

LABORATORIO Y DIABETES MELLITUS

AUTORES:

1. MARIELA PAOLI DE VALERI

Médico endocrinólogo. Profesor asistente de la Universidad de Los Andes.
Coordinadora del Postgrado de Endocrinología.

INSTITUCIÓN: Unidad de Endocrinología. Universidad de Los Andes.
Hospital Universitario de Los Andes.

DIRECCIÓN: Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario de Los Andes.
Teléfonos: 074-711051; 014-741983. Fax: 074-911797.

2. GABRIELA ARATA DE BELLABARBA

Bioanalista. Maestría en Ciencias Básicas. Profesor Titular de la Universidad de Los Andes.
Cátedra de Fisiopatología.

INSTITUCIÓN: Cátedra de Fisiopatología. Universidad de Los Andes.

1. DEFINICIÓN:

La diabetes mellitus define un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizado por hiperglicemia crónica asociada a una acción insulínica inadecuada; aunque es definida en términos de elevación de los niveles de glucosa sanguínea, la falta de acción insulínica resulta en múltiples daños metabólicos, endocrinos y hematológicos, los cuales pueden ser importantes en la patogénesis de la enfermedad y sus complicaciones, pero que usualmente mejoran cuando se controlan los niveles de glucosa. Además, la diabetes mellitus tiene una marcada tendencia a desarrollar formas relativamente específicas de enfermedad renal, ocular, neurológica y cardiovascular. La frecuencia de la diabetes mellitus oscila entre el 3 y el 5% de la población^(1,2).

2. REGULACIÓN DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA:

Cuando ingresa alimento a nuestro organismo, los carbohidratos son transformados por medio de las enzimas digestivas en glucosa, la cual es absorbida y utilizada por nuestros tejidos. La principal hormona secretada en esos momentos es la insulina, ya que ésta se encarga de facilitar la captación de glucosa, su utilización para la producción de energía y su depósito en forma de glucógeno, a nivel de los tejidos sensibles a su acción, principalmente hígado y músculo. Aproximadamente dos horas después de comer, este proceso ha culminado y los niveles de insulina disminuyen, mientras que los de

las hormonas contrarreguladoras, (glucagon, cortisol y catecolaminas) aumentan, con la finalidad de degradar el glucógeno almacenado y garantizar un nivel de glucosa sanguíneo adecuado para la función del sistema nervioso central y en general de todos los tejidos del organismo, durante los estadios post-absortivos (2 horas postprandial hasta la próxima comida) y de ayuno (toda la noche). Otras acciones importantes de la insulina son un efecto anabólico, mediante el cual se favorece la captación de aminoácidos; un efecto lipogénico, evitando así la producción de ácidos grasos libres; y una inhibición de la cetogénesis, es decir, de la formación de cuerpos cetónicos. Las hormonas contrarreguladoras tienen los efectos contrarios.⁽³⁾

En la diabetes mellitus, la falta de acción insulínica y en consecuencia, el predominio de acción de las hormonas contrarreguladoras conduce a que la glucosa que ingresa con los alimentos no pueda ser utilizada, y a que la producción hepática de ella esté aumentada, de manera que la glucosa en sangre se eleva. Normalmente la glucosa es filtrada en su totalidad a nivel renal, pero igualmente es reabsorbida a nivel tubular por un mecanismo que es saturable. Cuando la cantidad de glucosa filtrada excede la capacidad de reabsorción tubular, aparece glucosuria, lo cual sucede cuando el nivel de glucosa sanguínea excede los 200 mg/dl. Dicha glucosuria conduce a diuresis osmótica, y en consecuencia, a pérdida elevada de agua y electrolitos, que, junto a otras alteraciones metabólicas como el catabolismo proteico acelerado, son los procesos que finalmente

producen las manifestaciones clínicas típicas de diabetes mellitus, a saber: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.⁽⁴⁾

Como se observa, en la diabetes mellitus se presentan síntomas clínicos sólo cuando ya existe una alteración importante del metabolismo de los carbohidratos, por lo cual, tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento del tratamiento y la prevención de las complicaciones crónicas de la enfermedad, es necesario el apoyo del laboratorio con el objetivo de descubrir y controlar la diabetes adecuadamente.

3. Clasificación de la Diabetes Mellitus, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, 1985:⁽²⁾

A. Clases Clínicas:

I. Diabetes Mellitus:

1. Diabetes insulino-dependientes (I)
2. Diabetes no insulino-dependiente (II)
 - a) Sin obesidad
 - b) Con obesidad
3. Diabetes relacionada con malnutrición
 - a) Pancreática-fibrocalculosa
 - b) Asociada a deficiencia proteica
4. Otros tipos de Diabetes relacionados con ciertos estados y síndromes (secundaria):
 - Enfermedad del páncreas
 - Enfermedad de etiología hormonal
 - Procesos provocados por medicamentos o agentes químicos
 - Anomalías de la insulina o de sus receptores
 - Ciertos síndromes genéticos
 - Otros procesos

II. Disminución de la tolerancia a la glucosa

- a) Sin obesidad
- b) Con obesidad
- c) Asociada con ciertos estados y síndromes

III. Diabetes mellitus del embarazo

B. Clases de riesgo estadístico (individuos con tolerancia normal a la glucosa pero considerablemente predispuestos a la diabetes)

- 1) Anomalía previa de la tolerancia a la glucosa
- 2) Anomalía potencial de la tolerancia a la glucosa

La diabetes tipo I es característica de gente joven (<30 años), aunque puede desarrollarse a cualquier edad; resulta de una destrucción autoinmune de las células beta de los islotes de Langerhans, en personas con una predisposición genética. La hiperglicemia y en consecuencia, la manifestación de la enfermedad, sucede cuando la masa de células beta, productoras de insulina, es reducida en un 80 a 90%. Como es debida a una falla absoluta de la producción de insulina, puede conducir a deshidratación importante, sobreproducción de cetonas y cetoacidosis diabética, que es la complicación aguda más frecuente de esta patología; en estos casos, si la administración de fluidos y la terapia con insulina no es iniciada rápidamente el desenlace puede ser fatal. Generalmente se presenta con el antecedente de poliuria, polidipsia, pérdida de peso y debilidad. Su incidencia es de 15 en 100.000 por año en menores de 20 años (1 caso nuevo por cada 7.000 niños por año) y representa sólo el 10% de todos los casos de diabetes. Rara vez necesita prueba de tolerancia a la glucosa para diagnosticarse.⁽⁵⁾

La diabetes tipo II es comúnmente de personas mayores (>30 años) y frecuentemente está asociada con obesidad; hay un fuerte elemento de resistencia a la insulina en su etiología, aunque también algún grado de falla de las células beta está implicado, ya que una masa de células beta sanas puede mantener normoglicemia a costa de hiperinsulinemia. Por lo general son resistentes a la cetosis y pueden estar asintomáticos o poco sintomáticos por varios años antes de descubrirse la enfermedad. No son dependientes de insulina, aunque con frecuencia puede usarse como terapia.⁽⁶⁾

La diabetes asociada a malnutrición se presenta en la adolescencia o en el adulto joven con historia de malnutrición crónica; generalmente se encuentra en regiones tropicales; la cetosis no se desarrolla y hay resistencia a la insulina.⁽²⁾

La diabetes mellitus secundaria, resulta de varios procesos, como son: destrucción pancreática (pancreatitis crónica, trauma, cirugía o hemocromatosis) y de insulino-resistencia. Esta última es vista comúnmente como consecuencia del uso de medicamentos (tiacidas, corticosteroides, difenilhidantoina, estrógenos sintéticos, progestágenos, B-bloqueadores, ácido nicotínico, agentes psicoactivos o simpaticomiméticos) o por cantidades excesivas de hormonas hiperglicemiantes como en el síndrome o la enfermedad de Cushing (exceso de cortisol), acromegalia (exceso de hormona de crecimiento), feocromocitona (exceso de catecolaminas), hiperaldosteronismo primario (exceso de mineralocorticoides) o glucagonoma (exceso de glucagon). También se incluyen aquí las anomalías del receptor de la insulina, donde, si la resistencia a la insulina

no es compensada con un incremento sucede en la secreción de la misma, llevará a la diabetes mellitus clínica, como en la acantosis nigricans y síndromes genéticos como distrofias musculares, corea de Huntington, ataxia telangiectasia, ataxia de Friedrich, etc.⁽²⁾

La disminución en la tolerancia a la glucosa es un estado intermedio de alteración entre la normalidad y la diabetes mellitus franca. Puede ser diagnosticada sólo por una prueba de tolerancia oral a la glucosa; su importancia radica en que existe un riesgo incrementado de enfermedad macrovascular, aunque no de lesiones microvasculares, y en que el 4% por año progresa hacia una diabetes franca. Se cree que la hiperinsulinemia secundaria a la tolerancia a la glucosa alterada, puede incrementar la susceptibilidad para enfermedad cardíaca isquémica o cerebrovascular; aunque esto aún no está completamente claro, hay algunas evidencias sugestivas de un mecanismo subyacente para tal relación causal (intolerancia - enf. macrovascular). Se debe recomendar a estos sujetos mantenerse delgados, hacer ejercicio y reducir otros factores de riesgo cardiovascular.^(2,3)

La diabetes gestacional o del embarazo, se refiere a la diabetes que se desarrolla durante el embarazo. Si no se controla cuidadosamente, se puede asociar con hipoglicemia neonatal y macrosomía. Alrededor del 70% de estas mujeres normalizarán su tolerancia a la glucosa después del parto, pero el resto puede permanecer diabéticas o desarrollar la enfermedad a corto plazo. Se les recomienda también permanecer en su peso ideal y hacer ejercicio físico moderado.^(2,3)

La previa anormalidad en la tolerancia a la glucosa, se refiere a aquellas personas que tienen una tolerancia normal en el momento de su evaluación, pero con un antecedente de haber sufrido una diabetes transitoria, una disminución de la tolerancia a la glucosa o una diabetes gestacional. Esta alteración previa del metabolismo hidrocarbonado pudo haber sido producto de una obesidad anterior, de un medicamento hiperglicemiante, de un stress muy importante, etc.

La potencial anormalidad de la tolerancia a la glucosa, se encuentra en personas que nunca han tenido alteraciones en la tolerancia a la glucosa, pero que tienen un mayor riesgo de desarrollarla que la población general, por tener familiares cercanos con diabetes, ser obesos, tener antecedentes de hijos macrosómicos, tener un gemelo idéntico diabético, presencia de anticuerpos antiislotos (ICA), etc. (2).

4.- DIAGNÓSTICO:

DIABETES MELLITUS EN EL ADULTO:

Hasta hace algún tiempo, el método más común de detección de la diabetes consistía en la investigación de glucosa en orina, sin embargo hoy sabemos que, aunque la glucosa puede encontrarse en la orina de la mayoría de los casos graves de diabetes, con frecuencia no se encuentra en las formas más leves de la enfermedad, por lo cual no es la más adecuada como método diagnóstico.

Actualmente la diabetes mellitus puede diagnosticarse en las siguientes formas:

1. Diagnóstico basado en síntomas y signos tales como sed intensa (polidipsia), mayor volumen de orina (poliuria), apetito aumentado (polifagia), pérdida de peso inexplicable acompañados de una glicemia al azar elevada (mayor o igual a 200 mg/dl).
2. Diagnóstico con dos glicemias en ayunas mayores de 140 mg%, en un paciente con o sin síntomas típicos. Esta forma de diagnóstico no es aceptada por la OMS, pero sí por otros grupos de estudio de diabetes mellitus como es el Grupo Nacional de Diabetes (USA). Los valores de glucosa aceptados mundialmente son aquellos realizados en plasma con métodos enzimáticos. Esto se debe a que la concentración de glucosa varía de acuerdo al tipo de muestra, ya que en sangre capilar obtenemos valores mayores que en la venosa, y en el plasma hay valores que son un 10% más altos que en sangre completa. El valor normal de glucosa plasmática, medida por métodos enzimáticos en ayunas es de 90 ± 25 mg% y es la primera determinación a realizar cuando se sospecha diabetes mellitus.
3. Diagnóstico con una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) alterada, donde se demuestre una glicemia a las 2 hs. post-carga de glucosa mayor o igual de 200 mg/dl (Cuadro Nº 1; Fig. Nº 1); la Asociación Americana de Diabetes exige además un punto intermedio de la prueba (30', 60' ó 90') también mayor de 200 mg/dl. La PTOG debe realizarse en la mañana, después de tres días de una dieta libre de restricciones (más de 150 g de carbohidratos por día) y de actividad física normal, esto con el fin de estimular al páncreas para la secreción adecuada de insulina y evitar así falsos positivos en la prueba. Estará precedida de un período nocturno de ayuno de 10 a 16 horas durante el cual podrá tomarse agua. Se registrará la presencia de factores que influyen en la interpretación de los resultados (medicamentos, inactividad, etc.). Debe evitarse el rea-

lizarla cuando el sujeto está sometido a una situación de stress, como es hospitalización o enfermedad aguda. Después de obtenida la muestra de sangre en ayunas, se dan 75 g. de glucosa (o hidrolizados parciales de almidón con un contenido equivalente de carbohidratos) en 250-300 ml de agua en el curso de 5 minutos. Es preciso recoger la muestra de sangre 2 horas después de administrar la sobrecarga de glucosa; si se considera apropiado, también pueden tomarse muestras cada media hora durante este período.⁽¹⁾

Esta prueba está indicada cuando: a) la glucosa plasmática en ayunas está en los límites (115 a 140 mg/dl); b) la glucosa plasmática en ayunas es normal pero el paciente tiene síntomas compatibles con una complicación de diabetes (retinopatía, neuropatía, nefropatía, macroangiopatía, hipertrigliceridemia, etc.); c) la glucosa plasmática es normal en ayunas, pero el sujeto tiene factores de riesgo de diabetes como la obesidad, antecedentes familiares de diabetes, hijos macrosómicos, etc. Se debe señalar que glicemias en ayunas o al azar por debajo de 100 mg% hacen improbable el diagnóstico de diabetes, aunque hay ciertos casos donde se evidencia hiperglicemia sólo en estado post-prandial.^(2,3)

La PTOG no es la ideal para realizar el diagnóstico ya que su reproducibilidad es baja y tiene un alto coeficiente de variación (25%) en la muestra de 2 horas post-carga, sin embargo, es la aceptada como método de diagnóstico.^(1,3)

DIABETES MELLITUS EN EL NIÑO:

La diabetes en el niño se presenta generalmente con síntomas graves, por lo que el diagnóstico se confirma sin demora midiendo la glucosa sanguínea, y el tratamiento se inicia de inmediato a fin de detener una evolución fatal. Esta forma de presentación denominada cetoacidosis diabética, requiere un seguimiento estrecho tanto clínico como de laboratorio: glicemias para determinar el grado de severidad de la hiperglicemia repetidas cada 1 ó 2 horas para conducir la terapia con insulina; gases arteriales para determinar la intensidad de la acidosis metabólica y decidir sobre la necesidad de administrar bicarbonato de sodio; electrolitos para hacer seguimiento de los niveles de sodio y sobre todo de potasio en sangre; cetonas en sangre y orina para asegurar el diagnóstico de cetoacidosis diabética y para seguir la evolución del tratamiento. En este caso la PTOG no es necesaria ni apropiada. Sin embargo, un pequeño número de niños y adolescentes presentan síntomas menos graves y puede ser necesario recurrir a la PTOG para diagnosticarlos. La carga de glucosa a administrar en ellos es de 1,75 g de

glucosa/kg de peso hasta un total de 75 g. La interpretación es igual a la de los adultos. En los niños no se utiliza como forma de diagnóstico la determinación de dos glicemias en ayunas ≥ 140 mg%, sino que debe acompañarse por una curva de tolerancia a la glucosa con criterios de diabetes mellitus.^(4,5)

Es indispensable estar plenamente seguros del diagnóstico. Los requisitos para confirmar el diagnóstico de diabetes en un paciente que tiene síntomas graves e hiperglicemia muy elevada serán distintos de los necesarios en un paciente asintomático cuya glicemia apenas rebasa el límite establecido con fines de diagnóstico. En este último caso, conviene obtener al menos otro resultado cuyo valor esté dentro de la escala de diabetes, ya sea en una muestra aleatoria o en una PTOG.⁽²⁾

Generalmente no hay pruebas de rutina disponibles para diferenciar diabetes tipo I y II, sino que se clasifican por las manifestaciones clínicas, edad y presencia o no de cetonas en orina.

DISMINUCIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

El estado de disminución en la tolerancia a la glucosa (DTG) se define como una respuesta glicémica a la sobrecarga habitual de glucosa que se sitúa entre la respuesta normal y la diabética y por consiguiente, sólo puede determinarse mediante la PTOG. Se diagnostica cuando a las 2 horas post-carga de glucosa se encuentra glicemia entre 140 y 200 mg/dl (Cuadro N° 1). La definición de DTG sustituye los términos de diabetes limítrofe, pre-diabetes o diabetes química que se usaban con anterioridad. Además de las recomendaciones ya mencionadas, es necesario repetir la PTOG cada año para determinar si este paciente se hizo diabético, si continuó con la DTG o se normalizó. Muchas veces al cambiar el estilo de vida (sedentarismo), al lograr su peso corporal ideal, o al discontinuar algún medicamento hiperglicemiante, estas personas pueden normalizar su tolerancia a la glucosa.⁽³⁾

DIABETES GESTACIONAL

El diagnóstico es complicado por el efecto del embarazo normal sobre la tolerancia a la glucosa, que produce niveles de glicemia en ayunas más bajos que en la no embarazada pero más altos después de una sobrecarga de glucosa.

La diabetes del embarazo es una categoría aplicable únicamente a las mujeres en las que se destaca por primera vez intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Es necesario hacer una reclasificación después del parto. En el informe sobre la segunda reunión del Comité de Expertos de la OMS

en Diabetes Sacarina⁽²⁾ se recomendó que los procedimientos y criterios de diagnósticos relativos a la embarazada deberían ser iguales a los propuestos para todos los adultos. Se recomendó además que el tratamiento de la DTG durante el embarazo fuera el mismo de la diabetes. Tal recomendación es diferente a la del Grupo Nacional de Diabetes (USA), quienes proponen mantener los criterios de O'Sullivan, los cuales se han usado hasta ahora y se basan en una carga de 100 g de glucosa y determinaciones de glicemia por tres horas:

Basal:	105 mg%
1h:	190 mg%
2h:	165 mg%
3h:	145 mg%

Dos valores por encima de éstos hacen diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Varios países han adoptado ya las recomendaciones formuladas por la OMS, sin embargo, la ulterior normalización internacional de los criterios diagnósticos de la diabetes del embarazo puede constituir la base de estudios prospectivos sobre la salud de las madres y de sus hijos. Recientemente se ha reportado en un estudio en mujeres embarazadas, que niveles de glicemia de 135% a las dos horas de una carga de 75 g de glucosa deben ser aceptados como normales para mujeres en el segundo trimestre y de 170 mg% en el tercer trimestre.⁽⁷⁾ Otro estudio demuestra que niveles de glucosa por debajo de 180 mg% 2 hs después de 100 g de glucosa, o de 160 mg%, una hora después de una carga de 50 g, no se asocian con riesgo neonatal incrementado.⁽⁸⁾ En este sentido, el empleo de los criterios de la OMS permite determinar más específicamente el efecto de grados menores de intolerancia a la glucosa en la salud materno-infantil, ya que considera tanto la DTG como la diabetes franca (valores de glicemia mayores o iguales de 140 mg% 2 horas post-carga, vs 165 y 145 mg% a la segunda y tercera hora post-carga en los criterios de O'Sullivan).

El descarte de diabetes del embarazo se debe realizar a todas las mujeres embarazadas entre las 24-28 semanas de gestación, principalmente en mujeres mayores de 24 años de edad, en las cuales la prevalencia de esta alteración es mayor.^(1,2,3)

PRUEBAS NO GLICÉMICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS:

Algunas mediciones «no glicémicas» pueden ser útiles para definir subclases y determinar los mecanismos de la diabetes. Dentro del marco del diagnóstico y de la clasificación, estos índices pertenecen a dos grupos:

1. Índices del grado de afectación de las células beta: que comprenden mediciones de la secreción de insulina, proinsulina y péptido C, tanto en condiciones basales como en respuesta a una estimulación. Recientemente se ha observado que los diabéticos tipo I, presentan una respuesta reducida de la primera fase de secreción de insulina a glucosa endovenosa (EV), antes de manifestar la enfermedad, por lo que se considera un hallazgo premonitorio de la misma. En los casos que reciben insulina exógena, la determinación del péptido C, sustancia que es producida junto con la insulina a nivel de las células beta del páncreas, es un indicador de la actividad secretora de insulina.

Si al realizar la PTOG, se mide también la curva de insulina, se puede demostrar que para un nivel normal de glucosa en ayunas y post-carga, se necesita cierta cantidad de insulina, que no debe exceder, en ayunas de 15 mU/ml y post-carga de 100 mU/ml (fig.2); igualmente se muestra en los casos de DTG o en los primeros años de diabetes mellitus tipo II que para mantener los niveles de glucosa sanguínea, son necesarias mayores cantidades de insulina que las normales, lo cual refleja resistencia periférica a la insulina (fig. 3); finalmente, en los casos de diabetes mellitus tipo I o en las etapas posteriores de la diabetes tipo II se observan glicemias elevadas con una deficiencia franca de insulina (fig. 4).^(9,10)

2. Índices del proceso diabetógeno: incluyen la caracterización de tipos y subtipos de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA); la presencia, el tipo y el título de los anticuerpos circulantes contra los islotes del páncreas y otras células endocrinas; la demostración de inmunidad celular contra el páncreas; la demostración de secuencias específicas de ADN en el genoma humano y la demostración de enfermedades pancreáticas u otras enfermedades endocrinas.⁽⁶⁾

Hay esperanzas del posible diagnóstico de diabetes mellitus antes del inicio de la enfermedad, sobre todo para la tipo I, la cual se ha asociado con los antígenos de histocompatibilidad HLA DR3 y DR4, los cuales pueden jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Recientemente, la alta prevalencia de un aminoácido particular en la posición 57, sobre la cadena beta-DQ del antígeno HLA, en personas con diabetes mellitus insulino-dependiente, ha sugerido que este efecto sobre la estructura terciaria de la molécula pueda ser importante en su reconocimiento por el sistema inmune y su activación subsecuente. El refinamiento en la identificación de los hallazgos genéticos asociados con esta patología continúa.⁽¹⁾

Se conoce desde hace años que la diabetes mellitus tipo I es de etiología autoinmune, inicialmente por la observación de infiltración linfocítica de los islotes y luego por el descubrimiento de una variedad de autoanticuerpos circulantes en pacientes con diabetes establecida. Los más importantes de éstos han sido los anticuerpos de células de los islotes (ICA), los cuales están dirigidos contra un antígeno desconocido (probablemente un glicolípido), presente en todas las células endocrinas de los islotes; son el marcador más útil de una futura diabetes y pueden preceder por varios años a la falla de la función de los islotes. Se miden en unidades JDF de actividad, mediante diferentes métodos (inmunoquímicos o inmunofluorescencia) y el riesgo de desarrollar diabetes aumenta en paralelo con los títulos de estos anticuerpos.^(11,12)

También se han descubierto los anticuerpos anti-insulina (IAA), los cuales son, hasta el presente, los únicos dirigidos contra antígenos claramente específicos de las células beta. Además, el antígeno decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) es una enzima que se expresa en la superficie de las células beta y es reconocido por las células T citotóxicas, teniendo así el potencial para iniciar un proceso que conlleve a destrucción de la célula beta.

La combinación de ICA, IAA y una respuesta reducida de la primera fase de secreción de insulina a la glucosa EV, pueden ofrecer una predicción altamente específica en miembros de la familia de un diabético tipo I, y en consecuencia, hacerlos susceptibles de terapia preventiva.^(1,12)

5. TERAPIA Y CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS

Los objetivos del tratamiento de la diabetes son los siguientes:

1. Eliminar los síntomas de diabetes y permitir al paciente volver a su vida activa y productiva, con una dieta y ejercicio apropiados para mantener peso corporal adecuado; los niveles de glucosa elevada conllevan a una serie de alteraciones que producen debilidad, deshidratación, pérdida de peso, alteración de las defensas contra las infecciones e inclusive cetosis.
2. Prevenir el desarrollo de las complicaciones de la diabetes. Hoy día, con los resultados del Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT) ⁽¹⁵⁾ ya no hay dudas de la relación entre mal control glicémico y complicaciones crónicas de la diabetes, por lo cual, es necesario mantener la glicemia dentro del rango más normal posible, independientemente del tipo de dia-

betes y del tratamiento, sea dieta y ejercicio solamente, o asociados a hipoglicemiantes orales o insulina. Para lograr este objetivo, no solamente podemos guiarnos por la clínica, ya que sabemos que las manifestaciones se presentan cuando los niveles de glucosa en sangre están sumamente elevados, mientras que las complicaciones se evitan con un control glicémico mucho más estricto; debemos, en consecuencia, apoyarnos en pruebas de laboratorio que reflejen el control glicémico.

3. Detectar y evitar los factores de riesgo adicionales para arterioesclerosis, tales como el cigarrillo, la HTA y las dislipidemias.^(3,13)

El monitoreo del tratamiento de los pacientes diabéticos debe ser el siguiente:

- A) Control con glicemia capilar o de laboratorio, cuya frecuencia depende de si usa insulina o no. Si es un diabético tipo II que se controla sólo con dieta, ejercicio e hipoglicemiantes orales, es suficiente una glicemia quincenal o mensual tanto en ayunas como postprandial, sin embargo, si se trata de un diabético tipo I o II que usa varias dosis diarias de insulina, son necesarias 3 ó 4 glicemias capilares diarias para poder realizar un ajuste de la dosis y lograr el autocontrol. En base a los últimos hallazgos,⁽¹⁵⁾ los niveles ideales requeridos de glicemia, han cambiado, y son los siguientes:

Glicemia (mg/dl)

Preprandial	70-130
1 h Postprandial	100-180
2 h Postprandial	80-150
2-4 h Postprandial	70-120

Estos deben ajustarse al caso particular, pudiendo ser menos exigentes en pacientes con evidencia de cardiopatía isquémica o de hipoglicemias severas frecuentes.

- B) Control de glucosuria y cetonuria, sobre todo cuando los pacientes diabéticos tipo I no se realizan glicemias capilares, o cuando estas glicemias son mayores de 250 mg/dl, con el objeto de descubrir una cetoacidosis diabética. Para los cuerpos cetónicos se usa la prueba con nitroprusiato (Acetest) o de tiras reactivas (Ketostix).

- C) **Hemoglobina glucosilada (Hb A1) y lipidograma:** la hemoglobina es susceptible de ser glucosilada. La glucosilación es un proceso no enzimático e irreversible que consiste en la unión

de una molécula de glucosa a la valina terminal de la cadena beta y a los grupos amino de las lisinas de la cadena alfa y beta de la Hb A1. El grado de glucosilación es directamente proporcional al valor de la glucosa sanguínea. La hemoglobina glucosilada (Hb A1) está cargada más negativamente que la no glucosilada y puede leerse separadamente. Dentro de la Hb A1 se describen los subtipos Hb A1a, A1b y A1c, siendo la fracción Hb A1c más resistente a las influencias de temperatura y momento de toma de la muestra de sangre, y por tanto, más fidedigna como prueba clínica.

Según el método utilizado para la determinación de la Hb A1, se describen factores diferentes a la glicemia que pueden afectar sus niveles. Con el método de cromatografía usando microcolumnas o de intercambio de cationes, la hemólisis, la pérdida de sangre y el embarazo incrementan el recambio de glóbulos rojos y causan una correspondiente reducción en la Hb A1 independientemente de la exposición glicémica. Los Tg y la bilirrubina pueden alterar los resultados, así, el exceso de Hb C y de Hb S la disminuyen, mientras que el aumento de Hb F la incrementan. Otras sustancias con capacidad de unirse a la Hb pueden llevar a sobreestimación de la glucosilación, como se observa en pacientes con adicción a opiáceos, uremia, alcoholismo y altas dosis de aspirina.^(1,16,17) La determinación de la Hb A1c debe realizarse 2 a 4 veces al año.

En base a lo anterior, los criterios de control según las pruebas de laboratorio, se pueden clasificar como sigue:

Control Metabólico Excelente:

- Hb A1c: 6-7% o Hb A1: 7-9%
- Valor promedio de monitoreo de glicemia preprandial: 70-120 mg/dl y postprandial: <180 mg/dl
- No glucosuria ni cetonuria

Control Metabólico Aceptable:

- Hb A1c: 8-9% o Hb A1: 10-11%
- Valor promedio de monitoreo de glicemia preprandial: 120-180 mg/dl y postprandial: <200 mg/dl
- Glucosuria intermitente
- Cetonuria rara vez

En la diabética embarazada y en la diabetes de la gestación, las metas son más estrictas:

- Hb A1c: 5,5-6,5% o Hb A1 de 5,5-7%
- Valor promedio de monitoreo de glicemia preprandial: 60-100 mg/dl y post-prandial: <120 mg/dl.⁽³⁾

En relación al metabolismo lipídico, son conocidos los múltiples disturbios del mismo en los pacientes diabéticos, lo cual es muy perjudicial, ya que un perfil lipoproteico alterado es un factor de riesgo adicional para la arterioesclerosis acelerada y precoz que se observa en estos pacientes. Se debe realizar un lipidograma por lo menos una vez al año en todo paciente con diabetes, y si se encuentra alguna alteración, debe realizarse aún con más frecuencia. Cualquier dislipidemia encontrada debe recibir tratamiento apropiado, pero es conveniente recordar que existe una asociación bien demostrada entre el control metabólico y el perfil lipídico de los pacientes, por lo cual, la primera medida a tomar es lograr el buen control glicémico. Los niveles ideales de los lípidos y lipoproteínas en los diabéticos son los siguientes: triglicéridos (Tg) <150 mg/dl; colesterol total (CH) <200 mg/dl; colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) <35 mg/dl y colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) <130 mg/dl.⁽¹⁴⁾

D) Examen clínico y paraclínico anual para la detección de complicaciones: el DCCT es un estudio multicéntrico, donde intervinieron 1.441 pacientes con diabetes tipo I, entre 13 y 39 años de edad, quienes fueron controlados y seguidos en 29 centros de USA y Canadá, desde 1983 hasta 1993. Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos, uno que recibió la terapia insulínica, nutricional y de ejercicio físico convencional, manteniendo niveles de Hb A1 alrededor de 7%. Se demostró que el porcentaje de pacientes que desarrolló retinopatía, microalbuminuria (manifestación de inicio de nefropatía diabética) y neuropatía, fue significativamente menor en el grupo de mejor control. Igualmente se demostró que la progresión de estas complicaciones, en aquellos pacientes que habían iniciado la alteración antes de ingresar al estudio, fue menor en el grupo de terapia intensiva. Estas observaciones claramente demuestran, que las complicaciones crónicas de la diabetes pueden ser prevenidas con un mejor control metabólico.⁽¹⁵⁾

En caso de que estas complicaciones no puedan ser evitadas, la detección temprana puede permitir un tratamiento precoz, antes de que causen una morbilidad significativa, por lo que se recomienda en todos los diabéticos tipo II y en aquellos diabéticos tipo I con más de 5 años de duración de la enfermedad, la realización una vez al año de las pruebas de descarte de complicaciones. Como ejemplo, podemos mencionar que el tratamiento precoz con rayos láser en la retinopatía, disminuye la frecuencia de ceguera. También es importante considerar que la causa más frecuente de mortalidad en los

diabéticos tipo I es la nefropatía diabética y en los tipo II es la macroangiopatía diabética (enfermedad isquémica coronaria), lo cual justifica plenamente su prevención y luego su detección y tratamiento precoz.^(13, 18, 19)

Para la detección de nefropatía diabética es necesaria la evaluación una vez al año del funcionamiento renal. Uno de los cambios funcionales más tempranos es el hallazgo de hiperfiltración renal detectado por una velocidad de filtración glomerular mayor de 150 ml/min/1,73m², el cual produce un aumento de la presión intraglomerular y de la permeabilidad de la membrana basal glomerular, con pérdida de mínimas cantidades de albúmina por la orina, lo cual se denomina microalbuminuria. Esta se define como la velocidad de excreción de albúmina ≥ 30 μ g/min, o según otros ≥ 40 mg de albúmina en 24 hs. La microalbuminuria es uno de los signos más tempranos y fácilmente detectable de inicio de nefropatía diabética, la cual está en etapa silente, en relación a las manifestaciones clínicas.⁽²⁰⁾ En la diabetes tipo II, se ha comprobado que la microalbuminuria también indica alto riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽¹⁵⁾ El hallazgo de proteinuria franca (excreción de proteínas en orina ≥ 300 mg/24 hs) y de disminución de la velocidad de filtración glomerular sugieren una nefropatía ya establecida, aunque los niveles de creatinina sérica permanezcan aún dentro del rango normal. Algunas de las causas de proteinuria fisiológica, que no tienen relación con la enfermedad glomerular diabética son: el ejercicio físico, la deshidratación, el estrés, la hipertermia, la exposición al frío, la postura (la proteinuria ortostática que se presenta en el 3 a 5% de los adultos jóvenes sanos); éstas deben ser descartadas mediante el seguimiento del paciente.⁽¹⁾

Cuando ya está instalada la nefropatía, debe hacerse el seguimiento con la determinación de la velocidad de filtración glomerular (clearance de creatinina), la cuantificación de proteinuria en 24 horas y el nivel de creatinina sérica. Cuando el clearance es menor de 30 ml/min y la creatinina sérica mayor de 8 mg/dl, debe pensarse en terapia sustitutiva renal (diálisis o trasplante renal). Las

medidas preventivas, como el control metabólico adecuado, son importantes antes de que la nefropatía esté plenamente instalada, ya que en etapas posteriores estas medidas no son efectivas. Ayuda a disminuir la progresión de una nefropatía hacia la insuficiencia renal, el control adecuado de la tensión arterial, evitar las infecciones urinarias e iniciar una dieta de restricción proteica.^(13, 21, 22)

La retinopatía diabética es la causa más común de ceguera en gente joven, y debido a que es prevenible si la terapia comienza suficientemente temprano, el diagnóstico precoz mediante un descarte regular es mandatorio en toda persona post-puberal con diabetes. Se realiza mediante el examen clínico de oftalmoscopia más fotografías del fondo. Cuando sea necesario, generalmente antes de terapia con láser, se realiza angiografía con fluoresceína. La retinopatía pre-proliferativa y proliferativa debe ser estabilizada con la terapia de rayos láser, antes de que suceda cualquier complicación (desprendimiento de retina, hemorragia del vítreo, etc.).^(13, 23)

El daño del sistema nervioso (neuropatía diabética) puede complicar cualquier forma de diabetes, independientemente de su etiología. La base de su detección es el examen físico; luego se pueden hacer otros estudios de la especialidad, tanto de neuropatía periférica como autonómica.^(13, 24) En la detección de macroangiopatía diabética también es importante el examen físico mediante la palpación de los pulsos arteriales periféricos, sobre todo de miembros inferiores. Ante cualquier hallazgo se puede realizar ultrasonido abdominal y doppler de miembros para descubrir alguna lesión susceptible de tratarse con dilatación del vaso o angioplastia, evitando la amputación. También puede ser necesaria la prueba de esfuerzo o el monitoreo cardíaco ambulatorio, buscando enfermedad cardíaca isquémica asintomática.^(13, 19)

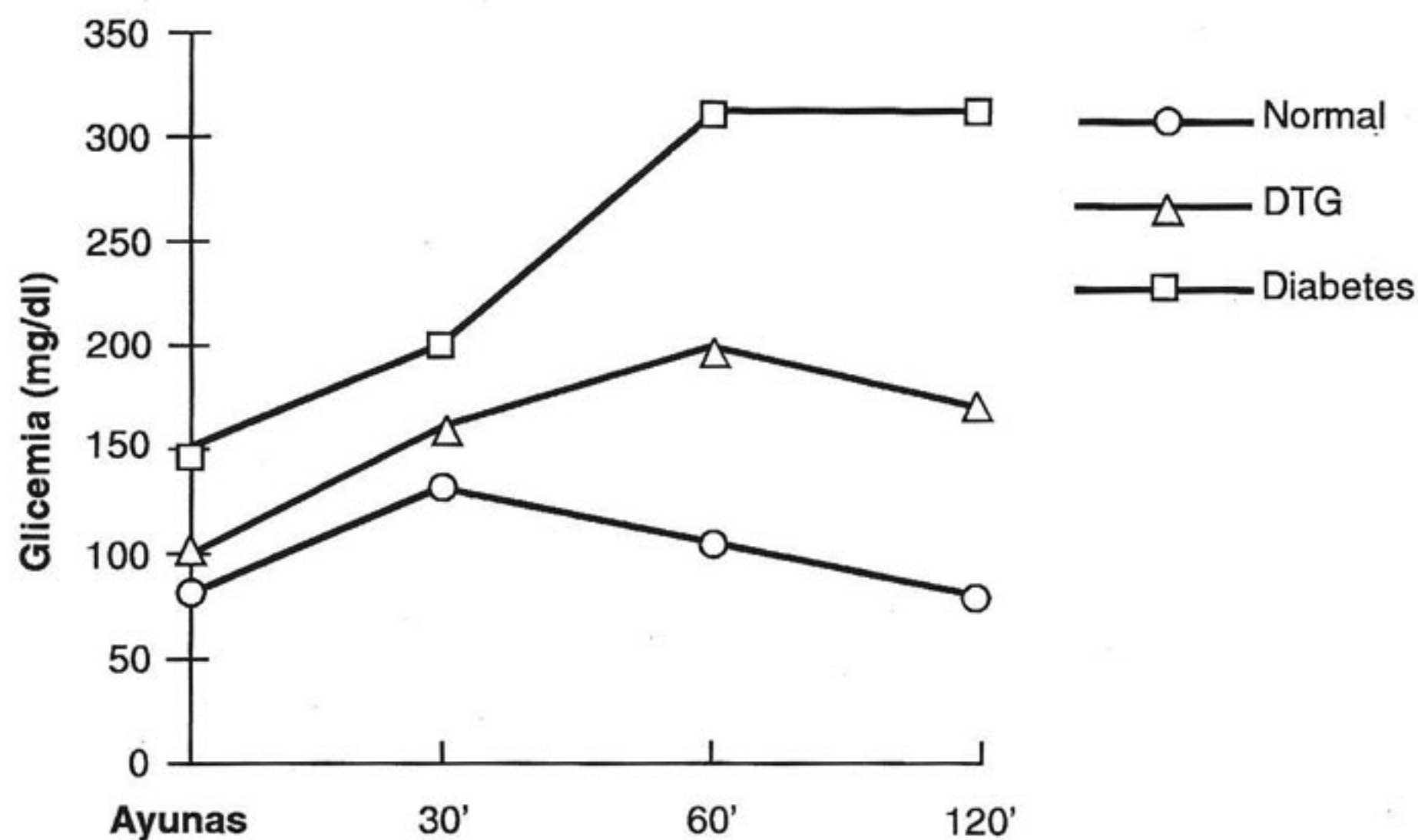
AGRADECIMIENTO:

Nuestro agradecimiento al Dr. Humberto Nucete, bioanalista, médico endocrinólogo y nuestro profesor, por la revisión crítica de este manuscrito.

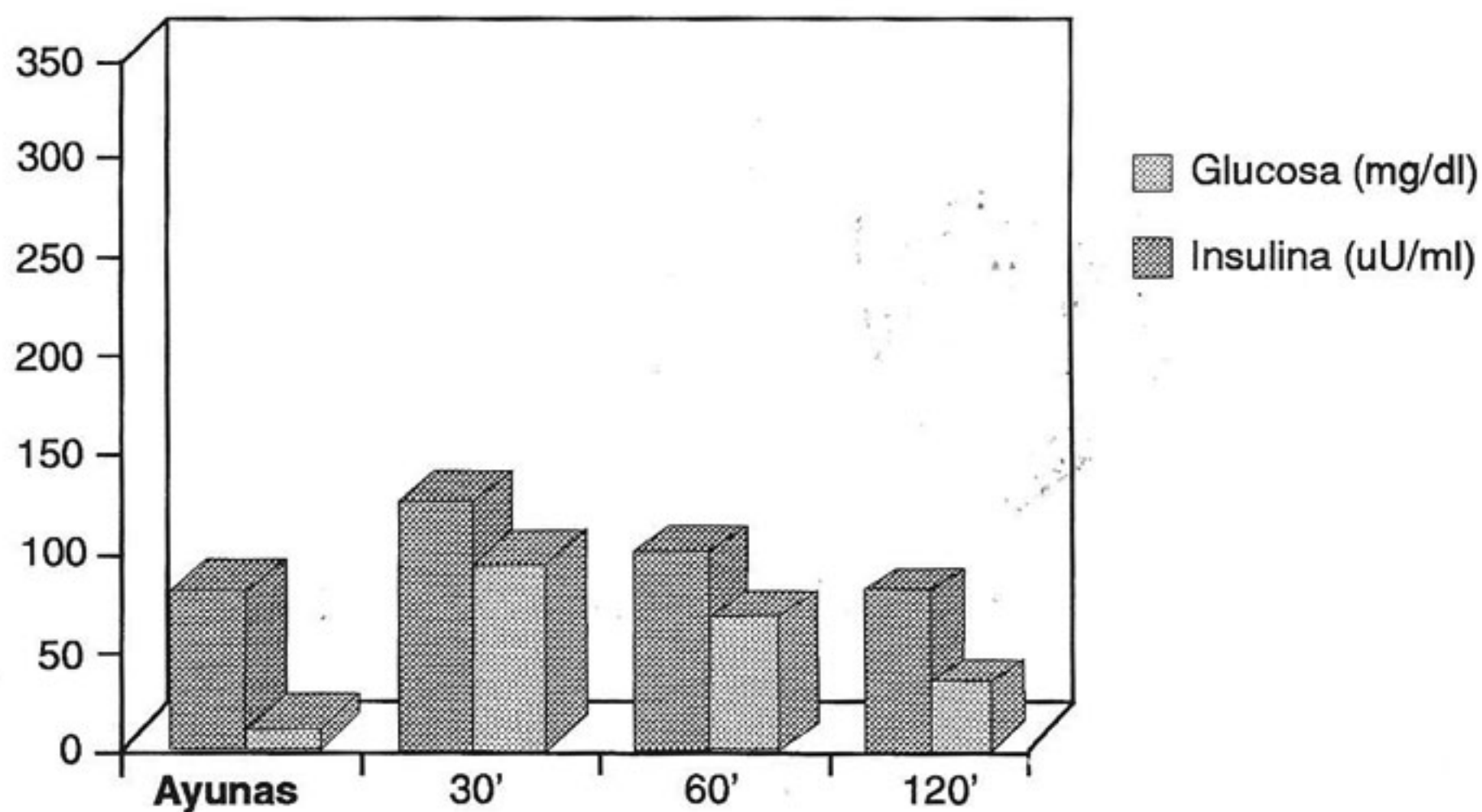
CUADRO No 1 **VALORES DIAGNÓSTICOS EN LA PRUEBA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA (mg/dl)	
PLASMA	
NORMAL	
Ayunas	≥ 115
2 hs post-carga	< 140
DIABETES MELLITUS*	
Ayunas	≥ 140
2 hs. post-carga	≥ 200
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	
Ayunas	< 140
2 hs. post-carga	140-200

* El Grupo Nacional de Diabetes (USA) sugiere además un valor intermedio (30, 60 ó 90 minutos post-carga) de glicemia ≥200 mg% para el diagnóstico.

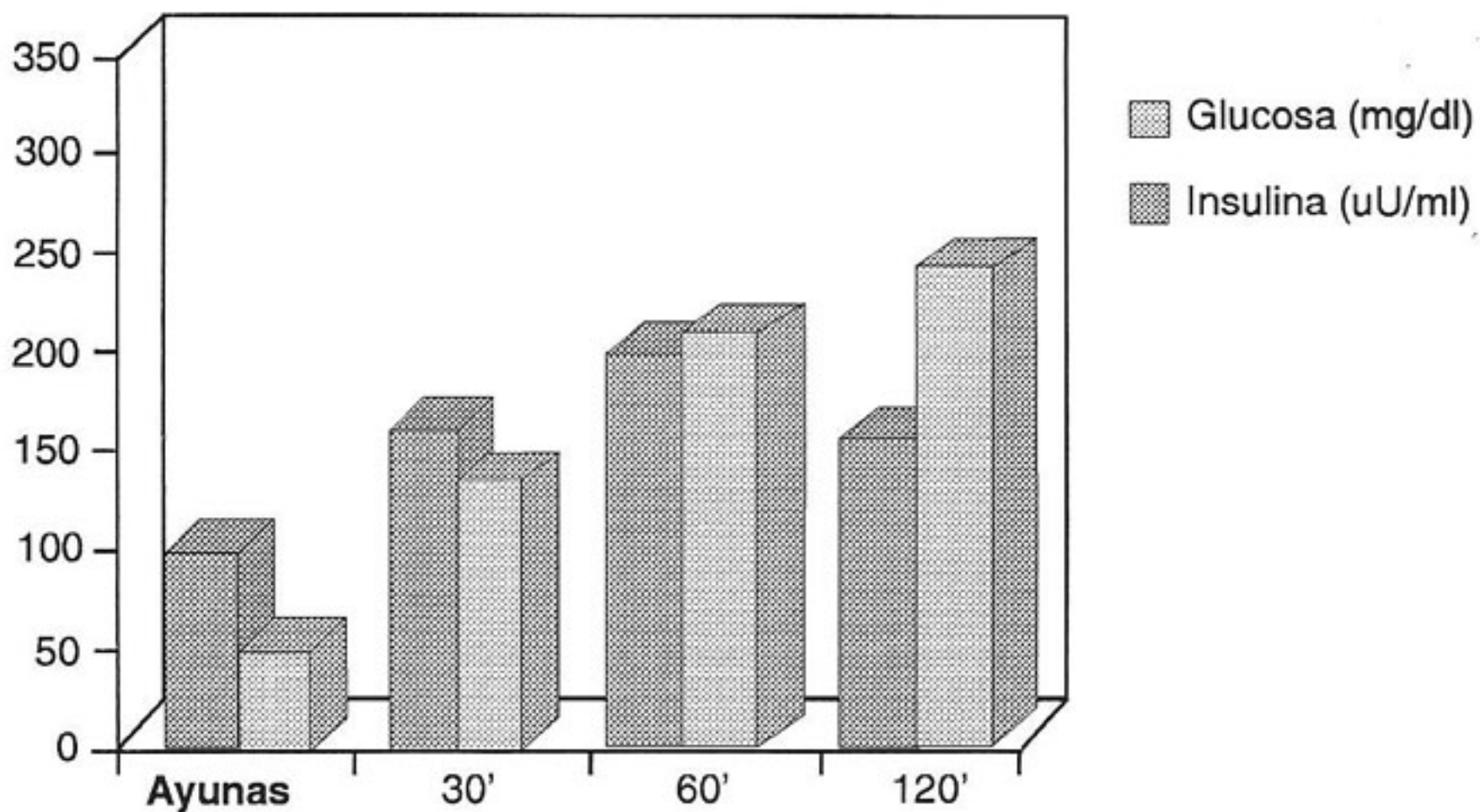
Figura No. 1

PTOG en sujetos normales, con disminución de la tolerancia a la glucosa y con diabetes mellitus.

Figura No. 2

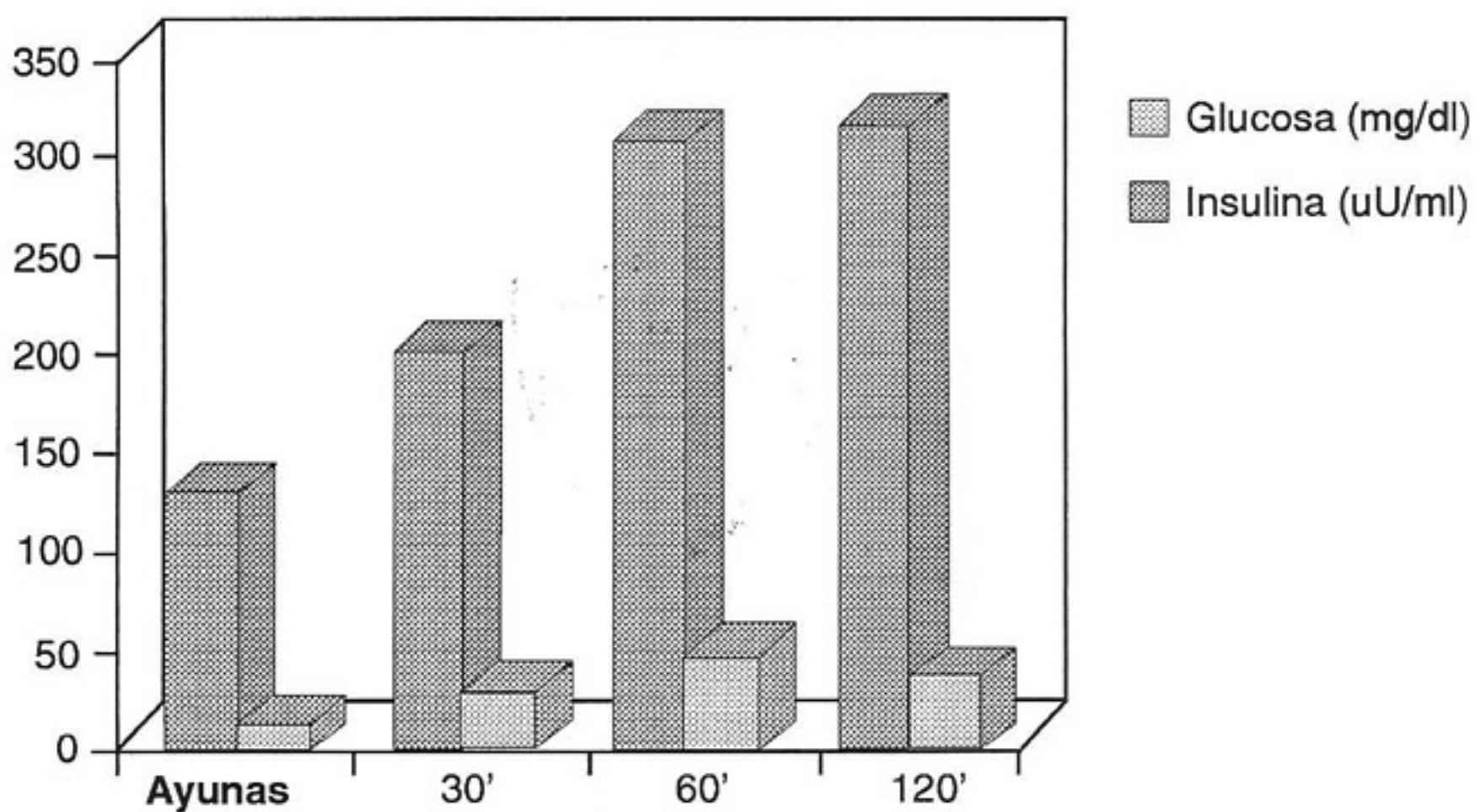
Glicemia e insulinemia en la PTOG de sujetos normales

Figura No. 3



Glicemia e insulinemia en la PTOG de sujetos con disminución en la tolerancia a la glucosa o primeros años de diabetes mellitus tipo II.

Figura No. 4



Glicemia e insulinemia en la PTOG de sujetos con diabetes mellitus

BIBLIOGRAFÍA

1. Aniel S, Gale E. Diagnostic tests in diabetes mellitus and hypoglycaemia. In: Bouloux P, Rees L. *Diagnostic Tests in Endocrinology and Diabetes*. London, 1994, 187-214.
2. Comité de Expertos en Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe Técnico OMS, 1988: 11-19 y anexos.
3. American Diabetes Association. *Physician's Guide to Insulin-Dependent Diabetes. Diagnosis and Treatment*, 1988: 3-28.
4. Kitabchi A, Murphy M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *Medical Clinics of North America* 1988, **72**: 1545-1563.
5. Menon R, Sperling M. Childhood diabetes. *Medical Clinics of North America* 1988, **72**: 1565-1576.
6. Felber J, Haesler E, Jéquier E. Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993, **36**: 1221-1229.
7. Hatem M, Anthony F, Hogston P, Rowe D, Dennis K. Reference values for 75 g oral glucose tolerance test in pregnancy. *British Medical Journal* 1988, **296**: 676-678.
8. Weiner C. Effect of varying degrees of normal glucose metabolism on maternal and perinatal outcome. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 1988, **159**: 862-870.
9. Yalow R, Rose H, Bauman W. Hyperinsulinemia. *The American Journal of Medicine* 1988, **85**: 22-30.
10. Olefsky J, Garvey T, Henry R, Brillon D, Matthei S, Freidenberg G. Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent (type II) diabetes. *The American Journal of Medicine* 1988, **85**: 86-105.
11. Bingley P, Christie M, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte M, et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994, **43**: 1304-1310.
12. Petersen J, Dyrberg T, Karlsen A, Molvig J, Michelsen B, Nerup J, et al. Glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies in prediction of B-cell function and remission in recent-onset IDDM after cyclosporin treatment. *Diabetes* 1994, **43**: 1291-1296.
13. Kolterman O. Etiology and pathogenesis of Diabetes Mellitus. In Sussman, K; Draznin, B. and James, W, *Clinical Guide to Diabetes Mellitus*, New York, 1987, Chapter 1: 1-14.
14. Orchard T. Dyslipoproteinemia and diabetes. *Clinics of Endocrinology and Metabolism of North America* 1990, **19**: 361-380.
15. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993, **329**: 977-986.
16. Gabbay K. Glycosylated and diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America* 1982, **66**: 1309-1315.
17. Yamanouchi T, Akanuma Y, Toyota T, Kuzuya T, Kawai T, Kawazu S, et al. Comparison of 1,5-anhydroglucitol, Hb A1c and fructosamine for detection of diabetes mellitus. *Diabetes* 1991, **40**: 52-57.
18. Krolewski A, Kaysen G, Meyer T, Schambelan M. Diabetic nephropathy: hemodynamic basis and implications for disease management. *Annals of Internal Medicine* 1989, **110**: 795-813.
19. Colwell J, Lopes-Virella M. A review of the development of large-vessel disease in diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 1988, **85**: 113-118.
20. Miller D. Kidney disease in diabetes mellitus. In Sussman, K; Draznin, B. and James, W, *Clinical Guide to Diabetes Mellitus*, New York, 1987, Chapter 8: 117-128.
21. Tung P, Levin S. nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 1988, **85**: 131-136.
22. Bending J, Dodds R, Keen H, Viberti G. Renal response to restricted protein intake in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1988, **37**: 1641-1646.
23. Klein R, Klein B, Moss S. The Wisconsin Epidemiological Study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1989, **5**: 559-570.
24. Schumer M, Burton G, Crum D, Pfeifer M. Diabetic Autonomic Neuropathy - Part 1. *The American Journal of Medicine* 1988, **85**: 137-143.