMD puede asociarse a cualquier fase de la RPD. La evaluación apropiada requiere examen esteroscópico de la mácula con lámpara de hendidura y/o fotografía del fondo de ojo. La pérdida de la visión causada por la diabetes generalmente es debido a una hemorragia en el vítreo que no se resolvió a RPD que lleva a la formación de tejido fibroso y desprendimiento de la retina por tracción a EMD. (3,4,18,20,30)

La frecuencia de la evaluación ocular en el paciente con diabetes tipo II es anual con la salvedad de ser practicada en el momento de establecer el diagnóstico, pues la RDP se encuentra en 3-4 % de los pacientes con menos de 4 años, y después de 15 años está presente en el 5-20 % de la población. Por lo tanto, los pacientes con diabetes tipo II tiene más probabilidad de tener retinopatía diabética cuando se establece el diagnóstico y tiene mayor probabilidad de desarrollar retinopatía diabética más pronto después de establecido el diagnóstico.(3,27)

El tratamiento adecuado de la retinopatía diabética ha sido influido por los resultados de tres estudios importantes. El estudio de retinopatía Diabética (DRS) estableció definitivamente los efectos beneficiosos de la fotocoagulación con láser distribuida en toda la retina. El estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS) demostró el beneficio del tratamiento local con láser para el EMD y proporcionó datos para conocer el momento más adecuado de la cirugía con láser. Finalmente el Estudio de la Vitrectomía en la RDP estableció directrices acerca del momento oportuno de la pérdida visual causada por hemorragia en el vítreo. El ETDRS determinó que:

1. La cirugía focal con láser es eficaz para tratar el EMD.
2. La fotocoagulación panretiniana con láser reduce el riesgo de pérdida visual severa, si se aplica tempranamente o cuando se desarrolla la RDP de alto riesgo, esto es, la neovascularización alrededor o dentro del disco del nervio óptico afectado es mayor o igual a $\frac{1}{4}$ del área del disco y/o además existe hemorragia reciente.
3. El tratamiento con aspirina no modifica la progresión de la RDP. (4,18,30)

3.4.2 COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Las alteraciones de las lipoproteínas son frecuentes en la diabetes y contribuyen significativamente a sus complicaciones principalmente las relacionadas con obstrucción de los grandes vasos sanguíneos, así la dislipidemia puede incrementar la susceptibilidad a aterosclerosis en individuos con resistencia a la insulina que es una de las causas de diabetes tipo II (21). Las alteraciones de las lipoproteínas a menudo preceden el inicio de la diabetes mellitus y persisten a pesar de alcanzar la normogluemia. (21,27,35).

La más frecuente alteración de las lipoproteínas en la diabetes tipo II es la elevación de las VLDL, que se manifiesta por hipertrigliceridemia con leve hipercolesterolemia, a menudo el HDL se encuentra disminuido al igual que el LDL que en ocasiones también puede estar en concentraciones normales.

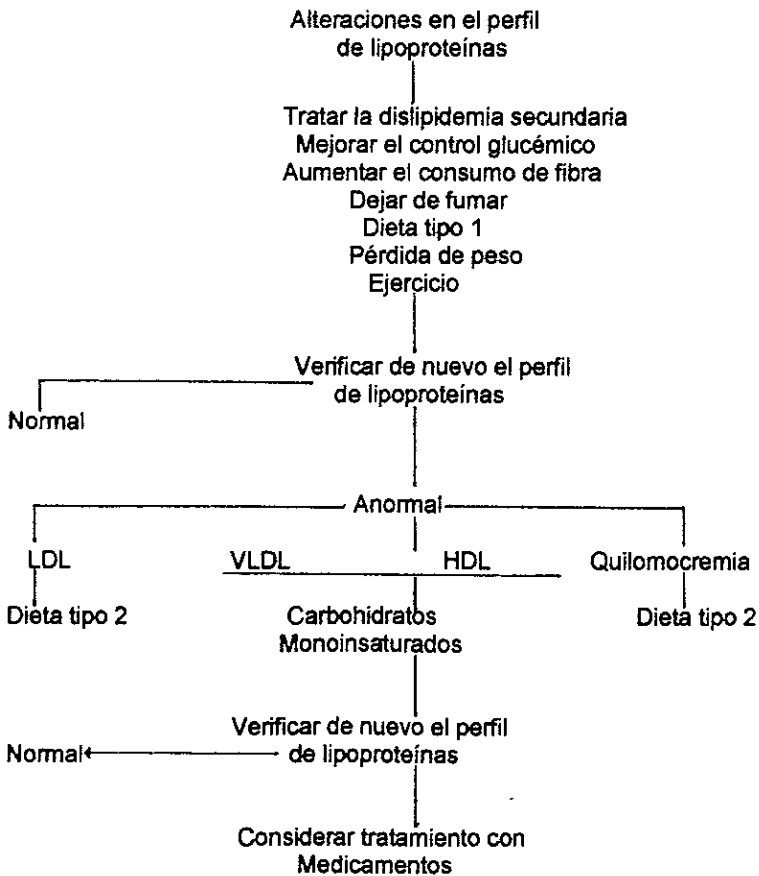
El evaluar periódicamente los niveles de lípidos en el diabético, especialmente de VLDL, HDL, colesterol y triglicéridos permitirá que en el momento de encontrar alteraciones en sus concentraciones se proporcione el tratamiento que permita la regulación de los lípidos en el organismo, pues la reducción de la cantidad de las lipoproteínas aterogénicas producen retardo en la progresión, estabilización o inclusive regresión de las lesiones ateroscleróticas, pues se ha observado que en pacientes diabéticos la hipertrigliceridemia correlaciona más con la enfermedad cardiovascular.(11,13,21,29), .

El desarrollo de la aterosclerosis es dependiente de otros factores de riesgo además de la dislipidemia, los más importantes de los cuales incluyen rasgos genéticos que predisponen a la aterosclerosis, el tabaquismo, la hipertensión y la obesidad, sin embargo si se ha determinado que la frecuencia de taponamientos de los grandes vasos

COMPLICACIONES

sanguíneos tiene como un importante factor de riesgo la diabetes principalmente la no dependiente de insulina. (Lebovitz)

Cuando se detectan alteraciones en el perfil de las lipoproteínas se recomienda seguir el siguiente esquema de tratamiento:(11)



Dieta tipo 1: Limitación en el consumo de colesterol a < 300 mg/día, grasa saturadas a < 10 % de las calorías totales, y el resto de calorías de la grasa divididas por igual entre polinsaturadas y monoinsaturadas.

COMPLICACIONES

Dieta tipo 2: Las grasas saturadas se limitan al 7% de las calorías diarias y el colesterol a 200 mg.

El tratamiento farmacológico que se sugiere para controlar los problemas de dislipidemia se resumen en la tabla no. 5

LIPOPROTEINA	1ª. ELECCION	2ª. ELECCION
C-LDL	Lovastatina Resina biliar	Gemfibrozil
C-VLDL C-HDL	Lovastatina Gemfibrozil	Niacina
Quilomicronemia	Gemfibrozil	Niacina

Tabla No. 5 Fármacos recomendados en el tratamiento de la dislipidemia (29)

3.4.3 COMPLICACIONES RENALES

La nefropatía diabética clínicamente es menos frecuente en la diabetes tipo II y ocurre en el 5-10 % de los pacientes. La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Aunque la diálisis y el trasplante evita la muerte por uremia, la expectativa de vida no es mayor de los 5 años. Por este motivo, es importante reconocer las etapas más tempranas de la nefropatía para implementar un tratamiento adecuado, pues una vez que se detecta la proteinuria en cantidades mayores a los 500 mg/24 horas, es inevitable la progresión a IRCT. (Lebovitz)

La mayoría de pacientes que desarrollan insuficiencia renal tienen un deficiente control glucémico y también se ve afectado por factores genéticos, alteraciones hemodinámicas, exacerbadas por el consumo excesivo de proteínas y la hipertensión arterial.

La albuminuria, o la microalbuminuria, es frecuente al establecer el diagnóstico y normalmente no se encuentran alteraciones

COMPLICACIONES

histológicas renales, pero el flujo sanguíneo renal (FR) y la filtración glomerular (FG) están aumentados. En 3 años, se hace evidente el aumento en la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular que son indicativos de nefropatía.

En los 10-15 años subsecuentes, hay un daño histológico progresivo, pero persiste la filtración glomerular, y los datos de laboratorio sugieren afectación renal. Aproximadamente 15 años después, se detecta albuminuria (>300 mg/día), y la elevación del FR y de la FG regresan a niveles normales. Este signo es el presagio del inicio de la insuficiencia renal progresiva.

Al inicio de la albuminuria o inmediatamente antes, la mayoría de los pacientes desarrollan hipertensión arterial, y el incremento de la presión acelera marcadamente la progresión de la enfermedad renal. El tratamiento eficaz de la hipertensión es la única intervención que retarda, la progresión a IRCT.

Se ha reconocido una etapa "preclínica" de la nefropatía diabética, caracterizada por microalbuminuria. La microalbuminuria, o la excreción de albúmina en el rango de 30-300 mg/día, es anormal, no puede detectarse con los exámenes habituales y es la primera evidencia de laboratorio de la nefropatía diabética. Afortunadamente existen pruebas para la detección de la microalbuminuria.

El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) durante la etapa de microalbuminuria ha logrado reducir los niveles de microalbuminuria. La identificación de ésta representa un evento crucial en el tratamiento de la nefropatía diabética ya que la intervención en esta fase, con un control glucémico estricto, inhibidores de la ECA y dieta baja en proteínas, detiene la progresión de la nefropatía.

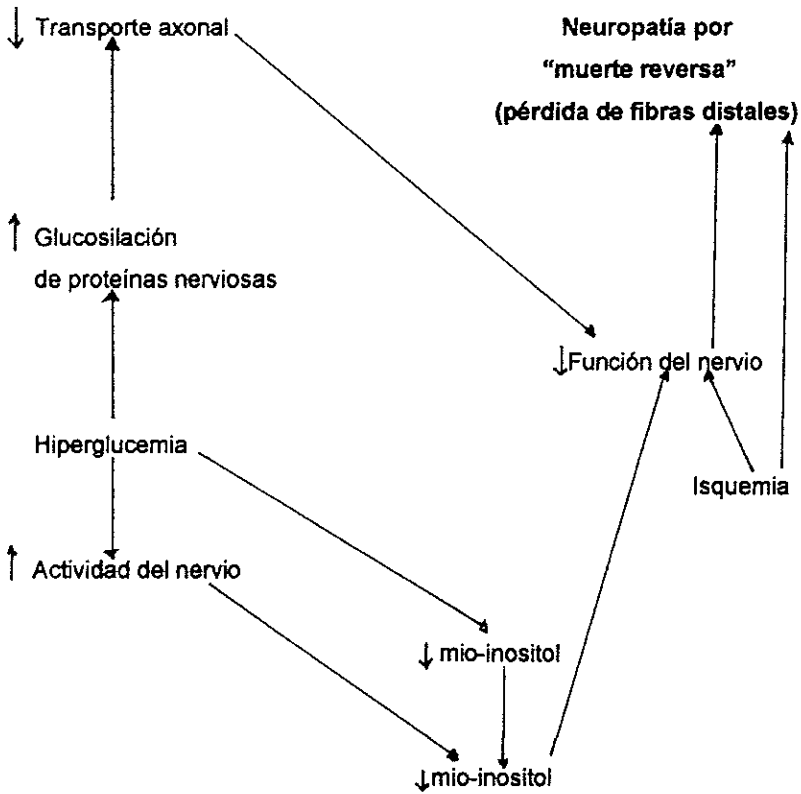
3.4.4 COMPLICACIONES NERVIOSAS

La neuropatía en pacientes diabéticos se manifiesta comúnmente por dolor y/o debilidad muscular en las extremidades inferiores, este tipo de trastorno es insidioso y progresivo por lo que es importante la detección temprana para prevenir el mayor daño posterior.

Los mecanismos que pretenden explicar la etiología de la neuropatía diabética se resumen en el esquema no. 2. La hiperglucemia interfiere con el metabolismo celular en dos formas: 1) Estimula la vía de los polioles, una vía alterna del metabolismo de la glucosa, ocasionando la acumulación intracelular del sorbitol y 2) inhibe competitivamente la captación de mio-inositol. Ambas tienen como resultado la disminución del mio-inositol del nervio, un importante componente de la membrana. La actividad de la ATPasa del Na y del K está disminuida cuando se reduce el mio-inositol de la membrana. Esto agrava más la captación de mio-inositol dependiente de Na. Además, hay una glucosilación aumentada de las proteínas del nervio. El efecto acumulado es una alteración de la conducción nerviosa y del transporte axonal. La isquemia causada por la enfermedad vascular puede disminuir todavía más la función nerviosa.

Los factores como la estatura, el género masculino, edad, duración de la diabetes, control de la glucosa, nivel de colesterol y tabaquismo favorecen la aparición de problemas neuropáticos.

Actualmente, el tratamiento de primera línea es la prevención y la educación. Las alteraciones metabólicas pueden prevenirse o revertirse si no han ocurrido cambios estructurales, mediante un buen control glucémico.



Esquema No. 2. Hipótesis de la etiología de la neuropatía diabética (Lebovitz)

Se debe advertir a los pacientes que el daño concurrente a los nervios por alcohol y tóxicos químicos pueden agravar el desarrollo y/o acelerar la progresión de la neuropatía diabética. Se debe instruir a los pacientes acerca de los métodos y la importancia de prevenir lesiones en los pies.

El tratamiento de la neuropatía está dirigido hacia el tipo del dolor del nervio periférico, así cuando se trata de una disestesia es decir dolor causado por el contacto con objetos que normalmente no causan dolor, p. Ej., vestirse, o acostarse, en este caso se sugiere utilizar crema de capsaicina en las áreas afectadas.

Si se trata de parestesia que se describe como adormecimiento y/o sensación de quemadura o ardor, entonces se trata con imipramina administrada por vía oral. Sin embargo en todos los casos un adecuado control glucémico favorece la disminución de los síntomas.

4.0 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO A TRAVES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El Q.F.B. que asume plenamente su participación en la terapia del paciente diabético también debe saber cual es su participación dentro del equipo de salud que pretende ayudar al diabético.

Siempre que se propone un esquema terapéutico al paciente se debe pensar en cuales serían las posibles causas por las que éste pudiera no cumplirse en su totalidad, con esta finalidad el farmacéutico tiene entre sus funciones más importantes la evaluación de estos esquemas mediante parámetros: a) Clínicos, b) De laboratorio, c) Farmacocinéticos.

La importancia de dar seguimiento a la terapia es que nos permite identificar los problemas que pueden ser ocasionados por los medicamentos prescritos, establecer prioridades para solucionar y encontrar parámetros para evaluar la terapia desde el punto de vista efectividad y reacciones adversas. Para lograr estos objetivos se cuentan con métodos a) retrospectivos, a través de historias clínicas y b) prospectivos, mediante pruebas de laboratorio, anamnesis farmacológicas, identificación del problema, determinar si el problema es causado por fármacos, determinar las metas terapéuticas es decir si lo que se pretende es aliviar, curar o controlar los síntomas de la enfermedad, determinar las alternativas terapéuticas, determinar el plan terapéutico y los parámetros de seguimiento.

Los parámetros de seguimiento son aquellos criterios objetivos es decir, medibles por medio de aparatos y/o pruebas

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

de laboratorio y subjetivos que son los no medibles, que se obtienen a partir de la apreciación del paciente.

La obtención y análisis de estos parámetros de seguimiento son la pauta a seguir para comprender si el éxito o fracaso de una terapia se debe al tipo de esquema terapéutico, al estado socioeconómico del paciente, a la no adecuada selección de los medicamentos o a la transgresión directa de la terapia por parte del paciente.

En el caso del paciente diabético tipo II pueden ser varios los factores que favorecen el fracaso de la terapia sobre todo aquellos que involucran su estilo de vida, que implican pequeñas modificaciones de sus hábitos, sin embargo y esto es importante mencionarlo en ocasiones el no alcanzar la normoglucemia, se debe a un mal diagnóstico que conlleva a un inadecuado tratamiento farmacológico que en nada ayuda al control de la glucosa.

Por este motivo es importante retomar o afianzar los parámetros de seguimiento que en su momento ayuden a la identificación del problema y pronta solución en beneficio del paciente, en este trabajo se hablará solamente de un parámetro de seguimiento objetivo que son las pruebas de laboratorio tanto diagnósticas como de seguimiento de la terapia para el paciente diabético tipo II, por ser el laboratorio una de las partes más importantes dentro del monitoreo del paciente, pues nos permite conocer si el fallo en la terapia es por un mal diagnóstico, un inadecuado esquema farmacológico o bien por la falta de atención del paciente esto mediante la observación de alteraciones en los valores de referencia de las pruebas sugeridas.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio como ya se mencionó nos proporcionan información acerca de la condición de salud de nuestros pacientes y asimismo nos permiten identificar incongruencias en la terapia, los estudios de laboratorio que se sugieren para apoyar el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II son:

- Glucosa en ayunas
- Glucosa postprandial
- Prueba de Tolerancia a la glucosa.

Una vez que se ha diagnosticado y que el paciente se encuentra dentro de un esquema terapéutico es conveniente evaluar dicho tratamiento para este fin se sugieren las siguientes pruebas de laboratorio:

- Perfil de lípidos
- Hemoglobina glucosilada
- Cuerpos cetónicos
- Proteinuria y microalbuminuria
- Insulina
- Péptido "c"
- Glucosa en orina

Sin embargo el papel del Q.F.B. no debe concretarse exclusivamente a ser un aparato más dentro del laboratorio, debe comprometerse con cada uno de los resultados de laboratorio y en el caso de los pacientes diabéticos debe actuar como un educador que le ayude al diabético a entender su enfermedad y la importancia de estar continuamente evaluando la terapia cuya *única finalidad debe ser el bienestar físico, moral y emocional del paciente.*

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

4.1 PRUEBAS CLINICAS DE DIAGNOSTICO:

El diagnóstico certero de la diabetes como de las demás enfermedades es la base para proporcionar al paciente un esquema terapéutico que le permita alcanzar el bienestar físico y emocional, indiscutiblemente el Q.F.B. y el laboratorio clínico juegan un importante papel en el diagnóstico de la diabetes, pues la correcta realización de las técnicas de química clínica y la *información que puede obtener a partir de los resultados implican* que el tratamiento que se le prescriba al enfermo será adecuado para él, por otra parte si el Q.F.B. intercambia información con los demás integrantes del equipo de salud (médico, nutriólogo, trabajador social) se facilitará el pronto manejo terapéutico del paciente diabético lo que disminuirá considerablemente la aparición de posibles complicaciones de la enfermedad, en este sentido la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) propone como pruebas diagnósticas: la prueba de tolerancia a la glucosa, la glucosa en ayunas y la glucosa postprandial.(27)

4.1.1 GLUCOSA EN AYUNAS

4.1.1.1 FUNDAMENTO.

Los monosacáridos glucosa, fructosa y galactosa, productos finales de la digestión de carbohidratos en el tubo digestivo, son absorbidos por la mucosa del duodeno y de la primera parte del intestino delgado.

Toda la glucosa que no se necesita de inmediato es fosforilada a glucosa-1-fosfato, primer paso de su transformación en una sustancia de reserva, un polímero ramificado, el glucógeno

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

que se almacena principalmente en el hígado y en el músculo esquelético. (29)

La diabetes como ya se mencionó son una serie de trastornos que desequilibran al metabolismo de los carbohidratos básicamente el de la glucosa, debido a que la falta o escasa funcionalidad de la insulina provocan que esta no penetre al interior de la célula para que lleve a cabo todos los procesos que el organismo necesita, con esto los niveles plasmáticos de glucosa se ven incrementados y cuando es cuantificada se encuentran valores por encima de lo normal. (19,29)

Las técnicas que existen para la cuantificación de glucosa se clasifican en:

1) Métodos basados en la capacidad reductora de la glucosa: Todos los métodos que utilizan las características químicas de la glucosa aprovechan su forma enediol que es sumamente reactiva y se oxida fácilmente, incluso por la acción del oxígeno gaseoso. Consecutivamente a la oxidación la cadena de carbonos se rompe, dando lugar a la formación de cadenas ácidas más cortas. La reacción no es estequiométrica. Según cual sea el grado de oxidación, que depende del pH, de la temperatura, de la concentración salina y de la concentración del oxidante, se forman muy diversos productos. Entre estos métodos se encuentran los que utilizan el ferricianuro como oxidante, en donde los iones amarillos de ferricianuro $(CN)_6Fe$ son reducidos en solución alcalina, transformándose en iones ferricianuro $(CN)_6Fe$, son incoloros. Una de las ventajas que posee este procedimiento es que el ferricianuro no es fácilmente reoxidado por acción del aire. La reacción que muestra esta técnica está descrita en la figura No. 4:

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

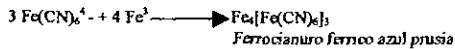


Figura No. 4 Reacción de oxidación de glucosa por ferrocianuro

Otra técnica es la que emplea al cobre como oxidante: El Cu^{2+} en solución alcalina, en caliente, es reducido a Cu^+ , el cual se combina con iones OH^- para formar CuOH , de color amarillo. El color transforma a su vez el CuOH en Cu_2O de color rojo; ambos compuestos cuprosos son insolubles. Para evitar la precipitación del hidróxido de cobre o del carbonato de cobre del reactivo se compleja el Cu^{2+} mediante citrato o tartrato. Si las condiciones de la determinación se controlan cuidadosamente el Cu_2O producido es directamente proporcional a la cantidad de glucosa presente.

(19)

1) Métodos que dependen de la formación de color con fenoles en ácido sulfúrico concentrado: Estos métodos se basan en la formación de hidroximetilfurfural cuando se calienta la glucosa con un ácido fuerte (Fig. 5):

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

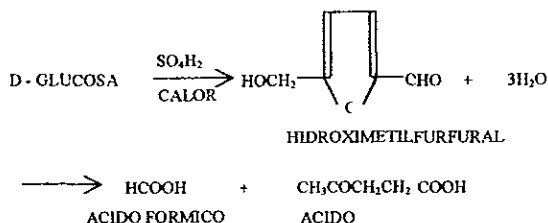


Figura 5. Formación de hidroximetilfurfural a partir de glucosa y ácido sulfúrico

La cantidad de hidroximetilfurfural formado, en condiciones estandar, es directamente proporcional a la concentración de glucosa. La medida fotométrica del color producido por condensación del radical aldehído del hidroximetilfurfural con un compuesto fenólico es el fundamento de estas técnicas.

3) Métodos enzimáticos: El empleo de enzimas como procedimiento para conseguir una mayor especificidad se llevó a cabo inicialmente utilizando una levadura y midiendo la diferencia del valor de los azúcares reductores antes y después de la fermentación con tal levadura.

La glucosa-oxidasa, es específica para la beta-D-glucosa, la reacción que involucra este proceso se describe en la figura 6

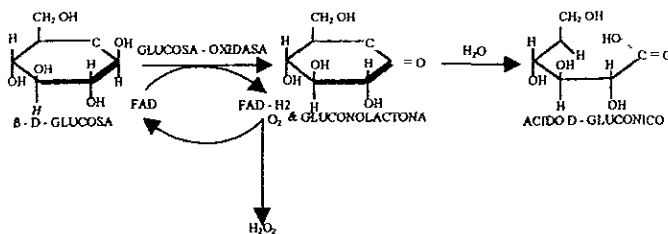


Fig. 6 Reacción de la glucosa oxidasa.

 PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

Otro procedimiento enzimático para la determinación de glucosa utiliza la hexoquinasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa para transformar la glucosa en 6-fosfogluconato (Fig. 7):

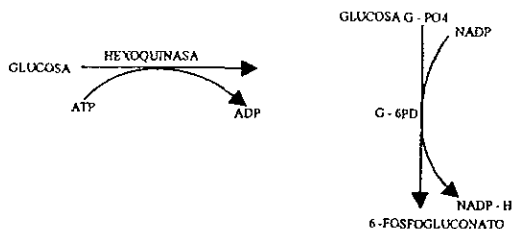


Fig. 7 Reacción de glucosa hexoquinasa.

El NADPH formado puede medirse por el incremento en la absorbancia a 340 o 366 nm. Este procedimiento, habitualmente denominado técnica de la hexoquinasa, se ha utilizado para la determinación de glucosa en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo y da resultados que coinciden excelentemente con las técnicas a base de glucosa-oxidasa. (4,19,29)

De todas las técnicas que se han propuesto para la cuantificación de glucosa las más específicas son las de la glucosa-oxidasa y al hexoquinasa. Por lo que se les ha acostumbrado llamar técnicas de "glucosa verdadera". (29)

4.1.1.2 VALORES NORMALES

Independientemente de la técnica que se utiliza se aceptan como valores normales de glucosa en ayunas en un rango de 70-110 mg/dl aunque algunos autores consideran normal encontrar valores entre 65-120 mg/dl (34), sin embargo estos límites no exceden en cualquier caso a más de 120 mg/dl ni menos de 60 mg/dl.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

4.1.1.3 EVALUACION

Una vez realizada la cuantificación de glucosa, se considera una persona diabética sí: Se encuentra un nivel al azar mayor o igual a 200 mg/dl, además de considerar los signos y síntomas clásicos de la diabetes mellitus, incluyendo polidipsia, polifagia y poliuria.

Encontrar una concentración plasmática en ayunas mayor o igual a 140 mg/dl por lo menos en dos ocasiones. Estas consideraciones se aplican si el estudio se realiza teniendo un ayuno mínimo de 6 horas. El estrés, la restricción marcada en la ingesta de carbohidratos o la inactividad física prolongada. Deben tomarse en cuenta al interpretar los resultados.(4).

4.1.2 PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

4.1.2.1 FUNDAMENTO

La aplicación más importante de las pruebas de tolerancia a la glucosa está en el diagnóstico de la diabetes mellitus. La prueba mide, o pretende medir, la capacidad del sujeto para eliminar una sobrecarga de glucosa en el torrente circulatorio. Normalmente se logra esto a una velocidad tal que la cifra de glucosa no excede significativamente el umbral renal, no apareciendo así nada o muy poca glucosa en la orina. (19,51). La prueba de tolerancia a la glucosa es una prueba natural, que permite establecer la respuesta insulínica frente a un estímulo fisiológico por glucosa. La rápida absorción de la glucosa significa elevación del azúcar en sangre, que desencadena la liberación de insulina en cantidad suficiente para cubrir las necesidades, es

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

decir, aumenta la captación de hexosa por los tejidos, en especial el hígado donde se almacena en forma de glucógeno (19,27,29).

La prueba de tolerancia a la glucosa más comunmente utilizada es la prueba oral con una dosis única. La prueba se lleva a cabo después de un período de ayuno de toda la noche para los adultos. En los niños menores de cuatro meses, basta un ayuno de cuatro horas. Es absolutamente necesario que el paciente se haya preparado adecuadamente, a base de una alimentación que contenga 300 g de carbohidratos al día, pues cuando existe una restricción calórica por carbohidratos aún las persona sanas pueden tener un comportamiento diabético, como consecuencia a que el páncreas no está acostumbrado a manejar esa dosis de glucosa. (29).

La prueba consiste en administrar por vía oral una dosis única de glucosa de aproximadamente 100 g para el adulto estandar, disuelta en 250 ml de agua, previo a esto se toma una muestra de sangre (basal), una vez ingerida la dosis se toman muestras de sangre a los 30 min., 60 min., 90 min., 120 min., 150 min., cuantificando en cada caso la glucosa. (4,19,29,51).

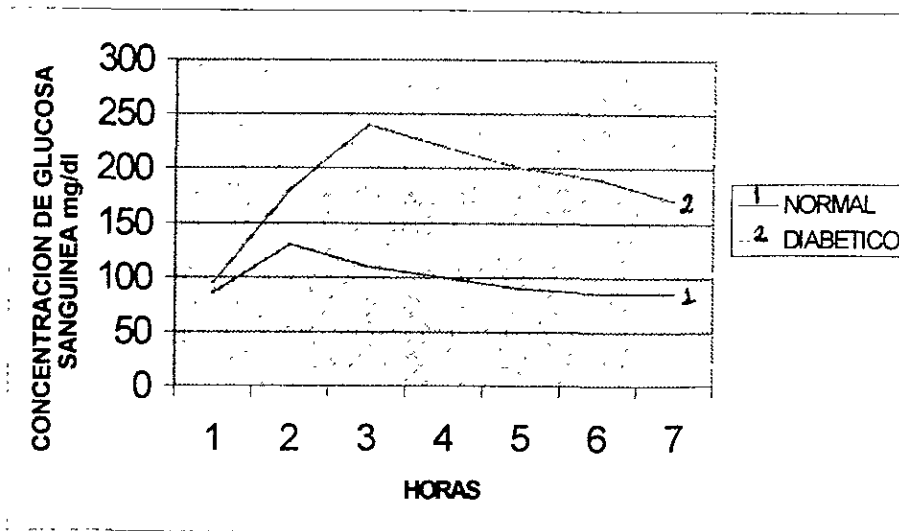
4.1.2.2 VALORES NORMALES

La glucosa sanguínea en ayunas se encuentra dentro de los límites normales de 70-110 mg/dl. No debe haber glucosa en la orina matutina. A partir del nivel normal de ayuno la cifra de glucosa sube hasta un máximo que no pasa de 155 mg/dl de 45 a 60 minutos. Habitualmente el nivel mínimo alcanzado entre una hora y media y las dos hora y media es un poco inferior al valor basal por el aumento de la utilización, pero este se normaliza a los 30 minutos siguientes. (34)

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

4.1.2.3 EVALUACION

Para considerar una persona diabética su nivel inicial puede ser igual o superior al límite superior de las cifras normales en ayunas, en una o dos horas, se presenta un aumento hasta un pico o una meseta entre 160 y 260 mg/dl aunque también puede ser mayor, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. A las dos horas y media de iniciada la prueba, todavía no se ha recuperado el nivel inicial, o no se ha presentado una disminución por debajo de las cifras en ayuno. En la gráfica 1 se presentan las tendencias de los valores de glucosa para una persona sana y una persona diabética.



Gráfica 1: Ejemplos de curvas de tolerancia a la glucosa en la prueba estándar por vía oral.(19)

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

Es conveniente medir la glucosa en ayunas y buscar glucosa en la orina el día anterior a la prueba. Si el nivel de glucosa en ayunas es mayor de 130 mg/dl, no tiene objeto someter al paciente a una prueba de tolerancia; el estudio clínico y las mediciones repetidas de la glucosa en ayunas, así como las mediciones aisladas de glucosa en sangre una, dos y tres horas después de una comida ligera normal es suficiente para establecer el diagnóstico. (3,4,27,29).

4.1.3 GLUCOSA POSTPRANDIAL

4.1.3.1 FUNDAMENTO

Las personas que tienen un aporte de insulina normal pueden manejar de manera adecuada la carga de glucosa que le es administrada por parte de los alimentos. Mostrando un aumento de glucosa sanguínea a los primeros treinta minutos, pero volviendo a niveles basales antes y hasta las dos horas después del alimento, se prefiere practicar el estudio teniendo ocho horas de ayuno, el estudio consiste en tomar una muestra basal en ayunas y aconsejarle al paciente comer alimentos ricos en carbohidratos y regresar a las dos horas para obtención de nueva muestra sanguínea y su respectiva medición. (4,27)

4.1.3.2 VALORES NORMALES

Los valores basales y el valor de la glucosa posprandial a las 2 horas debe ser entre 70-120 mg/dl. (27,34)

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

4.1.3.3 EVALUACION

Si una persona tiene un valor basal ligeramente mayor a los valores normales, pero a las 2 horas después de ingerir alimento su concentración de glucosa plasmática es mayor a 140 mg/dl, entonces se considera diabética, pero antes de emitir este diagnóstico se debe repetir el estudio, si se observa el mismo comportamiento entonces se proporciona el tratamiento adecuado. (19,27,29)

4.2 PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO.

Una vez realizado el diagnóstico adecuado y que se le proporciona al paciente tratamiento de tipo farmacológico y no farmacológico es necesario evaluar dicha terapia y para ello se diseñan pruebas que permitan identificar problemas o inconsistencias en el tratamiento buscando eliminar o corregir estas anomalías en el tratamiento. Para el seguimiento del tratamiento se deben considerar pruebas que no sólo proporcionen información acerca de la efectividad de dicho tratamiento sino que además funcionen como alarma ante la inminente aparición de complicaciones crónicas y agudas de la diabetes, en este capítulo se hace la descripción de estas pruebas que ayuden a replantear el tratamiento y a retrasar los problemas secundarios de la enfermedad.

4.2.1 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

4.2.1.1 FUNDAMENTO

Se ha demostrado la naturaleza heterogénea de la hemoglobina, el 90% de la cual se obtiene de la proteína principal hemo de la HbA, el resto se compone de otras proteínas menores del hemo Hb A1a y A2. La Hb A1 puede ser tratada cromatográficamente y se divide en HbA1a, A1b y A1c, siendo la HbA1c el componente mayoritario en las células rojas normales (4, 5).

El término A1c puede utilizarse como sinónimo de HbA, esta proteína es atacada por la glucosa en su extremo N-terminal de la cadena beta por una unión cetoamino. (4).

La medida de HbA1c ha sido aceptada como un índice del promedio de glucosa sanguínea de alrededor de 2 a 3 meses, debido a

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

que la formación de la Hemoglobina glucosilada es una glicosilación postsintética no enzimática de los glóbulos rojos jóvenes en su desarrollo y permanece constante hasta su muerte que es un promedio 2 o 3 meses. (4,28,43).

Estudios biosintéticos in vivo indican que HbA1c se forma de manera lenta y continua a través de la vida del eritrocito y no se ve alterada por factores como el stress metabólico o la ingesta de alimentos, por lo que puede practicarse este estudio aún cuando no se esté en ayunas (5,28).

Las técnicas para la cuantificación de HbA1c pueden ser cromatográficas, electroforéticas y colorimétricas.

Técnicas cromatográficas: La técnica más utilizada es la columna de Quick que emplea microcolumnas con resinas de carboximetilcelulosa cargadas negativamente, las cuales presentan una afinidad para las moléculas cargadas positivamente. Para una fuerza iónica y pH determinados seleccionados para las hemoglobinas glucosiladas están menos cargadas positivamente que la HbA. De tal manera que al eluir las muestras se retienen aquellas que no son glucosiladas.

Técnicas electroforéticas: El método electroforético para separar y cuantificar la HbA1c, se realiza aplicando una corriente eléctrica sobre geles de poliacrilamida de no más de 1 mm de grosor y un pH de 6.5, esto favorece una separación adecuada de HbA₀ y la A1c.

Técnicas colorimétricas: Posterior a la lisis ácida de los eritrocitos, se agrega ácido tiobarbitúrico lo que da lugar a la formación de un producto colorido, este método tiene algunas ventajas sobre los

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

otros dos, por ejemplo que es específico para la unión cetoamina glucosa, no se ve afectado por la presencia de Hb fetal o pre A1c como pasa en las cromatografías. (5,15)

Actualmente de manera comercial se utilizan variaciones de algunas de estas técnicas especialmente de las cromatográficas, que utilizan resinas con gran afinidad por la HbA₀, pero se sustituye la columna por un filtro que separa la resina unida con la fracción A₀ permitiendo la liberación de A1c que posteriormente es cuantificada a través de métodos fotométricos. (15,33).

4.2.1.2 VALORES NORMALES

Como ya se mencionó la Hemoglobina glucosilada es un indicador del promedio de la glucosa en sangre en aproximadamente los últimos 3 meses, se aceptan como valores normales de 6.0% a 8.3% de la hemoglobina total. En la tabla no.3 se relacionan los valores de HbA_{1c} con el promedio de glucosa en sangre.

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

A1	MBG	A1	MBG	A1	MBG
6.5	58	9	145	11.5	237
6.6	59	9.1	149	11.6	241
6.7	61	9.2	153	11.7	244
6.8	65	9.3	156	11.8	248
6.9	68	9.4	160	11.9	252
7	72	9.5	164	12	255
7.1	76	9.6	167	12.1	259
7.2	79	9.7	171	12.2	263
7.3	83	9.8	175	12.3	266
7.4	87	9.9	178	12.4	270
7.5	90	10	182	12.5	274
7.6	94	10.1	186	12.6	277
7.7	98	10.2	189	12.7	281
7.8	101	10.3	193	12.8	285
7.9	105	10.4	197	12.9	288
8	109	10.5	200	13	292
8.1	112	10.6	204	13.1	295
8.2	116	10.7	207	13.2	299
8.3	120	10.8	211	13.3	304
8.4	123	10.9	215	13.4	309
8.5	127	11	219	13.5	314
8.6	131	11.1	222	13.6	320
8.7	134	11.2	226	13.7	326
8.8	138	11.3	230		
8.9	142	11.4	233		

A1= Hemoglobina Glucosilada

MBG = Promedio de glucosa en sangre

TABLA 3. Valores de referencia para Hemoglobina glucosilada y relación entre ésta y la glucosa en sangre en tres meses. (33)

4.2.1.3 EVALUACION

La importancia de la hemoglobina glucosilada radica principalmente en la relación que guarda con respecto a los niveles de glucosa sérica de los tres meses anteriores, así cuando la hemoglobina glucosida se encuentra por arriba de los valores normales nos indica que el paciente de manera general ha mantenido niveles de glicemia por

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

encima de los 120 mg/dl lo que estaría indicando un fallo en la terapia que en ese momento se hace necesario identificar y corregir. Además la hemoglobina glucosilada es un mejor parámetro de control glucémico por que no se ve influenciado por los alimentos en ese momento como sucede con la cuantificación de glucosa.(4,17,31,47)

4.2.2 GLUCOSA EN ORINA

4.2.2.1 FUNDAMENTO

Se ha observado que tiende a parecer glucosa en la orina cuando ésta rebasa la concentración sanguínea de 160-180 mg/dl. En algunas personas el umbral renal es mucho más bajo y se encuentra glucosa en la orina cuando la concentración sanguínea todavía está muy por debajo del umbral renal normal. La pérdida de glucosa con la orina significa diuresis por efecto osmótico de la glucosa en los túbulos, que evita la resorción tubular de agua. Por lo tanto, el efecto que se observa es la pérdida del líquido extracelular, que causa deshidratación . (29, 51).

Para la discriminación de glucosuria se han diseñado pruebas de laboratorio cualitativas y cuantitativas, las primeras normalmente se practican durante el examen químico del examen general de orina, proporcionando información subjetiva de la presencia o ausencia de la glucosa en este fluido a través de la observación de la intensidad del color desarrollado por la reacción, entre estas pruebas la más común es la que emplea reactivo de Benedict que en su composición tiene Cu^{2+} el cual es reducido por la glucosa y otras sustancias reductoras precipitando en forma de Cu_2O de color amarillo o rojo. Los métodos cuantitativos utilizan la glucosa oxidasa que reacciona con la glucosa presente en la orina con eliminación de dos átomos de hidrógeno, los que se combinan con el oxígeno atmosférico y forman peróxido de hidrógeno, el que en presencia de la peroxidasa oxida la ortotoluidina, que pasa de incolora a

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

coloración azul, proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra (19,29).

4.2.2.2 VALORES NORMALES.

Utilizando técnicas cualitativas y cuantitativas la excreción de glucosa en muestras de orina ocasional debe ser negativa y en orina de 24 horas de 0 a 0.25 g. (29), mientras que las técnicas cuantitativas nos proporcionan un valor numérico los resultados de las técnicas cualitativas se expresan en cantidad de cruces que se asocian con valores aproximados de la cantidad de glucosa en la orina. Por ejemplo para la reacción de Benedict la interpretación de resultados se observa en la tabla no. 4:

Reacción	Expresión del resultado	Concentración aproximada de glucosa (mg/dl)
Azul transparente	0	< 100
Verde con precipitado Amarillo	1+	250
Amarillo-verde oliva	2+	800
Marrón	3+	1400
Naranja a rojo	4+	2000 o más

TABLA No. 4 Interpretación de resultados de la reacción de Benedict. (29)

4.2.2.3 EVALUACION

La presencia de glucosa en orina ocasional o niveles elevados de ella en orina de 24 horas indican que la glucosa sérica se mantiene por encima de los 180 mg/dl, sin embargo la cuantificación de la glucosuria no sustituye la medición de la glucemia, pues si bien es cierto que la presencia de glucosa en orina depende de su elevación en suero,

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

también es cierto que la cantidad de glucosa en orina no es parámetro para conocer de manera exacta la concentración de glucosa sérica.

La importancia de la glucosuria en el seguimiento del paciente diabético radica en que advierte de la elevación de la glucemia más allá de 180 mg/dl y también es una alerta para identificar un probable daño renal o predisposición a él, aunque para descartar esta posibilidad se deben considerar parámetros como la presencia de proteínas y/o hemoglobina en la orina, así como la cuantificación de urea y creatinina sérica y urinaria. (19, 29, 51).

4.2.3 MICROALBUMINURIA Y PROTEINURIA

4.2.3.1 FUNDAMENTO

En la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID), la microalbuminuria se ha identificado como un predictor de enfermedades macrovasculares y mortalidad, además está firmemente establecido que la microalbuminuria puede predecir el desarrollo de nefropatía.

Por este motivo se debe tener cuidado sobre todo cuando en el examen general de orina se detectan trazas de proteínas esto es menos de 30 mg/dl pues de aquí a presentar un problema de proteinuria clínicamente detectada (>300-500 mg/dl) puede no transcurrir mucho tiempo. La nefropatía diabética se desarrolla en aproximadamente el 5 o 10 % de los pacientes con DMNID, ésta es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal, por esto es importante conocer las etapas tempranas de la nefropatía para instituir un tratamiento adecuado desde la detección de microalbuminuria para no llegar a una proteinuria y por tanto a una nefropatía. (27, 36, 42).

Las técnicas para la detección cuantitativa de albúmina y proteínas en orina se emplean métodos nefelométricos, aunque existen

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

algunas técnicas cualitativas que emplean el indicador de tetrabromofenol azul que en presencia de proteínas cambia de color verde amarillento a azul verde. (12,27,32)

4.2.3.2 VALORES NORMALES.

La proteína más abundante en suero y por tanto en orina es la albúmina por este motivo los valores de referencia son indistintos para ambas sustancias.

La microalbuminuria se practica solamente en orina ocasional su valor normal debe ser negativo, en el caso de proteinuria en muestra de 24 horas se acepta como normal hasta 100 mg. (27).

4.2.3.3 EVALUACION.

Se sabe que la presencia de microalbuminuria y proteinuria pueden ser indicios de problemas de hipertensión no controlada así como de un deficiente control glucémico (niveles de glucosa plasmática > 180 mg/dl) y problemas en el metabolismo de carbohidratos/lípidos/proteínas.

La importancia de la microalbuminuria es que permite detectar y detener oportunamente un proceso de nefropatía diabética que se hace evidente cuando se elimina en orina ocasional una cantidad mayor o igual a 25 mg/dl o en orina de 24 horas más de 100 mg.

Además cabe mencionar que la nefropatía diabética no ocurre en ausencia de retinopatía. Si el examen del fondo de ojo con dilatación de la pupila por un oftalmólogo no documenta retinopatía diabética, es probable otra causa de insuficiencia renal por esto al igual que en el caso de la glucosuria se recomienda además del examen de orina se deben realizar cuantificaciones de urea y creatinina sérica y urinaria.(12,24,42,51)

4.2.4 INSULINA

4.2.4.1 FUNDAMENTO

La insulina es una hormona de origen peptídico con un peso de 5808 Da, está formado de dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por puentes disulfuro y se origina en las células beta del páncreas.

La insulina induce múltiples respuestas biológicas, siendo la más importante acelerar el transporte de glucosa en músculo y tejido adiposo, regular la actividad enzimática intracelular así como de la transcripción de genes selectivos (46).

Su secreción es normalmente estimulada por el incremento en la cantidad de glucosa en circulación, así aumentan los niveles de glucosa en los tejidos, seguido de un decline en la concentración de insulina y glucosa. (46, 34)

La insulina circula en el plasma en dos formas, la insulina "libre" y complejos de insulina, siendo la forma libre quien posee actividad biológica (29)

Para la cuantificación de insulina en suero se han desarrollado técnicas como el radioinmunoensayo (RIA por sus siglas en inglés) y la quimioluminiscencia.

En el caso del RIA se utiliza un proceso inmunológico de doble anticuerpo, siendo esta técnica muy específica y que provee resultados reproducibles para la insulina libre.

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

La quimioluminiscencia también utiliza la técnica inmunológica con doble anticuerpo, sensibilizando la fase sólida con un anticuerpo específico para insulina el cual se incuba con el suero del paciente y un anticuerpo policlonal conjugado a fosfatasa alcalina. Después de la incubación el conjugado no unido se remueve por lavado y posteriormente se agrega ester de fosfato de adamantil dioxetano como sustrato que la hidrolizarse produce un intermediario inestable, la continua producción de este intermediario resulta en la emisión de luz que es medida por un luminómetro, la cantidad de luz es proporcional a la concentración de insulina en la muestra (11,19,38,49).

4.2.4.2 VALORES NORMALES

Los valores normales para insulina en ayunas es de 6 a 27 $\mu\text{UI/ml}$, mientras que la insulina postprandial puede elevarse hasta 143 $\mu\text{UI/ml}$.(49)

4.2.4.3 EVALUACION

En la fisiopatología de la Diabetes mellitus tipo II se han identificado dos defectos en la función endócrina: Resistencia a la insulina y deficiencia de insulina. Para discriminar entre cual es la causa de que un paciente no maneje adecuadamente el metabolismo de los carbohidratos se debe realizar la cuantificación de insulina, así una hiposecreción de la hormona nos hablará de un fallo en la producción de la misma, mientras que un valor normal indicará que la causa de la diabetes es una resistencia a la insulina y de esto dependerá el tipo de medicamento con el que se trate al paciente.(14,46,52)

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

En caso de que la diabetes sea por una disminución en la secreción de insulina el tratamiento de elección es con sulfonilureas que estimulan a las células beta para producir la hormona, después de implementado el tratamiento farmacológico es conveniente realizar una nueva cuantificación con el fin de verificar si la dosis prescrita está induciendo el efecto que se persigue (Puntos importantes en el dx, Lynch)

4.2.5 PEPTIDO "C"

4.2.5.1 FUNDAMENTO

La proinsulina que se biosintetiza en las células de los islotes de Langerhans es una forma precursora de la insulina y es una cadena polipeptídica de 78 a 86 residuos de aminoácidos, dependiendo de las especies. El péptido C que consta de 30 residuos de aminoácidos, se rompe en los gránulos de secreción para formar la estructura de dos cadenas de la insulina con sus 51 residuos de aminoácidos. Los tres enlaces disulfuro de la proinsulina no son afectados por esta conversión. La proinsulina tiene pares de residuos de aminoácidos básicos a cada extremo del péptido de conexión que sirve como enlace entre el péptido C y las cadenas de insulina en la proinsulina. El péptido C es retenido en los gránulos de secreción con la insulina y se libera con la hormona durante la secreción en cantidades esencialmente equimolares (26,39,41,50,51).

Las técnicas inmoenzimáticas como RIA y quimioluminiscencia son las de elección para cuantificar péptido C, para RIA se utiliza el procedimiento que en inmunología se conoce como "sandwich" empleando dos anticuerpos, uno monoclonal que capta al péptido y otro policlonal conjugado con yodo-125 (I-125) que al fijarse al *complejo antígeno-anticuerpo proporciona radiaciones que son medidas por un contador gamma expresado en cuentas por minuto (c.p.m.), la cantidad de c.p.m. es proporcional a la cantidad de péptido C en la muestra.* (19,26)

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

En el caso de la quimioluminiscencia es por medio de un inmunoensayo competitivo en el que se fija un anticuerpo monoclonal a la superficie sólida que se incuba con el suero del paciente y un conjugado de péptido C unido a fosfatasa alcalina que en presencia del sustrato adamantil dioxetano se produce un intermediario cuya emisión de luz es medida por un luminómetro, la cantidad de luz es indirectamente proporcional a la concentración de péptido C de la muestra.(26)

4.2.5.2 VALORES NORMALES

Los valores normales de péptido C en suero son de 0.9 a 4 ng/ml. (19)

4.2.5.3 EVALUACION

El valor clínico de la cuantificación del péptido C radica en que como ya se mencionó se secreta en cantidad equimolar con la insulina, es decir, provee de información indirecta acerca del funcionamiento pancreático, sobre todo en pacientes que tienen anticuerpos contra insulina, pues en este caso la cantidad de péptido C será normal, mientras que la de insulina se encontrará disminuída. El péptido C puede ser medido para evaluar la tolerancia a la glucosa.(26).

4.2.6 LIPIDOS

4.2.6.1 FUNDAMENTO

Uno de los problemas al cual se enfrentan frecuentemente los pacientes con diabetes tipo II es a la dislipidemia que es un trastorno en el metabolismo de los lípidos como colesterol, triglicéidos y principalmente las lipoproteínas.

El colesterol cuya estructura se muestra en la figura 8, es el lípido humano más estudiado, la mayoría de las reacciones que se utilizan para su cuantificación tienen que ver con el sustituyente hidroxilo, en el doble enlace o en el carbono 7.

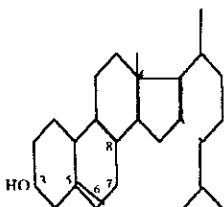


Figura 8. Estructura química del colesterol. (Henry)

Entre las funciones biológicas del colesterol se destacan el ser una importante reserva energética y proporcionar la base para la producción de hormonas esteroideas. Aproximadamente el 25 % del colesterol total está en forma libre y el 75 % en forma esterificada. (19,29,51).

Las técnicas para la cuantificación de colesterol han variado a través de los años, entre los métodos empleados se encuentran: a) Gravimetría: Se precipita el colesterol como digitónido después de saponificación y se pesa el digitónido. b) Nefelometría: Puede resuspenderse el digitónido de colesterol y entonces cuantificarlo mediante medida nefelométrica. c) Cromatografía de gases. d) Cromatografía en capa fina: Se separan en primer lugar el colesterol libre y el esterificado mediante cromatografía en capa fina y entonces se determinan por separado con la técnica del cloruro ferricoamónico. e) Fluorimetría: Este conjunto de métodos se basa en la reacción de Liebermann-Burchard en donde se trata al colesterol en medio clorofórmico con anhídrido acético y ácido sulfúrico produciéndose un color verde. f) Turbidimetría: Se mide el enturbiamiento producido

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

después de la adición de alcoholato sódico., la más empleada actualmente debido a su bajo riesgo por no manejar ácidos y por su especificidad es la g) Enzimática: Que involucra reacciones enzimáticas secuenciales. La enzima colesterol esterasa hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol y ácidos grasos libres. El colesterol oxidasa entonces oxida al colesterol para formar 4-colestenona y peróxido de hidrógeno de 4-aminofenazona con la subsecuente copulación de p-hidroxibenzensulfonato. El producto final es un colorante quinoseimina el cual absorbe a 520 nm. La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración en suero del colesterol. (25,26,29,48.)

Los triglicéridos son triésteres de un ácido graso con glicerol y se denominan de acuerdo al ácido que los compone con el prefijo "tri" y el sufijo "ina" substituyendo al sufijo terminal "ico" del ácido. Los triglicéridos se mantienen en solución en el suero unidos a proteínas, principalmente con las beta y pre-beta lipoproteínas.

Las técnicas para la determinación de triglicéridos se basan en a) determinaciones "por diferencia", b) determinaciones del glicerol de los triglicéridos y c) enzimáticas mismas que son en la actualidad las más comunes. En el método enzimático la lipasa hidrolisa a glicerol y ácidos grasos, el glicerol es fosforilado por ATP en presencia de kinasa glicerol para producir glicerol-3-fosfato (G3P) y adenosina-5-difosfo. El G3P es entonces convertido a dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido hidrogenado por óxido glicerofosfato (GPO). El peróxido hidrogenado reacciona entonces con 4-aminoantipirina (4-AAP) y 3-hidroxi-2, 4, 6-ácido tribromobenzoico (TBHB) en reacción catalizada por peroxidasa para producir un tinte quinoneimino de color rojo, la intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de triglicéridos en suero. (7,13,21)

Las clases de lipoproteínas más importantes son aquellas basadas en sus características de sedimentación: quilomicrones,

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) (las iniciales proceden de sus abreviaturas en inglés). (19)

Los quilomicrones se sintetizan en el intestino, siendo liberados a la linfa y alcanzando así eventualmente el sistema circulatorio, momento en el que adquieren proteínas adicionales. Esta vía constituye el medio fundamental de transporte de los triglicéridos exógenos. Las VLDL se sintetizan en el hígado como respuesta a un exceso en la ingesta de carbohidratos por la dieta, o también como respuesta a la presencia excesiva de ácidos grasos movilizados a partir del tejido adiposo. Esta lipoproteína es el componente fundamental para el transporte de los triglicéridos endógenos y del colesterol. Las LDL y HDL se generan durante la separación de triglicéridos a partir de los quilomicrones y las VLDL. (19,27,29).

Para la cuantificación de las lipoproteínas se utiliza su característica de sedimentación, en el caso de HDL se separa de las otras lipoproteínas al ser mezclado un polialcohol con las fracciones de LDL y VLDL formando un precipitado insoluble que es removido por centrifugación, quedando en el sobrenadante HDL que es cuantificado a través de su contenido de colesterol mediante la reacción enzimática que se describió en lo referente a éste.

La determinación de VLDL y LDL se logra separando éstas de las lipoproteínas más densas y de las restantes proteínas por ultracentrifugación en una solución de densidad 1.063 g/ml. Se someten entonces las LDL y VLDL separadas a ultracentrifugación analítica a 52,640 rpm a 26 C, lo que da un registro a partir del cual se pueden calcular las concentraciones de las lipoproteínas (Eagle, Henry)

PRUEBAS CLINICAS DE SEGUIMIENTO

4.2.6.2 VALORES NORMALES

LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL):

	HOMBRES	MUJERES
Pronóstico favorable:	mayor a 55 mg/dl	mayor a 65 mg/dl
Riesgo estándar:	de 35 a 55 mg/dl	de 45 a 65 mg/dl
Indicador de riesgo:	menos de 35 mg/dl	menos de 45mg/dl

LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL):

Pronóstico favorable:	Menor de 150 mg/dl
Riesgo estándar:	de 150 a 200 mg/dl
Indicador de riesgo:	más de 200 mg/dl

LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL):

Normal :	10-40 mg/dl
----------	-------------

COLESTEROL TOTAL:

Normal:	125-200 mg/dl
---------	---------------

TRIGLICERIDOS:

Normal:	Hasta 150 mg/dl
---------	-----------------

4.2.6.3 EVALUACION

Las alteraciones de las lipoproteínas son frecuentes en la diabetes y contribuyen significativamente a sus complicaciones, la dislipidemia puede incrementar la susceptibilidad a aterosclerosis en individuos con resistencia a la insulina que es una de las causas de diabetes tipo II (21). Las alteraciones de las lipoproteínas a menudo preceden el inicio de la diabetes mellitus y persisten a pesar de alcanzar la normogluemia. (21,27,35).

El adecuado control lipídico permite garantizar el retraso en la aparición de complicaciones macrovasculares que puedan evolucionar a problemas cardíacos que conlleven a la muerte del paciente.

4.2.7. CUERPOS CETONICOS

4.2.7.1 FUNDAMENTO

La aparición de cuerpos cetónicos en la orina es un signo característico de la cetoacidosis diabética (CAD) que son un conjunto de alteraciones que se presentan como consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina que se encuentra amplificada por la acción concertada de las hormonas contrarreguladoras, catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento las cuales se encuentran elevadas.

Normalmente la insulina es secretada con los alimentos, y un estado de insulina alta se asocia con anabolismo, mientras que un estado de ayuno con insulina baja se asocia con catabolismo. El incremento en las hormonas contrarreguladoras acelera el estado catabólico. Actuando en concierto:

1. Incrementa la producción de glucosa mediante la glucogenolisis y gluconeogénesis (catecolaminas, glucagón).
2. Disminuyen la utilización de la glucosa antagonizando los efectos de la insulina (catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento).
3. Movilizan ácidos grasos mediante lipolisis (catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento).
4. Inducen cetogénesis con acumulación de los ácidos orgánicos b-Hidroxibutíricos y ácido acetoacético que son conocidos como cuerpos cetónicos (glucagón).

PRUEBAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

La detección de cuerpos cetónicos en orina se puede realizar normalmente de manera semicuantitativa utilizando tiras reactivas o tabletas, la aparición de color rojo-violeta se produce como consecuencia de la reacción de la acetona y el ácido acetoacético con el nitroprusiato de sodio en medio alcalino, la intensidad del color es proporcional a la cantidad de cuerpos cetónicos en la muestra.(3,17,27,37)

4.2.7.2 VALORES NORMALES

La presencia de cuerpos cetónicos en orina ocasional y de 24 horas debe ser negativa.(48)

4.2.7.3 EVALUACION

La detección de cuerpos cetónicos en la orina cuando se trata de una CAD va acompañada también de glucosuria abundante y debe presumirse de niveles de glucosa sérica de alrededor de 600 mg/dl, por esto a cualquier paciente diabético conocido que presenta náusea o vómito, dolor abdominal, depresión del SNC, disnea, fiebre, signos localizados de infección o glucosa mayor de 250 mg/dl es un posible candidato de CAD. Debido a que la acumulación de ácidos orgánicos (cuerpos cetónicos) conduce a acidosis metabólica con cierta acidosis láctica debida a la mala perfusión y/o a la sepsis (4,19)

5.0 DISCUSION

Las pruebas de laboratorio que se han descrito en los capítulos anteriores tienen como finalidad no dejar ningún espacio en el control de la diabetes, algunas de ellas son exclusivas del diagnóstico, como es el caso de la prueba de tolerancia a la glucosa o la glucosa postprandial, mientras que para la glucosa en ayuno la interpretación más que la determinación definen en que momento del tratamiento debe emplearse. Si se esta utilizando en el diagnóstico entonces el criterio de evaluación se sustentaría en encontrar niveles séricos mayores o iguales a 200 mg/dl en una muestra al azar o bien en dos ocasiones detectar más de 140 mg/dl, es indiscutible su aplicación como parámetro de seguimiento sobre todo al inicio del tratamiento farmacológico cuando en ocasiones se hace necesario su cuantificación hasta tres veces al día, siempre que se cuente con un glucómetro o cualquier otro sistema de medición de uso doméstico, de no ser así entonces se sugiere cada tercer día, esto con el fin de evitar caer en cuadros de hipoglucemia al monitorear el descenso de la hiperglucemia con la que normalmente se presentan los pacientes al inicio de la terapia o cuando existe un fallo de la terapia no farmacológica en pacientes que primeramente son tratados exclusivamente de esta manera, y una vez que se ha logrado estabilizar los niveles séricos de la glucosa es decir, mantener concentraciones en sangre entre 80-120 mg/dl por más de quince días, entonces se recomienda su medición cada mes.(1,2,3,27)

Sin embargo debido a que la cuantificación de glucosa solo proporciona información de su nivel en el momento en que se toma la muestra no es recomendable como exclusivo parámetro de seguimiento

DISCUSION

como equivocadamente lo utilizan algunos pacientes, la determinación de glucosa debe utilizarse en fases agudas tanto en síntomas de hiper como

de hipoglucemia y para control del tratamiento es más amplia la información que proporciona la hemoglobina glucosilada, pues en este caso la glucosilación que sufre la hemoglobina estará influenciada por la cantidad de glucosa que haya circulado en sangre en los últimos tres meses que es el promedio de vida de los eritrocitos, de tal manera que si se encuentra un porcentaje de hemoglobina glucosilada mayor a 8.3 indicará que los niveles séricos de glucosa del paciente en general se han mantenido por arriba de los 120 mg/dl, aunque en alguna determinación de esta se haya encontrado dentro de los parámetros de normalidad. La hemoglobina glucosilada es un excelente punto de evaluación del tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico. (4,5,17,29)

Si originalmente un paciente ha sido tratado con sulfonilureas por un periodo de tres meses, practica ejercicio y llevar una dieta adecuada, pero su determinación de hemoglobina glucosilada se encuentra elevada, entonces se debe verificar si el medicamento está cumpliendo su función, para este fin se pueden realizar cuantificaciones de insulina y péptido "c", si se encuentran niveles bajos de éstos, indicarían que seguramente la dosis que se está prescribiendo al paciente no es suficiente para estimular las células β y por tanto la producción de insulina. Si por el contrario la producción de insulina es normal, entonces habría la posibilidad de estar cursando por un cuadro de resistencia a la insulina y se podría pensar en un cambio en el tratamiento farmacológico prescribiendo ahora metformina cuyo mecanismo de acción es favorecer la unión de la hormona con sus receptores.

DISCUSION

Cuando la concentración de insulina en sangre es ligeramente disminuida y las cuantificaciones de glucosa y hemoglobina glucosilada denotan una diabetes tipo II moderada, se sugiere el uso de medicamentos donde se combinen una sulfonilurea y la metformina. (8,14,16,27)

La insulina y el péptido "c" no sólo pueden ser empleadas como determinaciones de seguimiento, su utilización también es importante en el diagnóstico sobre todo en el caso del MODY que por afectar a los adolescentes y puede ser confundido con diabetes mellitus tipo I, tiene además un peso importante al momento de proponer el esquema farmacológico que le será prescrito al paciente.

Finalmente existen pruebas que se emplean como señales de alarma ante la inminente aparición de complicaciones crónicas y agudas de la enfermedad.

Para disminuir la posibilidad de daño renal además de mantener la normogluceemia, también se deben practicar de manera anual estudios de microalbuminuria y glucosuria, además de realizar una evaluación ocular, pues como ya se mencionó la nefropatía diabética no aparece sin que necesariamente exista una retinopatía.

Por otro lado la presencia de dislipidemia implicaría una alta probabilidad de desarrollar problemas macrovasculares como la aterosclerosis, también sería indicativo de hipertensión e inadecuado control glucémico, la frecuencia de la cuantificación de lípidos se recomienda de manera anual y cada seis meses en caso de antecedentes de hipertensión.

DISCUSION

Siempre que se detecten cuerpos cetónicos y glucosa en orina se debe acudir inmediatamente al médico por que está o ya se

presentó un coma diabético que compromete seriamente la vida del paciente, puesto que la presencia de estas sustancias implica que la sangre tiene un pH ácido, que existe deshidratación y que funciones de respiración están disminuidas. La prueba de cetonas en orina se debe realizar cada mes o cuando los niveles séricos de glucosa se mantengan por arriba de los 200 mg/dl. (21,27,30)

El seguimiento al tratamiento a partir de pruebas de laboratorio esta seriamente afectado por la situación económica del paciente, debido a que la mayoría de los estudios que involucra tienen un costo promedio mayor a los \$100 en laboratorios particulares, aunque este puede variar de laboratorio a laboratorio, llegando incluso hasta los \$500 en el caso del perfil de lípidos, la rapidez con se entreguen los resultados es otro factor que interviene al momento de decidir practicarse estas pruebas, el tiempo promedio de entrega es de 1 a 2 días pudiendo prolongarse en caso de que el laboratorio donde se soliciten maquile estas determinaciones.

Como se ha podido observar muy pocas son las pruebas que se pueden definir como exclusivas de diagnóstico o seguimiento, pues como se ha explicado la interpretación más que la técnica define su utilidad. En la tabla no. 5 se resumen las pruebas de laboratorio y su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes.

DISCUSION

Nombre de la determinación	Utilidad Diagnóstica en DMNID	Utilidad en Seguimiento de tratamiento en DMNID
Glucosa en ayuno	> 200 mg/dl ó 2 veces > 140 mg/dl	Ajustar dosis de medicamentos, detectar cuadros de hiper e hipoglucemia
Glucosa postprandial	> 120 mg/dl después de 2 horas de haber ingerido alimento	No utilizado
Prueba de tolerancia a la glucosa	> 120 mg/dl después de 2 horas de administrada dosis estandar de glucosa	No utilizado
Hemoglobina glucosilada	Determinar tiempo probable de evolución.	Ajustar dosis de medicamento. Cambio de medicamento. Identificar inconsistencia en el tratamiento no farmacológico
Glucosa en orina	No utilizada normalmente	Prevenir hiperglucemia y daño renal
Microalbuminuria y proteinuria	No utilizada	Daño renal si: existen proteínas en orina ocasional ó en orina de 24 horas > 0.1 g

Nombre de la determinación	Utilidad diagnóstica en DMNID	Utilidad en seguimiento de tratamiento en DMNID
Insulina y Péptido "c"	Insulina: < 6 μ U/ml. Péptido "c": < 0,9 ng/ml	Ajuste de dosis y/o cambio de medicamento.
Lípidos	No utilizada	Prevenir problemas macrovasculares, alerta de mal control glucémico
Cuerpos cetónicos	No utilizada	Prevenir coma diabético o CAD

Tabla No. 5 Pruebas de laboratorio sugeridas como medidas diagnósticas y de seguimiento del tratamiento. (continuación)

El éxito del tratamiento en el caso de la diabetes mellitus tipo II depende en buena medida de la actitud que el paciente y el equipo de salud asuman ante el problema, esto es, que cada uno se da cuenta que solamente a través del constante seguimiento de la terapia se podrán identificar y en su oportunidad corregir inconsistencias, por este motivo también el Q.F.B. debe buscar el lugar que le corresponde dentro del trabajo conjunto de profesionales de la salud-paciente, el Q.F.B. no debe comportarse como un aparato de laboratorio más, debe tomar conciencia de que su papel desde el punto de vista seguimiento de la terapia es muy importante, pues de él depende en primera instancia una adecuada utilización de las técnicas de laboratorio y en segundo lugar que es el más importante la correcta interpretación y difusión de la información obtenida de los resultados del laboratorio hacia médico, nutriólogo y psicólogo que apoyan al paciente diabético.

DISCUSION

Por tanto el seguimiento del tratamiento constituye también un actividad multi e interdisciplinaria para ser exitosa.

6.0 CONCLUSION

Las pruebas clínicas que se describen en este trabajo cumplen la función de ser parámetros de evaluación dentro del esquema del manejo terapéutico del paciente diabético tipo II.

La actividad del Q.F.B. dentro de la evaluación de parámetros clínicos objetivos de seguimiento del tratamiento tiene un gran peso, pues cualquier incumplimiento en este se vería reflejado en alteraciones de las pruebas de laboratorio, algunas de forma inmediata y otras un poco más tarde.

El Q.F.B. debe tomar conciencia de su papel en el cuidado del paciente diabético, pasar de una actitud pasiva de sólo concretarse a realizar las determinaciones de laboratorio a formar parte activa en la promoción de la educación de estos pacientes, así como buscar la interacción con el demás grupo de profesionales de la salud.

El seguimiento del tratamiento constituye la herramienta más valiosa para ayudar al paciente a alcanzar el bienestar físico que busca, sin el seguimiento no se podrían observar inconsistencias en la terapia, ni tampoco habría la posibilidad de replantear la terapéutica a las necesidades y características de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) American Diabetes Association position statement. Diabetes and exercise. *Diabetes Care*. 1993. 16 (suppl. 2): 37
- (2) American Diabetes Association position statement: Nutricional recomendations and principles from people with diabetes mellitus. 1994. *Diabetes Care*. 1994. 17: 517-522
- (3) American Diabetes Association: Standars of medical care for patients with diabetes mellitus (posicion statement). *Diabetes Care*. 1995. (Suppl. 1): 8-15.
- (4) Banks, P. Puntos de Diagnóstico y Clasificación, En: Manejo Médico de la Diabetes No Insulino Dependiente (tipo II). American Diabetes Association. 1994. 3ª. Edición.
- (4) Bauer, J.D. Análisis Clínicos, Métodos e Interpretación. Ed. Reverté. 1ª. Edición. 1986. España
- (5) Bunn, H.F.; Evaluation of Glycosylated Haemoglobin in Diabetic Patients. *Diabetes*. 1981. 30: 613-617.
- (6) Clissold, S.; Edwards, C. Acarbose. A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential. *Drug*. 1998. 35: 215-239.
- (7) DCCT Research Group: Expanded role of dietitian in the Diabetes Control and Complications Trial: implications for clinical practice. *Journal American Dietetic Association*. 1993. 93:758-767.

BIBLIOGRAFIA

- (8) Entiendes la Diabetes. En: Diabetes al día. Año 1, Número 1. 1999
Becton Dickinson. Depto. Cuidado para la diabetes.
- (9) Entiendes la Diabetes. En: Diabetes al día. Año 1, Número 3. 2000
Becton Dickinson, Depto Cuidado para la diabetes.
- (10) Erikson, K.F.; Lindgarde F. Prevention of type 2 diabetes by diet and exercise. *Diabetologia*. 1991. 34: 891-898
- (11) Everson, S.A.; Golberg, E.E.; Lynch, J.W.; Kaplan, G.A. Weight Gain and the Risk of Developing Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 1998. 21 (10):1637-1643.
- (12) Forsblom, C.M.; Groop,P.H.; Ekstrand, A.; Totterman, K.J.; Sane, T.; Saloranta, C. Predictors of Progression From Normoalbuminuria to Microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care*. 1998 21 (11): 1932-1938.
- (13) Georgopoulos, A.; Applebaum-Bowden, D.; Margolis, S. Improved Glycemic Control Lowers Plasma Apoprotein E and Triglyceride Levels Following Ingestion of a Fat Load in Insulin-Dependent Diabetic Subjects. *Metabolism*. 1988. 9:837-843
- (14) Ginsberg, H.; Rayfield, E.J. Effect of Insulin Therapy on Insulin Resistance in Type II Diabetic Subjects. *Diabetes*. 1981. 30:7-9
- (15) Goldstein, D.E., Little, R.R., Wiedemeyer, H.M., England, J.D., McKenzie, E.M. Glycated haemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clinical Chemical*. 1986. 32:B64-B70.

BIBLIOGRAFIA

(16) Goodman, G. A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª. Edición. Edit. Médica Panamericana. 1981. México. p.p.1461-1478

(17) Gudat, U.; Convent, G.; Heinemann, L. Metformin and Exercise: No additive Effect on Blood Lactate Levels in Healthy Volunteers. *Diabetic Medicine*. 1997. 14:138-142.

(18) Hall, P.M., Cook, J.G.H., Sheldon, J. Rutherford, S.M., Gould, B.J. Glycosilated haemoglobins and glycosylated plasma proteins in the diagnosis of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1984. 7:147-150.

(19) Henricsson, M., Nilsson, A., Janzon, L., Groop, L. The Effect of Glucaemic Control and the Introduction of Insulin Therapy on Retinopathy in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 1997 14:123-131

(20) Henry, R.J. Química Clínica Principios y Técnicas Vol. 2. 1980. Edit. JIMS. España.

(21) Hockaday, D. Insulin Therapy and Risk of Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 1997. 14 :503-504.

(22) Howard, B.V.; Mayer-Davis, E.J.; Goff, D.; Zaccaro, D.; Laws, A.; Robbins, D. Saad, M.F.; Selby, J. Relationships Between Insulin Resistance and Lipoproteins in Nondiabetic African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism*. 1998. 47 (10): 1174—1179.

(23) Hollenbeck, C.B.; Coulston A.; Donner, C.; Williams, R.; Reaven, G.M. The effects of variations in percents of naturally occurring complex and simple carbohydrates on plasma glucose and insulin response in

BIBLIOGRAFIA

individual with non-insulin-dependent diabetes mellitus. 1985. *Diabetes*. 34:151-155.

(24) Jankowski, C.; Ben-Ezra, V.; Kendrik, K.; Morris, R.; Nichols, D. Effect of Exercise on Postprandial Insulin Responses in Mexican American and Non Hispanic Women. *Metabolism*, 48 (8): 971-977

(25) John, L., Sunder Rao, P.S.S., Kanagasabapathy, A.S. Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994. 17:888-890

(26) Kahn . C.R., Rosenthal, A.S. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care*. 1979. 2: 283-295

(27) Kanatsuka, A.; Makino, H.; Sakura, M.; Hashimoto, N.; Iwaoka, H. First-Phase Insulin Response to Glucose in Nonbese or Obese Subjects With Glucose Intolerance: Analisis by C-peptide Secretion Rate. 1988. *Metabolism*. 37: 878-884.

(28) Lebovitz, H.E. Objetivos del tratamiento, En:Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones. American Diabetes Association. 1994. 2ª. Edición.

(29) Litter, M. Compendio de Farmacología. 2ª. Edición. Edit. El Ateneo. 1992. Argentina. p.p.425-439

(30) Little, R.; England, J.; Weidmeyer, H.; Mckenzie, E.; Petitt, D.; Knowler, W.; Goldstein, D. Relationship of Glycosylated Haemoglobin to Oral Glucose Tolerance. *Diabetes*. 1998. 37: 60-64.

BIBLIOGRAFIA

- (31) Lynch, M.J. Métodos de laboratorio. 1985. 2ª. Edición. Nva. Editorial Interamericana. México.
- (32) Lockwood, D.; Frey, M.L.; Gladish, N.A.; Hiss, R.G. The biggest problem in Diabetes. 1986. Diabetes Education. 12:30-33.
- (33) Manicardi, V., Bonora, E., Portioli, I. Comparison of glycosylated haemoglobin and OGGT in the screening of diabetes (Abstract). Diabetologia. 1981. 21:301
- (34) Mattoock, M.B. Morrish, N.J., Viberti, G. Keen, H., Fitzgerald, A.P., Jackson, G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. Diabetes. 1992. 41:736-741.
- (35) Meyer, F.H. Manual de Farmacología Clínica. 4ª. Edición. Edit. El Manual Moderno. 1980. México. p.p.425-437.
- (36) Natahn, D.M., The Clinical Information Value of the Glycosylated Haemoglobin Assay. 1984. The New England Journal of Medicine. 310:341-346.
- (37) National Diabetes Data Group of NIH: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979. 28: 1039-1057.
- (38) Organización –mundial de la Salud, Memorandum: Clasificaiación de Hiperlipidemias y Hiperlipoproteinemias. 1972. Circulación 45: 501-526
- (39) Phillipou, G., Phillips, P.J. Variability of urinary albumin excretion in patients with microalbuminuria. Diabetes Care. 1994. 17:120-125.

BIBLIOGRAFIA

(40) Reaven, G.M., Chen, Y.D.I., Jeppesen, J. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small dense low density lipoprotein particles. *Journal Clinical Investigation*. 1993. 92:141-146.

(41) Reaven, G.M., Olefsky, J.M. Relationship between insulin response during intravenous glucose tolerance test, rate of fractional glucose removal and the degree of insulin resistance in normal adults. *Diabetes*. 1974. 23:454-459.

(42) Rubenstein, A.H., Clark, J.L., Melani, F. Secretion of proinsulin, insulin and C-peptide by pancreatic B-cells and its circulation in blood. *Nature*. 1969. 224: 697-699.

(43) Saad, M.F., Steil, G.M., Kades, W.W. Differences between the tolbutamide-boosted and the insulin modified minimal model protocols. *Diabetes*. 1997. 93:1809-1817.

(44) Service, F.J.; Rizza, R.A.; Zimmerman, B.R.; Dychk, P.J.; O'Brien, P.C.; Melton, L.J. The Classification of Diabetes by Clinical and C-Peptide Criteria. *Diabetes Care*. 1997. 20 (2): 198-201.

(45) Smulders, Y.M.; Rakic, M.; Stehouwer, C.D.; Weijers, R.; Slaats, E.H.; Silberbusch, J. Determinants of Progression of Microalbuminuria in Patients With NIDDM. *Diabetes Care*. 1997. 20 (6): 999-1005

(46) Snellman, K.; Eckerbom, S. Possibilities and Advantages With Home Sampling of HbA1c: Eighth Years Experience. *Diabetic Medicine*. 1997. 14: 401-403

(47) Sundaresan, P., Ali, D., Diamond, T., Morris, R., Howes, L.G. Comparative effects of glibenclamide and metformin on ambulatory blood

BIBLIOGRAFIA

pressure and cardiovascular reactivity in NIDDM. *Diabetes Care*. 1997. 20:692-697

(48) Tamez Pérez, H.E.; Gómez de Ossio, M.D.; Ibarra Martínez, I.B. Normoglucemia en diabetes mellitus no dependiente de insulina de reciente diagnóstico. Tratamiento no farmacológico vs. Tratamiento farmacológico. *Medicina Interna de México* 1997; 13 (6): 272-275.

(49) Taylor, S.; Accili, D.; Imai, Y. Insulin Resistance or Insulin Deficiency. *Diabetes*. 1994. 43: 735-739

(50) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995. 44:968-983.

(51) Tietz, N.W. *Química Clínica*, Edit. Reverté. 1986. 1ª. Edición. España

(52) Turkington R.W., Weindling, H.K. Insulin secretion in the diagnosis of adult-onset diabetes mellitus. *Journal American of Medical Association*. 1978. 240: 833-836.

(53) Welborn, T.A., García-Webb, P., Bonser, A.M. Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care*. 1981. 4:616-619.

(54) White, A. *Principios de Bioquímica*. 1983. Edit. Mc Graw-Hill. 6ª Edición. México.

(55) Wisdom, K.; Fryzek, J.; Havstad, S.L.; Anderson, R.M.; Dreiling, M.C.; Tilley, B.C.; Comparison of Laboratory Test Frequency and Test

BIBLIOGRAFIA

Results Between African-Americans and Caucasians With Diabetes:
Opportunity for Improvement. *Diabetes Care*. 1997 20 (6):971-977.