

24/658



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**DIABETES MELLITUS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA**

**PRESENTA EL ALUMNO  
ANANIAS PAZ RESENDIZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA**

**MEXICO, D. F.**

**1982**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

I N D I C E

	Pág.
<b>CAPITULO I</b>	
<b>Diabetes Mellitus o Diabetes Sacarina</b>	
Concepto e historia . . . . .	1
<b>CAPITULO II</b>	
<b>Histología y Filosofía del páncreas</b>	
Histología . . . . .	9
Fisiología . . . . .	15
<b>CAPITULO III</b>	
<b>Metabolismo de los carbohidratos . . . . .</b>	<b>41</b>
<b>CAPITULO IV</b>	
<b>Diagnóstico . . . . .</b>	<b>62</b>
<b>CAPITULO V</b>	
<b>Tratamiento de la diabétes . . . . .</b>	<b>93</b>
<b>CAPITULO VI</b>	
<b>Diabetes mellitus . . . . .</b>	<b>124</b>
<b>CAPITULO VII</b>	
<b>Manifestaciones en boca . . . . .</b>	<b>148</b>

## C A P I T U L O I

### DIABETES MELLITUS O DIABETES SACARINA

La palabra diabetes procede del griego diabetes que significa pasar, es este caso pasar la orina. Mellitus o sacarina significa "dulce co la miel", por lo tanto la diabetes mellitus o diabetes sacarina significa el paso de orina que contiene cantidades importantes de azúcar (glucosa) disuelto, que es la condición conocida como glucosuria.

### H I S T O R I A

La diabetes mellitus es un enemigo de la humanidad de antiguo -- origen se le describió por primera vez en el Eberes Papiro, que data del 1500 A.C., en donde se describía una prescripción médica para el alivio de la poliuria o emisión frecuente de orina. Esta es la primera mención de diabetes mellitus registrada en la historia de la medicina.

Varios siglos más tarde, se halló otro papiro que contenía recetas para aliviar la poliuria. Puede inferirse que la enfermedad apareció en alguna época determinada anterior a estos registros escritos. La esquemática información que nos ha llegado a través de los años, indica que fué detectada en sus comienzos por los médicos egipcios y -- griegos antiguos.

Sus limitados conocimientos y su imaginación sin límites combinados con poder de observación y alguna perspicacia, los llevaron a conclusiones que son tan válidas ahora como lo eran hace cientos y aún miles de años atrás.

Hoy día se conoce, que una tasa alta de azúcar en la sangre, típica de diabetes, produce una excesiva emisión de orina además de otros efectos. Sería interesante especular, por un momento, acerca del desarrollo original de esta enfermedad en el hombre, y cómo apareció en el código genético del primer enfermo, que luego, le transmitió a sus descendientes. Aceptando por supuesto, que la tendencia a la diabetes se hereda, de acuerdo a las leyes de la herencia vigentes.

En los orígenes de la diabetes, en épocas muy antiguas, cuando el alimento era difícil de conseguir, y una tasa alta de azúcar en la sangre era necesaria para proveer la energía con que enfrentan la lucha diaria por la existencia, tal vez, aquellos que tenían temores más altos de azúcar, sobrevivían mejor. Tal vez eran más fuertes y más capaces de soportar los rigores de la existencia. Este, quizá indujo a la creación de un gene de azúcar elevado en la sangre, originándose así la herencia de la diabetes a través de las generaciones, hasta el presente.

No hay un medio de probar esta teoría, pero es digna de considerarse cuando se trata de determinar, porqué existe la diabetes. La primera descripción clínica de esta enfermedad, se dió en el siglo II A.C., por un médico griego, Aretacus de Caopadecia. El, la llamó "diabetes" cuando observó que se emitía una gran cantidad de orina. La palabra en griego iónico significa "un sifón".

Este antiguo erudito no iba muy desencaminado en sus observaciones, hoy se sabe que la diabetes mellitus a menudo hace su primera -- no sólo después de una lesión o shock mental, sino también después de un brote de enfermedad agudo como influenza o neumonía, sobre todo -- en los niños, puede ocurrir después de cualquier enfermedad infeccio-

sa.

Los antiguos galenos no tenían un conocimiento científico lo suficientemente sólido en que apoyarse porque la química era desconocida y la bioquímica ni siquiera se tenían conocimientos.

Sin embargo, por lo menos en un hombre notaron correctamente los síntomas y observaron que la orina del diabético era dulce y atraía a las moscas.

Algunos, especialmente en la India describieron síntomas que hoy se reconocen como los de la ketosis, la que es una acentuación aguda de los síntomas de la diabetes con niveles de azúcar en la sangre mucho más altos que lo usual para un paciente determinado. En estos casos, hay una producción de los llamados cuerpos cetónicos causantes de profundos cambios en la química del organismo, conduciendo a menudo a la muerte. Los médicos hindúes también observaron la producción del coma diabético precediendo a la muerte, relacionaron prontamente la diabetes con el sobrepeso y la consideraron una "enfermedad de gente rica y glotona", cuya dieta era rica en arroz, almidones y azúcar.

Pero no llegaron más allá en su razonamiento por medio del Control en la dieta, de haberlo hecho tal vez habrían señalado el camino o otros para prescribir hábitos de nutrición que ayudaran a los diabéticos de esa era.

Paracelsus, un europeo que vivió desde 1493 hasta 1541, evaporó la orina de un diabético y obtuvo como residuo un polvo blanco, infortunadamente él lo confundió con sal, llegando a la conclusión que la sal era la causa del gran número de orina. Si hubiera identificado correctamente con azúcar, el estudio de la diabetes habría dado un --

gran paso hacia adelante.

Debido a que se conocía poco del metabolismo orgánico, hasta ese día nunca se estudió científicamente la relación entre la ingestión de carbohidratos con la producción de azúcar. Sin embargo Thomas Sиденhan llamado el Hipócrates inglés, que vivió en 1624 hasta 1689, notó que beneficiaba a los diabéticos una dieta a base de carne (alta en proteína) y que a menudo desaparecía el azúcar de su orina.

Como era un químico avanzado, le fué posible a Mathew DeBson, en 1766, comprobar que la orina era dulce en los diabéticos debido a que contenía azúcar, entonces se observaron las conocidas manifestaciones de tendencia a tener diversos carbuncos, ulceraciones de los pies y miembros inferiores, gangrena, como diabético, retinitis y acidismo (acidés normal en el cuerpo).

Durante el resurgimiento científico en las postrimerías del siglo XIX, los científicos de todo el mundo se hallaban estudiando numerosos problemas médicos, entre ellos la diabetes que se estudiaba intensamente debido al misterio que rodeaba tanto su comienzo como su curso. Paul Langerhans, en 1869 notó por primera vez células en racimos en el páncreas diferentes en su formación y apariencia de las otras células pancreáticas. Se les denominó islotes de Langerhans, pero en sí no se conocía su capacidad de segregar insulina.

El año de 1869 marca una etapa en los descubrimientos científicos, los doctores J. Von Mering y Oscar Minkowski, se interesaron en ver qué pasaba luego de extirpar el páncreas de un perro, aquí sucedía uno de esos casos en que la casualidad hace obtener a los investigadores un resultado muy diferente al del fin que se buscaba.

En este experimento particular, Von Mering y Minkowski, estudiaban la digestión de las grasas porque les interesaba conocer qué efecto tendría la ausencia del páncreas en este proceso.

Experimentaron con cierto número de perros, encontraron que todos desarrollaban los clásicos síntomas de la diabetes mellitus, esto localizaba la causa de la diabetes en el páncreas.

Aunque el páncreas se le conocía desde la época de los médicos griegos primitivos, no se comprendía plenamente su funcionamiento. Mucho eruditos en medicina atribuían a diversas razones su presencia en el organismo, muchas de ellas incorrectas.

En 1683, un suizo llamado Johann Conrad Brunner, extirpó el páncreas de algunos perros y los mantuvo vivos, observó que presentaban síntomas como una sed y una emisión de orina excesivas pero no lo atribuyó a la diabetes mellitus.

Su trabajo fue el primero acerca de las funciones de esta glándula pero sus observaciones pasaron inadvertidas y no se tomaron en cuenta.

En 1893, E. G. Laguesse y E. Hedon, observaron el estudio de Langhans, sospecharon que los islotes constituyeran la porción endocrina del páncreas que suplía la secreción interna de este órgano.

En 1907, M. A. Lane denominó a las dos clases de células en los islotes como tipos A y B. Mayer, en 1909 llamó a éste último, célula secretora de insulina. En 1915, J. Homan confirmó que las células tipo B segregaban insulina, pero ello se consideró hipotético en esa época.



En este experimento particular, Von Mering y Minkowski, estudiaban la digestión de las grasas porque les interesaba conocer qué efecto tendría la ausencia del páncreas en este proceso.

Experimentaron con cierto número de perros, encontraron que todos desarrollaban los clásicos síntomas de la diabetes mellitus, esto localizaba la causa de la diabetes en el páncreas.

Aunque el páncreas se le conocía desde la época de los médicos griegos primitivos, no se comprendía plenamente su funcionamiento. Mucho eruditos en medicina atribuían a diversas razones su presencia en el organismo, muchas de ellas incorrectas.

En 1683, un suizo llamado Johann Conrad Brunner, extirpó el páncreas de algunos perros y los mantuvo vivos, observó que presentaban síntomas como una sed y una emisión de orina excesivas pero no lo atribuyó a la diabetes mellitus.

Su trabajo fue el primero acerca de las funciones de esta glándula pero sus observaciones pasaron inadvertidas y no se tomaron en cuenta.

En 1893, E. G. Laguesse y E. Hedon, observaron el estudio de Langerhans, sospecharon que los islotes constituyen la porción endocrina del páncreas que suplía la secreción interna de este órgano.

En 1907, M. A. Lane denominó a las dos clases de células en los islotes como tipos A y B. Mayer, en 1909 llamó a éste último, célula secretora de insulina. En 1915, J. Homan confirmó que las células tipo B segregaban insulina, pero ello se consideró hipotético en esa época.

Sir Edward Sharpey-Schafer, comenzó a creer en 1916, que los islotes segregaban una sustancia que controlaban el metabolismo de los carbohidratos, surgió el nombre de insulina para esta hipotética hormona.

El acontecimiento más importante en el manejo de la diabetes lo constituye el aislamiento de un extracto puro de insulina y su aplicación a un paciente diabético ocurrió el 30 de julio de 1921, y fue obra del doctor Frederick G. Banting y del estudiante de medicina --- Charles H. Best, en Toronto, Canadá. Las anotaciones de Banting y --- Best, establecen que ellos denominaron a esta hormona con el nombre de "Isletín", pero como el profesor J. J. R. Mcleod, dueño del laboratorio donde se hicieron los experimentos, insistió en llamarla insulina, a lo cual se accedió.

Obtenida así la insulina, Banting y Best tuvieron éxito en bajar el nivel de azúcar de la sangre de un diabético por primera vez en la historia. El primer paciente que recibió este tratamiento fue Leonard Thompson un diabético de once años de edad, cuya enfermedad se --- había diagnosticado hacía años, siguiendo una dieta de cuatrocientas cincuenta calorías diarias, había rebajado su peso a treinta y cuatro kilos, después de ser inyectado mejoró notablemente viviendo hasta la madurez.

El doctor Joseph Gilchrist que había comenzado a presentar los --- primeros síntomas de diabetes, voluntariamente se ofreció a experimentar en su persona con la sustancia recientemente aislada, se probó en él cada nuevo tipo de insulina hasta el punto de que en ocasiones sufrió shock de insulina con hipoglucemia, confusión mental y debilidad causadas por excesiva dosis. Dada su condición de médico, pudo des---

cribir detalladamente las consecuencias.

Banting y Best, tuvieron la fortuna de interesar a la Eli Lilly Company, quién les ofreció los medios para producir insulina en cantidades masivas, ellos desarrollaron un método de purificación tal que consiguieron aumentar no sólo su pureza, sino también su escala de -- producción, de manera que en los comienzos de 1923, ésta bastaba para cubrir las necesidades de las instituciones elegidas para el estudio de su uso clínico.

Banting y Mcleod, obtuvieron el premio Nóbel de Fisiología y Medicina en 1923, desde ese momento los experimentadores pudieron seguir caminos que los condujeron a la obtención de insulina a partir -- de páncreas de cerdos u toros. La insulina tenía un defecto que era de corta duración y requería ser inyectada cuatro veces al día con la consiguiente molestia para el paciente y el peligro de presentar in-- fección debida al uso tan liberal de la aguja hipodérmica.

En 1936, D. H. C. Hagerdorn y sus asociados en Dinamarca, hicieron un descubrimiento que se consideró en segundo lugar en importan-- cia con respecto a la primera extracción de insulina, el avance más -- significativo en el tratamiento de la diabetes. Se produjeron varios tipos de insulina: NPH la que baja con rapidez el tenor de azúcar en la sangre, y cuya acción persiste durante veinticuatro horas; insulina lenta, que tienen efectos y acción menos rápida al principio, pero posee efectos de larga duración y algunos más.

Estos nuevos compuestos de insulina permitían al diabético un -- buen control del nivel de azúcar, con sólo una inyección diaria, en -- lugar de tres o cuatro como anteriormente se hacía.

Se determinó muy pronto, en esa época, que esta hormona no se --  
podía administrar oralmente, a causa de que las enzimas digestivas --  
del estómago la destruyen antes de que pueda incorporarse al torrente  
sanguíneo.

## C A P I T U L O    I I

## HISTOLOGIA Y FISILOGIA DEL PANCREAS

HISTOLOGIA.

El páncreas humano es una glándula grande retroperitoneal, que a menudo tiene más de 20 cm de largo y está ubicada en la pared posterior de la cavidad abdominal, por detrás del estómago. La cabeza del páncreas se sitúa en la concavidad del duodeno que tiene forma de C, y se une por medio de una región algo afinada denominada cuello, al cuerpo o porción principal de la glándula, el cual se afina gradualmente hasta formar una delgada cola extendida a través de la cavidad abdominal en dirección al baso. El páncreas en estado fresco es casi blanco, y posee lugares algo rosados por su vascularización. A diferencia de otros órganos abdominales, el páncreas carece de una cápsula bien definida, en cambio, el límite externo de su cara ventral está delimitado por una delgada capa de tejido conectivo y por mesotelio peritoneal. La glándula es subdividida por delicados tabiques de tejido conectivo en lobulillos de tamaño observable a simple vista.

Por estos tabiques de tejido conectivo transcurren los vasos sanguíneos y linfáticos, los nervios y los conductos excretores.

## DESARROLLO DEL PANCREAS

El páncreas se origina en el embrión humano durante la cuarta semana de gestación como dos evaginaciones separadas del tubo intestinal cerca del nivel del conducto colédoco. Estas dos formaciones, --

los páncreas dorsal y ventral, luego se unen y se fusionan. La porción dorsal crece con mayor rapidez y da lugar a la cola, cuerpo y parte de la cabeza del páncreas adulto, mientras que el páncreas ventral contribuye a la formación de la parte restante de la cabeza. El conducto del páncreas constituye el principal conducto excretor, que se vacía directamente en el duodeno o en el colédoco. El conducto del páncreas dorsal se transforma en el conducto pancreático accesorio, situado por encima del conducto principal, a corta distancia de éste, y además más delgado.

Durante el desarrollo, el páncreas forma un sistema ramificado de túbulos compuestos por una sola capa de células indiferenciadas; estas se diferencian en células del conducto, células acinosas y células del islote. Las células de los conductos retienen en el órgano adulto parte de su capacidad regenerativa.

Además de células diferenciadas ductales, en el páncreas adulto hay pequeños grupos de células indiferenciadas de donde pueden originarse potencialmente células acinosas e islotes. En el páncreas falta del tercero al cuarto mes de gestación aparecen por primera vez tejido acinoso diferenciado y células de los islotes.

Vasos sanguíneos, nervios y linfáticos.

El aporte sanguíneo arterial del páncreas proviene de la arteria celiaca y mesentérica superior, que envía ramas dentro de la glándula a lo largo de los conductos y por los tabiques de tejido conectivo. Las venas acompañan por lo común a las arterias y drenan en la vena porta o en la esplénica.

El aporte nervioso se origina del plexo celíaco, existen fascículos

los nerviosos que acompañan a los vasos sanguíneos, que terminan como delicadas ramificaciones sobre los ácinos.

Nervios mielínicos del vago hay también en el tejido conectivo - interlobulillar. A veces se observan corpúsculos de Pacini dentro -- del páncreas. La distribución del sistema linfático dentro del órgano no ha sido estudiada con detalle.

#### PANCREAS ENDOCRINO

Las células endocrinas del páncreas se hallan en grupos diseminados por todo el órgano y se les conoce comúnmente como "islotes de -- Langerhans", o islotes pancreáticos o islas.

Estos islotes pueden encontrarse en grupos constituidos desde unos pocos hasta varios cientos, incluidos en el tejido acinoso. En ocasiones se ven células de los islotes aisladas entre las células - secretorias exocrinas de los ácinos pancreáticos. La distribución de los islotes es variable aunque en el hombre son más numerosos en la - cola del órgano. Se ha calculado que en el páncreas humano hay alrededor de un millón de islotes.

Los islotes están muy vascularizados con numerosos capilares, - probablemente en contacto con cada célula endocrina. Por el contrario, relativamente el tejido acinoso tiene irrigación capilar escasa. Esta acentuada diferencia permite evidenciar los islotes de Lan- gerhans mediante la técnica de perfusión con colorantes.

En preparados histológicos de rutina, las células de los islotes, no presentan características individuales notables. Aparecen - como islas de células poco coloreadas y más pequeñas que las células acinosas, por lo común rodeadas de una delgada capa de fibras reticu

lares. El empleo de fijaciones y coloraciones apropiadas revela diversos tipos celulares, los dos más comunes se conocen como alfa y beta. Las células alfa o A son más grandes, fusiformes y representan alrededor del 20%, mientras que las células beta o B son más pequeñas y comprenden el 75% de las células. Las células. Las células están a menudo ausentes en los islotes más pequeños, pero cuando se hallan presentes tienden a localizarse en la periferia.

Ambos tipos celulares poseen gránulos secretores característicos. Los de las células A al principio se distinguieron de los de las B por su relativa solubilidad. Los gránulos secretores de las células A se preservan con fijadores en alcohol o formalina, mientras que los de las células B son solubles en alcohol. Si ambos tipos de gránulos son conservados por medio de fijadores apropiados como el Zenker-formol o Bouin, se comprueba que las propiedades tintóreas de los gránulos difieren. Con el método del alumbre-hematoxilina-floxina crónica de Gomori, las células A se colorean de rosa y las B de azul.

Con menor frecuencia se ha encontrado un tercer tipo celular -- (alrededor del 5%) que poseen gránulos pequeños con propiedades tintóreas diferentes. Estas células que se observaron por primera vez en los islotes pancreáticos humanos se designaron como células delta. o D. Son más numerosas en los primates, pero se hallaron con regularidad en otras especies. Una característica tintórea de algunos gránulos de las células D es su capacidad de reducir el nitrato de plata para dar la reacción argentafina. Además de todos estos tipos celulares, en el páncreas de cobayo hay un cuarto tipo de célula clara, a granulada, la célula C. No se han aclarado todavía la naturaleza y el significado de estos tipos celulares tan poco frecuentes



Para explicar la presencia de las células D y C se sugirieron varias posibilidades: variaciones en el ciclo secretorio o estadios degenerativos de las células A y B, sin embargo, existen pruebas que indicarían que ambos tipos celulares deben considerarse como separados.

Ultraestructura de las células de los islotes.

La fijación con tetróxido de osmio preserva los gránulos secretores de las células A y B que aparecen como estructuras densas limitadas por membranas. Los gránulos de la célula A son opacos y esféricos y están rodeados de un saco membranoso. De tamaño relativamente uniforme, se distribuyen por todo el citoplasma. Esta morfología y distribución de los gránulos de la célula A parece ser una característica en todas las especies estudiadas, tanto de mamíferos como de ciertos teleósteos. El citoplasma posee un complejo de Golgi bien desarrollado, moderada cantidad de retículo endoplásmico, así como algunos ribosomas libres. Hay pequeñas mitocondrias filamentosas en la matriz citoplásmica, escasas y con baja densidad electrónica en comparación con las mitocondrias de las células acinosas. El núcleo de la célula A tiende a presentar pliegues profundos o ser lobulado.

Las células B contienen un número variable de gránulos, con distintas características morfológicas para diferentes especies. En algunos mamíferos (rata, ratón, conejo, cobayo), la célula B posee gránulos que en términos generales son de tamaño similar a los de las células A, pero con menor densidad electrónica; además, hay gran espacio claro entre el gránulo secretor de la célula y la membrana limitante. En otras especies (hombre, perro, gato, murciélago), los gránulos secretores tienen estructuras densas, cristaloides, de forma variable, incluidas en una matriz homogénea y pálida: ambas es---

estructuras se hallan rodeadas de una membrana limitante. La célula B posee un aparato de Golgi más desarrollado que el de la célula A y contiene más retículo endoplásmico y ribosomas libres. Sin embargo, la concentración del retículo es menor que en las células acinosas. Los gránulos en las células B tienden a localizarse entre el núcleo redondo u oval y la membrana plasmática ubicada cerca del capilar.

La célula D no se ha estudiado en forma tan exhaustiva en las diversas especies, pero se ha descrito en el páncreas de la rata que contiene numerosos gránulos de moderada densidad electrónica y rodeados de una membrana limitante. Las células C, que no poseen gránulos característicos, tienen escasos organoides y la matriz citoplásmica es de muy baja densidad. Las células C y D son consideradas como variantes funcionales de las células A y B más que como tipos celulares separados.

Existe una membrana basal delgada y cantidades diversas de tejido conectivo que separan las células de los islotes de las células acinosas, que se extienden dentro del islote. Sin embargo, en numerosas zonas, las membranas plásmáticas de las células de los islotes están íntimamente adheridas a la membrana de la célula acinosa sin que haya interposición de membrana basal. Los desmosomas que unen las diversas células son pocos o no existen. No obstante, las membranas celulares poseen pliegues que se interdigitan con células adyacentes o que se proyectan en el espacio intercelular. Hay una lámina basal que limita al endotelio capilar.

Tanto las células endoteliales de los capilares pancreáticos -- del tejido acinoso, como las de los islotes son de tipo fenestrado. Estas fenestraciones circulares se observan en zonas adelgazadas de

la célula endotelial y miden entre 500 y 1000 Å y al parecer tienen un delgado diafragma denso que se extiende a través del poro.

## FISIOLOGIA DEL PANCREAS

### FISIOLOGIA

El páncreas del hombre comprende dos tipos de funciones:

- 1.- Endocrina (secreción de hormonas)
- 2.- Exocrina (secreción de jugos en el duodeno)

### ENDOCRINA

Los islotes de Langerhans forman conjuntos celulares ovoides - de 75 por 175 µm diseminados por el páncreas, aunque su número es mayor en la cola que en el cuerpo. Constituyen del 1 al 2% del peso del páncreas. El hombre posee de 1 a 2 millones de islotes y cada uno de ellos posee una irrigación copiosa. La sangre de los islotes a semejanza de la del tubo digestivo, pero a diferencia de la - de cualquier otro órgano endocrino, se vierte en la vena porta.

Dos tipos principales de células tienen los islotes de Langerhans, mismas a las que se les ha dado el nombre de células alfa ( ) y células beta ( ). Estas se distinguen entre sí por su morfología y características tintoriales. Las primeras producen "glucagon" y las otras "insulina" y tienen una importante función en la regularización del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas.

En el caso de diabetes grave las células tienen aspecto hialino y no contienen gránulos secretorios; además no presentan las reacciones tintorias y de la insulina en contraste con las células norma-

les que sí dan tales reacciones. En consecuencia, se considera que estas células carecen de función.

El glucagon es catabólico: moviliza la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos de las reservas hacia la corriente sanguínea.

Las células contienen gránulos que son paquetes de insulina en el citoplasma celular. En estas células la molécula de insulina forma polímeros y también complejos con el zinc. La insulina es anabólica: incrementa las reservas de glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos.

La diferencia que existe en los paquetes con respecto a su forma probablemente se debe a diferencias de tamaño de los polímeros o agregados de zinc de la insulina.

Los gránulos que almacenan glucagon son relativamente uniformes en todas sus especies.

La insulina es un polipéptido constituido por sus cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes de disulfuro. Los aminoácidos tienen diferencias pequeñas de especie a especie y éstas no son suficientes para afectar la actividad biológica de una insulina en una especie heteróloga pero sí para hacer que sea antigénica. Los pacientes desarrollan anticuerpos con la insulina que se les inyecta durante 2 meses, pero el nivel es bajo y no presenta problemas clínicos. En el caso de que un paciente muestre niveles altos y se vuelven resistentes a la insulina bovina, por esta razón responden a otras insulinas.

#### **BIOSINTESIS Y SECRECIÓN DE LA INSULINA.**

La insulina es sintetizada en el retículo endoplásmico de las cé

lulas, después es transportada al complejo de Golgi en donde se almacena en los gránulos envueltos en una membrana; éstos a su vez se mueven hacia la pared celular y sus membranas se fusionan con la membrana de la célula expulsando la insulina por exocitosis. La insulina cruza las membranas basales de la célula y de capilar vecino así como el endotelio fenestrado de capilar.

La molécula de insulina se sintetiza en una sola cadena, es doblada en la célula y se forman los enlaces de disulfuro. La gran molécula resultante se denomina "proinsulina" la cual se segregará después por estimulación prolongada y por las células tumorales. Las cadenas y es eliminada en los gránulos antes de la secreción.

Sin la conexión, el doblado apropiado de la molécula para la formación de los puentes sería difícil. El péptido que permanece después de la conexión suprimida se llama "péptido conector" (péptido C). Tiene poca acción insulínica si es que alguna entra en el torrente circulatorio junto con la insulina cuando al contenido de los gránulos es expulsado por exocitosis.

La actividad biológica de la proinsulina es cercana al 10% de la correspondiente a la insulina. El proceso por el cual es secretada la insulina requiere del metabolismo de la glucosa para la formación del ATP. También depende del AMP cíclico, la secreción.

La secreción normal requiere de la presencia de iones de calcio y potasio.

La vida media de la insulina en la circulación es de 10 a 25' en el hombre; la insulina es fijada por muchos tejidos excluyendo a los hematies (eritrocitos) y a la mayor de las células del encéfalo. El

hígado y los riñones captan grandes cantidades en las membranas celulares, el receptor es una glucoproteína y la insulina actúa sin penetrar en las células.

#### METABOLISMO DE LA INSULINA

Existen tres sistemas inactivadores de insulina; dos de los cuales rompen las uniones disulfuro molecular uno enzimáticamente y el otro no enzimáticamente y el otro separa las cadenas péptidicas. La enzima que se encarga de la ruptura enzimática de disulfuro es la "glutathion insulina transhidrogenasa hepática", la cual rompe la molécula de insulina en las cadenas y el glutathion es un triotripéptido que actúa como una coenzima de la transhidrogenasa.

#### DEFICIENCIA DE INSULINA.

Los efectos biológicos de la insulina son grandes y complejos como resultado de "DIABETES MELLITUS". En ausencia de insulina la entrada de glucosa a los músculos esqueléticos y cardiacos y a otros tejidos está disminuida.

En la diabetes la glucosa se acumula especialmente en la sangre después de la comida. La captación de glucosa por el hígado es reducida, pero el efecto es indirecto, la absorción intestinal no se afecta igual que su resorción de la orina por las células de los tubos proximales del riñón. La captación de glucosa por la mayor parte del encéfalo y los eritrocitos también es normal.

La hiperglucemia en la diabetes es motivada por el desarreglo del mecanismo glucoestático en el hígado. El hígado toma glucosa sanguínea y la almacena en forma de glucógeno, pero el hígado contiene -

glucosa 6 fosfatasa, la cual también se descarga en la torrente circulatoria, la insulina facilita la síntesis de glucógeno e inhibe la salida de glucosa hepática. Cuando la glucosa sanguínea está elevada, la secreción de insulina crece normalmente y la glucogénesis hepática decrece.

#### DISTRIBUCION DE LA INSULINA.

La acción de la insulina sobre el hígado tiene una acción aúcional porque la insulina secretada indígenamente entra a la vena porta de manera que el hígado está expuesto a mayores concentraciones de insulina que los tejidos periféricos. El hígado fija más o menos la mitad de una dosis de insulina inyectada en la vena porta. La insulina exógena inyectada en la diabetes entra a la circulación periférica -- más bien que a la porta.

La glucocemia es elevada por la contaminación de insulina con -- glucagon, pero cuando se usa insulina exenta de glucagon la baja se inicia en pocos minutos después de la administración intravenosa, la caída es máxima a los 30 minutos aproximadamente y en subcutánea alcanza el máximo de 2 a 4 hrs.

La insulina forma complejos con la protamina y con un zinc.

#### RELACION CON EL POTASIO.

La insulina hace que el  $K^+$  entre a las células con la consiguiente caída de la concentración del mismo. Las infusiones de la insulina y glucagon abaten significativamente el nivel de  $K^+$  plasmático en individuos normales. Los pacientes con acidosis diabética presenta hipopotasemia cuando son tratados con insulina. Esta incrementa el potencial de reposo de la membrana del músculo esquelético y células

adiposas este gradiente eléctrico incrementado hacia las células es - causa del aumento del potasio intracelular.

#### PANCREAS EXOCRINO.

Las células responsables de las secreciones pancreáticas, que -- constituyen las unidades terminales de esta glándula compuesta tubu-- loacinoso o tubuloalveolar. En la glándula, los grupos de ácinos con sus sistemas de conductos están separados por tejido conectivo areo-- lar, y se continúan con otros para formar los "lobullos pancreáticos. Los ácinos se hallan constituidos por una sola fila de células piram<sup>u</sup>idales, con sus extremos apicales más delgados que delimitan la luz y con sus bases más amplias que descansan sobre una delgada membrana ba<sup>u</sup>sal que se apoya sobre tejido conectivo reticular subyacente. La por<sup>u</sup>ción terminal del conducto pancreático se extiende dentro del ácino, razón por la cual las células aplanadas del conducto se interponen en<sup>u</sup>tre algunas células acinosas y la luz. Estas células de los conduc-- tos que se encuentran dentro del ácino se denominan "células centro-- acinosas".

En el páncreas de individuos en ayunas, la porción apical de las células acinosas se halla repleta de numerosos gránulos secretores, - los "gránulos de zimógeno". Estos gránulos poseen por lo común pro-- piedades tintóreas acidófilas. En preparados favorables de microsco-- pia óptica aparece intensa basofilia en la porción basal de la célula con aspecto laminado o filamentoso. Antes de conocerse la naturaleza bioquímica de esta sustancia basófila se le denominó ergastoplasma. - Se sabe ahora que su fuerte afinidad por los colorantes básicos es -- originada por la alta concentración de ribonucleoproteínas. Inter--- puestas en el ergastoplasma hay moderado número de mitocondrias fila-



mentos. Mediante técnicas argénticas especiales o con tetróxido de osmio puede colorearse un aparato de Golgi bien desarrollado situado en la región supranuclear. La precisa localización del complejo de Golgi varía en las células conforme a la cantidad de gránulos de zimógenos: se encuentran más cerca del vértice de la célula cuando hay pocos gránulos, y en situación supranuclear o a los costados del núcleo si el citoplasma apical se llena de gránulos almacenados. El núcleo ubicado en la zona basal de las células acinosas es esférico y contiene nucleolos prominentes. En ciertas ocasiones las células son binucleadas.

#### Ultraestructura de la célula acinosa pancreática.

Tal como lo revela el microscopio electrónico la ultraestructura de las células acinosas pancreáticas es, por lo común, similar a la de las células zimogénicas, como las de las células serosas de las glándulas salivales y las células principales o zimogénicas de la mucosa gástrica. Son características comunes de estas células la extraordinaria abundancia de retículo endoplásmico granular y la acumulación de gránulos de zimógeno.

El organoide que predomina en el citoplasma basal de la célula acinosa pancreática es el retículo endoplásmico granular. Se dispone como un sistema de membranas constituidas por túbulos o cisternas aplastadas que poseen numerosos ribosomas adheridos a su superficie citoplásmica.

También hay en la matriz citoplásmica abundantes ribosomas libres que no se asocian a membranas. Secuestradas entre los elementos del retículo granular se encuentran mitocondrias con crestas orientadas en forma transversal y con cantidad variable de gránulos intrami-

tocondriales densos. El núcleo se halla encerrado en una típica membrana nuclear doble, interrumpida con frecuencia por poros nucleares. En numerosos casos, la superficie externa de la membrana nuclear presenta ribosomas adheridos y recuerda el retículo endoplásmico granular. Aunque se ha observado continuidad entre la membrana nuclear y el retículo granular. Comúnmente no existen tales conexiones. Las membranas en la cisterna nuclear contienen una sustancia de baja densidad electrónica con morfología similar a la del material situado dentro de las cisternas del retículo endoplásmico. La superficie interna de la membrana nuclear interna posee a menudo acumulaciones de sustancias cromatinicas ubicadas en la periferia que se asocian íntimamente con ella.

Con frecuencia se encuentran uno o dos núcleos los prominentes adosados a la membrana nuclear interna.

Existen dos zonas diferentes en el núcleo: una región, formada por gránulos que recuerdan los ribosomas citoplasmicos, se dispone en gruesas filas que forman el nucléolema: un segundo componente, finalmente granuloso, localizado en los intersticios, se asemeja por su aspecto estructural a la cromatina.

El aparato de Golgi muy desarrollado se halla constituido por membranas de superficie lisa que se disponen en láminas o cisternas aplastadas y numerosas vesículas pequeñas y vacuolas grandes. Algunas vacuolas de Golgi contienen material floculado de densidad intermedia; otras tienen una sustancia densa similar a los gránulos de zimógeno.

Estos aspectos diferentes se interpretan como estadios transitorios en la formación de gránulos de zimógeno. Es rara, si existe la

continuidad directa entre el retículo granular y las membranas de superficie lisa de los elementos de los aparatos de Golgi. Sin embargo, se encontró continuidad del retículo endoplásmico granular con vacuolas dilatadas de superficie lisa, asociadas con el complejo de Golgi.

La poca frecuencia de estas conexiones sugiere que posiblemente sean de naturaleza transitoria. En el control celular, además de los componentes del aparato de Golgi pueden encontrarse uno o dos centriolos, que se observan con mayor frecuencia por debajo de la membrana plasmática que da a la luz.

Los gránulos de zimógeno se concentran generalmente en el citoplasma apical, por debajo de la membrana plasmática, varían de tamaño, y en la mayoría de las especies los más grandes miden hasta 1.5 micras. Son gránulos esféricos limitados por una membrana cuya densidad varía, al parecer, según el tipo de técnica de fijación. No se ha comprobado ninguna estructura interna ordenada. Los intersticios observados entre los gránulos se hallan ocupados por ribosomas y retículo granular.

Cuando los gránulos son escasos o no hay ninguno, el retículo endoplásmico granular los ribosomas libres se distribuyen por toda la célula, aunque la mayor concentración se encuentra siempre en el citoplasma basal.

En el extremo luminal de la célula hay microvelleidades que están cubiertas por una capa delgada de un delicado material filamento-co que se irradia a partir de la membrana hacia el interior de la luz del ácino. En los extremos apicales, las membranas plasmáticas de células

lulas adyacentes se funcionan en zonulas ecludens bien desarrolladas. La membrana celular lateral, relativamente recta, se halla separada de la célula adyacente por un espacio angosto de espesor constante. Se encuentran algunos desmosomas ocasionales que unen las membranas plasmáticas laterales. Por debajo de los contornos rectos de la base de la célula hay una delgada membrana o lámina basal amorfa, con fibras colágenas asociadas subyacentes. El citoplasma de la célula acinosa posee también cuerpos densos limitados por membranas, similares a los lisosomas de otros tipos celulares, así como unos pocos cuerpos multivesiculares.

#### CONDUCTOS.

Aunque por lo común los conductores más pequeños no se ven en los preparados histológicos comunes, hay en el páncreas un extenso sistema de ellos. Los bordes apicales de las células acinosas constituyen la luz de los ácinos. A diferencia de las glándulas salivales, donde los ácinos se sitúan sólo en los extremos de los conductos intercalares, las células acinosas pancreáticas tienden a recubrir las células de los conductos hasta cierta distancia. Esto conduce a la aparente inclusión de las células ductales dentro de la luz del ácino. Por su localización, a estas células de los conductos se le denomina "células centroacinosas". El verdadero borde luminal de las células centroacinosas está limitado a zonas donde las células de los conductos no se constituyen un revestimiento continuo, y la luz se extiende hasta y entre los extremos apicales de las células acinosas.

En el microscopio electrónico, la estructura celular centroacinosas es similar a la de las células de los conductores intralobulillares. El borde luminal tiene algunas microvellosidades, y la membrana

plasmática lateral, aunque muy recta en las células centroacinosas, - está interdigitada en los conductos intralobulillares. El citoplasma es muy claro y aparece casi vacío, en contraste con las células acinosas. Las células de los conductos poseen escasas mitocondrias filamentosas, un pequeño complejo de Golgi, y sólo pequeñas cantidades de retículo endoplásmico. En ciertas ocasiones aparecen prolongaciones nerviosas adosadas tanto a las células de los conductos como a las células acinosas.

En el páncreas no hay conductos secretores como los que tienen - las glándulas salivales. Los conductos intralobulillares grandes situados en los tabiques del tejido conectivo.

Estos conductos interlobulillares están formados por células cilíndricas, que tienen aspecto similar al de los conductos más pequeños, aunque aquí se hallan intermezclados con algunas células caliciformes, de modo similar a lo que ocurre en el epitelio intestinal. - También se observan células argentafines en el epitelio cilíndrico -- simple de los conductos pancreáticos más grandes. Los conductos interlobulillares se unen para formar el principal conducto pancreático el de Wirsung, que recorre toda la longitud del órgano. Cerca del -- duodeno este conducto transcurre junto con el conducto colédoco y penetran en la ampolla de Vater unidos o en forma independiente. Se encuentra un conducto accesorio, el de Santorini, que se sitúa por encima de conducto pancreático principal. Estos grandes conductos están envueltos por una capa de tejido conectivo que posee algunas fibras - elásticas.

En el tejido conectivo que rodea a los conductos hay arterias, - venas y vasos linfáticos, así como células simpáticas ganglionares y

nervios, cuya mayoría pertenece al tipo amielínico.

Insulina y crecimiento.

El catabelismo protéico se acelera cuando falta insulina, la síntesis protéica está deprimida y la insulina estimula la formación de proteínas. El efecto anabólico de la insulina se explica en parte -- por la acción ahorrativa de proteínas que ejercen los aportes adecuados de glucosa intracelular: la insulina incrementa la unión de aminoácidos a proteínas, eleva el transporte de aminoácidos a las células donde existe interferencia de la síntesis protéica por la puromicina. La falta de crecimiento es síntoma de diabetes en los niños y la insulina induce un crecimiento por acción ahorrativa de proteínas de la glucosa.

Efectos de la hiperglucemia.

Sus efectos son inocuos a menos que sean tan marcados y se presentan síntomas ocasionados por la hiperosmolalidad de la sangre, con hiperglicemia ligera puede existir glucosuria porque rebasa la capacidad de resorción de glucosa.

La deshidratación existe porque por la excreción de moléculas de glucosa osmóticamente activa y produce la pérdida de agua, los mecanismos que regulan la ingestión de agua resultando la polidipsia. -- Por cada gramo de glucosa excretado se pierden 4.1 kcal del organismo.

La glucosuria resulta por la ingestión de calorías por vía oral para compensar la pérdida elevando la glucosa sanguínea. Las reservas endógenas de proteínas y grasas y la pérdida de peso no son impedidos.

## Ejercicio

La glucosa se incrementa durante el ejercicio en ausencia de insulina, la causa de su captación es desconocida, la glucosa aumenta en condiciones anaerobias por lo tanto la deficiencia de  $O_2$  puede ser un factor.

Los pacientes diabéticos deben ingerir calorías extras o reducir la dosis de insulina porque el ejercicio precipita la hipoglucemia.

Cambios en el metabolismo protéico.

La velocidad se acelera en la diabetes cuando se catalizan los aminoácidos hasta  $CO_2$  y  $H_2O$  y a la cual son convertidos en glucosa en el hígado.

En ayuno el glucógeno hepático está agotado y el glicerol es convertido en glucosa a una velocidad muy limitada por lo tanto la única fuente importante de glucosa plásmatica son las proteínas. La cantidad de carbono en las proteínas representadas por 1 gr de nitrógeno urinario es suficiente para formar 8.3 gr de glucosa. La relación D/N - aproximado de 3 que se observan en la diabetes, indica la conversión de glucosa de cerca del 33% del carbono de las proteínas metabolizadas.

Las causas del incremento de la glucogénesis son múltiples, existe aumento de los aminoácidos para la gluconeogénesis en ausencia de insulina; existe menor síntesis de proteínas en el músculo y la concentración sanguínea de aminoácidos se eleva. La alanina es en particular fácilmente convertida en glucosa. Además la actividad de las enzimas que la catalizan, la conversión del ácido pirúvico y otros fragmentos metabólicos de 2 carbonos en glucosa aumentada. Estas in-

cluyen a la fosfoenolpirúvico carboxinasa, la cual facilita la conversión del ácido exalacético en ácido fosfoenolpirúvico incluyendo también a la fructosa I, 6 difosfatasa, que cataliza la conversión de la fructuosa difosfato en fructosa 6 fosfato: y a la glucosa 6 fosfatasa que controla la entrada de glucosa, proveniente del hígado, a la circulación. El aumento de la acetil CoA hace incrementar la actividad de la piruvicocarboxipeptidasa y la deficiencia de la insulina incrementa el aporte de acetil CoA porque disminuye la lipogénesis.

Los glucocorticoides adrenales son hormonas que aceleran la gluconeogénesis pero en el nivel adrenocortical que no se eleva excepto en los diabéticos graves o en acidosis. Existe una hiperglucagonemia en la mayor parte de los diabéticos por la estimulación del glucagón en la gluconeogénesis. Incluidos los diabéticos pancreatomizados. Ya que el glucagón es secretado también por el aparato gastrointestinal.

Metabolismo de las grasas en la diabetes.

Las manifestaciones del metabolismo trastornado de los lípidos son tan prominentes que la diabetes ha sido llamado más bien "una enfermedad de los lípidos que de los carbohidratos".

El 50% de glucosa es oxidada hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , 5% en glucógeno y 30-40% en grasa. En diabetes menos del 5% es convertido en grasa su cantidad que se oxidó hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  es disminuida y el glucógeno y no está aumentado.

Existe abatimiento de la conversión de glucosa en ácidos grasos dentro de los depósitos debidos a deficiencia de glucosa intracelular. La insulina inhibe la lipasa sensible a las hormonas en el tejido adiposo y en su ausencia, la concentración de ácidos grasos libres (AGNE,



AGL, AGI). En el hígado y otros tejidos los ácidos grasos libres son catabolizados y transformados en acetil CoA. Esta es quemada en parte con los residuos de los aminoácidos donde  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  en el ciclo -- del ácido cítrico, hay un deterioro en la conversión de la acetil CoA en malinél AoA y por lo tanto en ácidos grasos debido a la conversa-- ción deficiente de acetil carboxilasa la cual cataliza a la conver--- sión. El exceso de acetil CoA produce cuerpos cetónicos.

#### Cetosis

Cuando hay un exceso de acetil CoA en el cuerpo, una parte de -- ella se convierte en aceto-acetil CoA. Este ácido y sus derivados, - la cetona y el ácido B-hidroxibutírico. Los cuerpos cetónicos circu-- lantes producen energía en el ayuno. La tasa máxima para catabolizar las grasas sin cetosis es de 2.5 gr kg de peso corporal/día en diabé-- ticos. En la diabetes no tratada la producción es mayor y los cuer-- pos cetónicos van a la sangre la cetona y su utilización acelera y -- llevan a la cetosis empeorándola y la insulina aumenta su captación.

#### Acidosis

La orina se torna ácida cuando baja la capacidad del riñón para reemplazar los cationes plasmáticos que acompañan a los aniones orgá-- nicos  $\text{H}^+$  y  $\text{NH}_4^+$ , y  $\text{NA}^+$  y  $\text{K}^+$  se pierden en la orina. Resulta una des-- hidratación hipovolemia e hipotensión por la pérdida de electrolitos y de agua que deprimen la conciencia hasta producir coma, la acidosis diabética es una urgencia médica, La acidosis es la causa más común de muerte prematura en la diabetes clínica, también el sodio corporal es bajo y el sodio del plasma también. El coma no siempre se debe a cetoacidosis, puede ser por la glucemia que se eleva a hiperosmolaridad del plasma causa inconcencia (coma hiperosmolar). La causa de la

acumulación de ácido láctico en la sangre (acidosis) también puede -- complicar la cetoacidosis diabética si los tejidos se vuelven hipóxicos y la acidosis láctica puede por sí misma causar coma.

#### Metabolismo del colesterol

En la diabetes, el colesterol plasmático usualmente se encuentra elevado teniendo un desarrollo acelerado de la enfermedad vascular arteriosclerótica complica el problema el aumento del colesterol se debe a un incremento en las lipoproteínas y de las lipoproteínas B de baja densidad, con mínimo colesterol secundario al gran incremento en los triglicéridos circulantes.

#### Exceso de insulina

Cuando cae el nivel de glucosa sanguínea, la certeza y las otras ---- áreas encefálicas de mayores tasas metabólicas son afectadas primero, seguidas por los centros vegetativos de respiración más lenta en el - diencéfalo y en el romboencefalo. Así los síntomas precoces corticales de confusión, debilidad mareo y hambre son seguidas de convulsiones y coma. Si se prolonga la hipoglucemia se producen cambios irreversibles en la misma sucesión cortical certeza-diencéfalo-bulbo, resultando la muerte por depresión del centro respiratorio.

Por lo tanto se impone el tratamiento de glucosa puede existir desaparición espectacular de los síntomas persistiendo las anormalidades -- que van desde ligera torpeza intelectual hasta como permanente. La - hipoglucemia es un estímulo potente de la descarga simpática y del -- aumento en la secreción de catecolaminas particularmente de epinefrina. Los temblores, palpitaciones y nerviosidad indican sobre actividad simpática; el nivel de glucosa donde se presentan los síntomas es

variable y puede llegar a aparecer entre 20-30 mg/100 ml pero su caída lenta o sostenida puede causar síntomas cerebrales en concentraciones de 50 mg/100 ml aproximadamente.

Mecanismo de acción de la insulina.

- I.- Incremento en la entrada de glucosa al músculo y otros tejidos.
- II.- Inhibición de la lipasa sensible a la hormona en el tejido adiposo y la activación de la lipoproteilipasa.
- III.- Estimulación de la síntesis protéica, efecto que puede ocurrir en ausencia de glucosa extracelular.
- IV.- Incremento del transporte de aminoácidos a las células.
- V.- Incremento del potencial en las células del músculo esquelético y del tejido adiposo.

La insulina puede tener efectos adicionales sobre el hígado, la glucosa disminuye en su entrada al músculo lo cual explica que pasa en la diabetes.

En el músculo, tejido adiposo y tejido conjuntivo, la insulina facilita la entrada de glucosa a las células por una acción de las membranas celulares.

La velocidad de fosforización de la glucosa en las células es aparentemente controlada por otras hormonas.

La hormona del crecimiento (somatotrópica) y el cortisol inhiben la fosforización en ciertos tejidos.

La fosforización es muy rápida debido a esto, la concentración intracelular de glucosa libre es normalmente baja y el gradiente de concentración para ella es dirigirse al interior de la célula. En

ausencia de insulina, algo de glucosa baja por este gradiente pero la insulina incrementa la velocidad de movimiento de una manera selectiva.

La insulina no afecta directamente el movimiento de glucosa a través de las membranas hepáticas de las células, sino que lleva a cabo una facilitación de la síntesis de glucógeno y una disminución en la salida de glucosa. En consecuencia, hay un incremento en la captación de glucosa. La actividad de la glucógeno sintetasa y de la glucocinasa está aumentada, aunque no se ha probado que este aumento se deba a la insulina.

#### Regulación de la secreción de insulina.

La secreción de insulina está influida por los factores estimulantes e inhibitorios, sin embargo, muchos de estos factores son sustancias relacionadas ya sea con el metabolismo de la glucosa o a los agentes que afectan al AMP cíclico, la secreción normal requiere de la presencia de cantidades adecuadas de iones de Ca y K.

El efecto principal de la secreción de insulina es ejercicio por un efecto de refección del nivel de glucosa sanguínea directamente sobre el páncreas.

La glucosa penetra a los islotes rápidamente y su velocidad de entrada es inafectada por la insulina. Cuando eleva el nivel de glucosa en la sangre que irriga al páncreas; crece la secreción de insulina en la sangre venosa pancreática cuando el nivel es normal o bajo. La tasa de secreción de insulina es baja, la manosa también estimula la secreción, la fructosa tiene un efecto estimulador moderado pero es convertida intracelularmente a glucosa aunque la entrada de ga

lactosa, D-xilosa y L-arabinosa a las células es facilitada por la insulina, estos azúcares no estimulan su secreción, tampoco le hacen varios intermediarios del ciclo del ácido cítrico y azúcares no metabolizados, sin embargo, el efecto estimulante de la glucosa dependen de su metabolismo, ya que la 2<sup>o</sup> deoxiglucosa y la manosa heptulosa, agentes que impiden que la glucosa sea metabolizada, también inhiben la secreción de insulina.

La arginina, la leucina y algunos otros aminoácidos estimulan la secreción de insulina, igual que los B-cetoácidos como el aceto-acético, el mecanismo de estimulación es desconocido. La insulina estimula la incorporación de aminoácidos en las proteínas y combate el catabolismo de grasas que produce B-cetoácidos.

Secreción de insulina AMP cíclico.

La epinefrina y la norepinefrina inhiben la secreción de insulina por una acción directa sobre el páncreas.

El efecto inhibitorio de la epinefrina es interferido por agentes que bloquean a los receptores ALFA-adrenérgicos pero no por sustancias que bloquean a los receptores B-adrenérgicos. Se están acumulando --- pruebas estimulantes ALFA-adrenérgicos como la epinefrina y norefrina inhiben el AMP cíclico. Las sustancias B-estimulantes estimulan la secreción de insulina, lo mismo hace la teofilina la cual inhibe la fosfodiesterasa que cataliza la demolición del AMP cíclico.

El prepanol bloquea el efecto estimulante de las catecolaminas -- sin afectar la respuesta a la glucosa. El AMP cíclico no es un intermediario obligatorio en el mecanismo por el cual la glucosa estimula la secreción de insulina.

Efecto de los nervios autónomos.

Las ramas del nervio vago derecho inervan los islotes pancreáticos y la estimulación de este nervio causa un aumento de la secreción de insulina.

La atropina bloquea la respuesta y la acetilcolina estimula la secreción de insulina. La estimulación de los nervios simpáticos para el páncreas, inhibe la secreción de insulina. La inhibición es producida a través de la liberación de norepinefrina y la respuesta inhibitoria es convertida en excitatoria por la infusión de medicamentos bloqueadores ALFA-adrenérgicos.

El glucagón humano es un polipéptido lineal con un peso molecular de 3,485 gr. Contiene aminoácidos y tiene la misma estructura que el glucagón porcino. Pero los glucagón bovino y porcino provocan la formación de anticuerpos antiglucagón en los conejos.

Acción.

El glucagón es glucogenolítico, gluconeogénico y lipolítico. Eleva el azúcar sanguíneo porque estimula la adenilato ciclase en las células hepáticas-activando la fosforilasa y por lo tanto al incremento en la demolición de glucógeno.

El glucagón no causa glucogenólisis en el músculo, aumenta la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos disponibles en el hígado y -- eleva la tasa metabólica. La acción calorífica del glucagón no se debe a la hiperglicemia "per se", sino probablemente al incremento de la deaminación de los aminoácidos en el hígado. Las grandes dosis de glucagón exógeno ejercen un efecto inotrópico en el corazón sin producir aumento en la excitabilidad del miocardio.

Metabolismo.

El glucagón tiene una vida media de 5-10 minutos en la circulación. Es degradado por muchos tejidos, pero particularmente por el hígado. Puesto que el glucagón es secretado hacia la vena porta y alcanza el hígado antes de llegar a la circulación periférica son relativamente bajas. La elevación de los niveles de glucagón en la sangre periférica producida por los estímulos excitatorios.

Regulación de la secreción.

Regulación de la secreción.

La secreción es disminuida por una elevación de la glucosa plasmática y este efecto inhibitorio requiere la presencia de insulina. La secreción es aumentada por la estimulación de la inervación simpática del páncreas; y este efecto simpático es mediado a través de los receptores B-adrenérgicos y del AMP cíclico. Parece que las células ALFA son como las células B porque la estimulación de los receptores B-adrenérgicos la inhibe, incrementa la secreción y la de los receptores ALFA-adrenérgicos.

Sin embargo, la respuesta pancreática a la estimulación simpática en ausencia de sustancias bloqueadoras es el incremento en la secreción de glucagón, así que aparentemente hay más receptores B que ALFA en las células secretoras de glucagón. Los efectos estimulantes de diversos stress y posiblemente del ejercicio y de la infección son mediados, por lo menos en parte, a través del sistema nervioso simpático.

Una comida proteica y la infusión de varios aminoácidos incrementan la secreción de glucagón. El incremento en la secreción de glucagón.

gón después de una comida protéica es valioso porque los aminoácidos estimulan la secreción de insulina y el glucagón secretado impide la aparición de hipoglucemia entanto que la insulina favorece el depósito de los carbohidratos, grandes y lípidos absorbidos. La secreción aumenta durante el ayuno. Alcanza un máximo al tercer día del mismo en el momento de la máxima glucono-génesis. De ahí en adelante, la concentración plasmática de glucagón declina cuando los ácidos grasos y las cetonas se convierten en principales fuentes de energía.

La colecistocinina (CCC) y la gastrina incrementan la secreción, de glucagón en tanto que la secretina la inhibe.

Dado que la secreción de CCC y de gastrina son incrementadas ambas por una comida protéica, cualquiera de las hormonas podría ser mediador gastrointestinal de la respuesta del glucagón.

La secreción es inhibida por los ácidos grasos libres y las cetonas, así como por la somatostatina que se encuentra en los islotes pancreáticos, en el estómago y en el duodeno, así como en el hipotálamo. El glucagón es glucogenolítico. Moviliza las reservas de energía.

En la actualidad parece que el glucagón no sólo es producido por las células de los islotes pancreáticos, sino también por las células semejantes en la pared del estómago y del duodeno. Por lo tanto, la concentración plasmática de glucagón no cae a cero después de pancreatectomía; de hecho puede estar elevada.

Existe una sustancia que se encuentra en las paredes del intestino delgado el cual reacciona cruzadamente con muchos anticuerpos anti glucagón y por lo tanto se ha denominado "factorinmuno-reactivo glu-



cagonoide. Sin embargo se dispone de anticuerpos para distinguirlos.

### Síntesis y secreción.

El páncreas exócrino humano sintetiza y secreta más proteínas -- por gramo de tejido, que cualquier otro órgano.

El jugo pancreático contiene de 6 a 12 gr de encimas digestivas, en un promedio diario de excreción de 2500 ml. Las encimas proteolíticas son secretadas como precursores inactivos (zimógenos) como el tripsinógeno, quinotripsinógeno, proelastasa, procarboxipeptidasa A y B. Cuando el tripsinógeno entra al duodeno, es activo por la esteroquimasa, una encima de la mucosa duodenal que desdobra su única unión lisina-isoleucina del tripsinógeno. Esta proteólisis limitada libera un hexapéptido N-terminal y permite que la molécula se redoble formando un sitio activo de la tripsina. Esta es crítica para el proceso de activación porque catalíticamente activa otras moléculas de tripsinógeno y otros zimógenos para producir quimotripsina, elasta y carboxipeptidasa A y B. Estas cinco proteasas, junto con un bien caracterizada prelinasa, hidrolizan las proteínas de la dieta y se convierten en dipeptidos y aminoácidos cuando las proteínas alcanzan la función en la porción superior del yeyuno.

La capacidad de reserva del páncreas es muy grande; es necesario extirpar en un 90% de este órgano en un perro para que se altere la digestión de las proteínas. Los zimógenos son sintetizados en las células acinares del páncreas, donde las proteínas se unen a los ribosomas adyacentes a las membranas del retículo endoplásmico rugoso. Las proteínas enzimáticas son secretadas en los tubulos del retículo endoplásmico y por este sistema tubular llegan al aparato del Golgi, donde las proteínas son incluidas en las membranas lipoproteínicas con -

la membrana de la células, y su liberación es iniciada por la hormona péptica pancreozimina o por estimulación vagal. El mecanismo protector que previene la autodigestión del páncreas por estas proteasas es la síntesis de las encimas como zimógenos inactivos: el revestimiento de membranas lipoproteínas en el interior de la célula; la síntesis de dos inhibidores de la tripsina, uno presente en la glándula y el otro secretado en el jugo pancreático; y la presencia de la tripsina y otros inhibidores de la proteasa y las fracciones ALFA I y ALFA II del plasma. El inhibidor de la tripsina en el jugo pancreático humano actúa de manera reversible, permitiendo que la tripsina libre se libere en la luz del intestino.

El jugo pancreático contiene una ribonucleasa y una deoxiribonucleasa, pero no son secretados como zimógenos. La amilasa desdobla los almidones para dar dextrinas y disacáridos, en especial maltosa. Las encimas desdobladoras de grasa son la lipasa, festolipasa A y B, y la esterasa de colesterol. El jugo pancreático también contiene -- una esterasa no específica que enciende los ésters hidrosolubles de -- ácidos grasos, las sales biliares conjugados son importantes en la digestión de los lípidos; cuando la bilis es excluida del intestino, -- 60% de los triglicéridos ingeridos se pierden por las heces, mientras que sólo el 40% se pierde cuando la bilis está presente, pero el jugo pancreático es desviado. Las sales biliares emulsifican los triglicéridos, y por lo tanto estimulan la lipasa que actúa en las interfaces agua-lípidos, y también desvían el PH óptimo de la lipasa a 6.5, el PH del contenido yeyunal.

Las sales biliares funcionan como activadores directos de las -- fosfolipasas, las estererasas del colesterol y la esterasa no específica. La pancreozimina tiene dos funciones: una liberar los gránulos --

de simógeno, y la otra como la colescistequinina, vaciar la vesícula y relajar el esfinter de Oddi. El contenido de la dieta modifica el enzimático del jugo pancreático. Una dieta abundante en almidón produce un aumento en el contenido de amilasa y el de proteínas un incremento en las cantidades de quinotripsinógeno y tripsinógeno.

Secreción de agua y bicarbonato.

El agua, el bicarbonato y los electrolíticos son secretados en el jugo pancreático por las células centroacinares y de los conductos del páncreas. La salida de agua y bicarbonato es estimulada por la secretina, una hormona péptica cuya secuencia de 27 aminoácidos ha sido determinada por Torpes y Mult y es casi homóloga del glucagón. La secretina como el glucagón, puede liberar insulina de las células BETA de los islotes de Langerhans. Además la secretina estimula el epitelio biliar para añadir agua y bicarbonato a la bilis. El páncreas produce de 1500 a 4000 ml de jugo al día, que es osmótico con el plasma y contiene los siguientes electrolíticos:  $\text{Na}^+$ , 140 meq. por litro;  $\text{K}^+$ , 6 meq por litro;  $\text{Ca}^{++}$ , 7 meq por litro,  $\text{Mg}^{++}$ , 0.7 meq por litro y  $\text{MCO}_3$ , que varía de 27 meq por litro en estado de reposo a un máximo de 140 meq por litro durante la estimulación máxima por secretina.

El PH varía directamente con la concentración del bicarbonato, -- de 7.5 a 8.5 y la concentración de cloro varía en relación inversa -- con el bicarbonato. El volumen de éste, de 7 a 18 gr; por día, es suficiente para neutralizar la producción de ácido gástrico, lo que resulta en un PH en el duodeno distal cercano a 7, el que es cercano al óptimo PH para la función de varias encimas pancreáticas. En el síndrome de Zollinger-Ellison, las células parietales secretan una canti

dad excesiva de ácido, el bicarbonato pancreático no puede neutralizar el ácido, y el PH del duodeno y del yeyuno baja a 3 ó 5, produciéndose úlceras, alteración de la digestión y diarrea. La secreción es liberada de las células de la mucosa duodenal cuando el ácido y los productos de la secreción gástrica entran al duodeno; éste actúa como mecanismo de retroalimentación para inhibir la producción de ácido estimulada por la gástrica, como la pancreozimina inhibe la metilidada gástrica, estas hormonas son las que ejercen la mayor parte de la actividad atribuida a la hormona enterogastrona. Aunque el ácido es el estímulo más fuerte de la secreción pancreática, la grasa causa la estimulación más prolongada; los péptidos y las proteínas dirigidas tienen efecto moderado y los hidratos de carbono son el estímulo más débil.

La pancreozimina en dosis baja estimula y en dosis alta estimula la inhibición de la secreción gástrica ácida, mientras que la gastrina estimula la liberación de encimas pancreáticas. Este fenómeno probablemente guarda relación con sus estructuras químicas debido a cinco aminoácidos C terminales de pancreozimina son idénticos a los de la gastrina. Aunque la vagotomía reduce la tendencia del antro a liberar gastrina, la secreción pancreática continúa inalterada en el humano vagotomizado. El estímulo vagal sólo refuerza la fase hormonal de la secreción pancreática.

## CAPITULO III

## METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

La glucosa se almacena en el hígado en la forma de glucógeno y - éste forma de 5 a 7% del peso normal del hígado. Las personas con cirrosis tienden a tener menos glucógeno que lo normal, probablemente - porque tienen una masa celular hepática disminuída, y en el alcohólico baja la ingesta de glucosa, lo que es un factor más.

La concentración sanguínea representa un equilibrio entre la captación celular y la producción hepática de glucosa, lo que a su vez, depende de la glucosa de la alimentación las reservas de glucógeno y la gluconogénesis de los precursores como los aminoácidos.

En la lesión hepática acentuada hay hipoglucemia, que generalmente se debe a la disminución en la gluconogénesis. Esto ocurre con - la ingestión aguda de alcohol, en especial cuando los depósitos hepáticos de glucógeno están exhaustos, debido a la inhibición de la gluconogénesis por el alcohol. Algunos hepatomas se acompañan de hipoglucemia, pero el mecanismo no es claro. Se han conocido unos cuantos casos con actividad semejante a la insulina aumentada en el plasma, en la cirrosis puede haber hiperglucemia y tolerancia anormal a - la glucosa. Esto se acompaña a menudo con aumento en los niveles de insulina en el plasma durante la prueba de tolerancia a la glucosa, - sugiriendo que la diabetes, en los casos de hepatopatía crónica, se debe a la resistencia a la insulina.

## CLASES DE CARBOHIDRATOS

Las moléculas que se clasifican como carbohidratos son polihidro

xi-aldehídos y polihidroxi-cetomas, o sustancias que los producen mediante una hidrólisis simple. Los carbohidratos que se pueden hidrolizarse a moléculas más simples, se denominan monosacáridos o en ocasiones azúcares simples. Se clasifican de acuerdo con:

I.- El número de carbonos que tiene su molécula

Si el número de carbono es:	El monosacárido es una:
3	triosa
4	tetrosa
5	pentosa
6	hexosa, etc.

II.- Que se encuentre un grupo aldehído o un ceto:

Si tiene un aldehído, el monosacarido es una aldosa

Si tiene un grupo ceto, el monosacárido es una cetosa

Estos términos pueden combinarse. Por ejemplo, a una hexosa que tiene un grupo aldehído, se le denomina aldehexosa posee un grupo ceto y un total de 6 carbonos.

Los carbohidratos que pueden hidrolizarse en dos monosacáridos - se denominan disacáridos. Algunos ejemplos de éstos son la sacarosa, la maltosa y la lactosa. El almidón y la celulosa son polisacáridos; sus moléculas producen muchas de monosacáridos cuando se hidrolizan - nadie come continuamente, ni siguiera los más empedernidos glotones - ya que tienen que dormir. El cuerpo tiene recursos notables para almacenar los elementos nutritivos en varias formas y liberarlos conforme los necesita. Por supuesto, esas necesidades pueden variar de una hora a otra.

En algunas ocasiones, cuando se presenta alguna emergencia, el cuerpo necesita una "explosión" breve y muy intensa de emergencia, como en una carrera corta o en una de 100 metros planos. El cuerpo recurre entonces a un mecanismo para generar ATP en ausencia del oxígeno, una secuencia anaeróbica para elaborar ATP, conocida como glicólisis, en que las unidades de glucosa se degradan hasta ácido láctico, al mismo tiempo que se produce una pequeña cantidad de ATP.

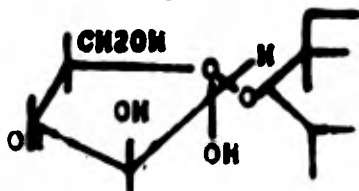
La glucosa no es el único carbohidrato que puede sufrir la glicólisis.

Concentramos nuestra atención en ella, debido a que aquí convergen los principales procesos metabólicos de todos los carbohidratos de la dieta (almidón, sacarosa, maltosa, lactosa, fructuosa y glucosa).

**GLICOLISIS**

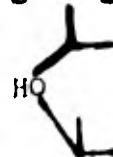
Producción de ATP. La cantidad de ATP que se elabora mediante la glicólisis depende de su punto inicial. Si de éste glucógeno se obtienen 3 ATP por unidad de glucosa; si es glucosa, sólo 2 ATP por molécula de glucosa, se puede formar glucosa 6 fosfato a partir del glucógeno, sin utilizar ATP, con lo cual se obtiene de la glucosa, -- disminuyendo el rendimiento total. Las siguientes ecuaciones representan los efectos generales de la glicólisis.

**Glicólisis a partir del glucógeno**



unidad de glucosa terminal en una ramificación de una molécula de glucógeno.

El resto de la estructura del glucógeno + H<sub>2</sub>O + 3P<sub>i</sub> + 3ADP



resto del glucógeno + 2CH<sub>3</sub>CH(OH)COH + 3ATP  
 |  
 OH  
 ácido láctico

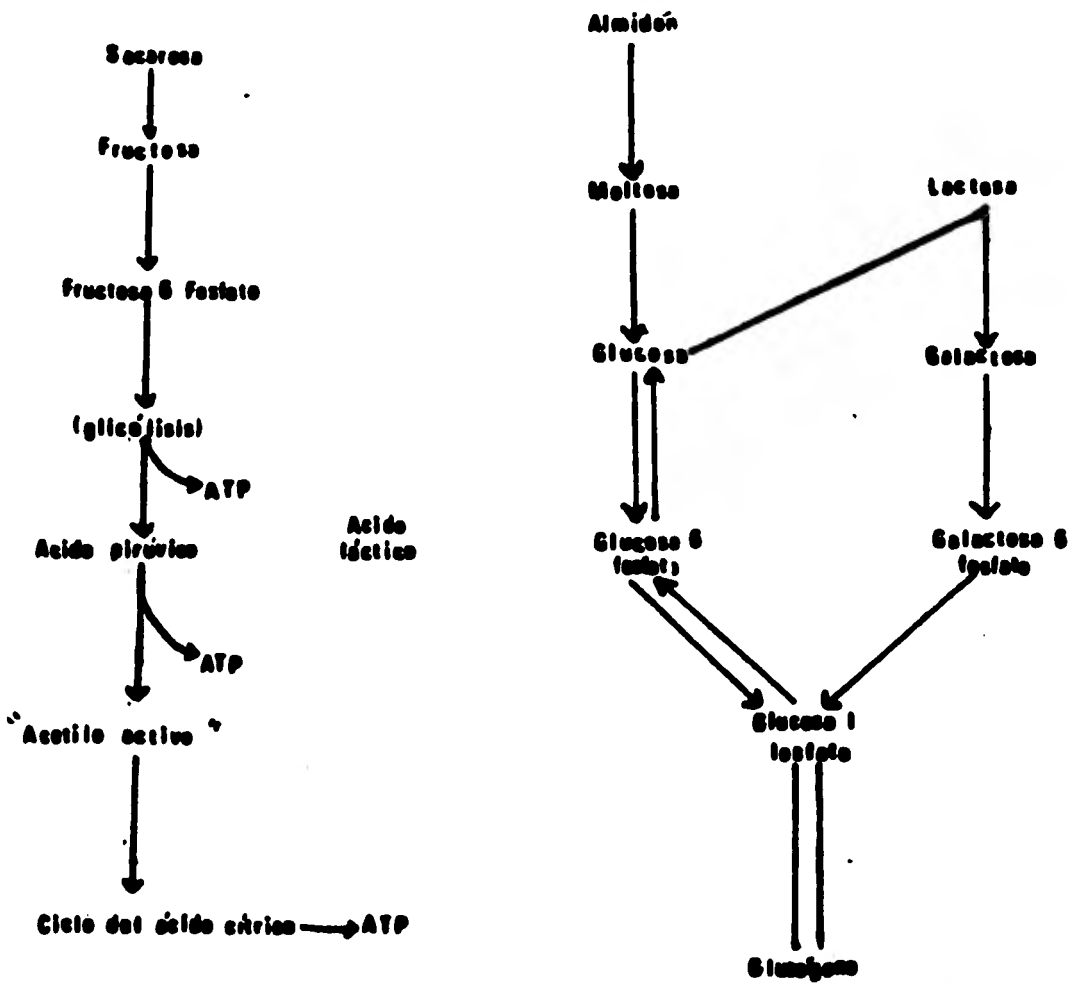
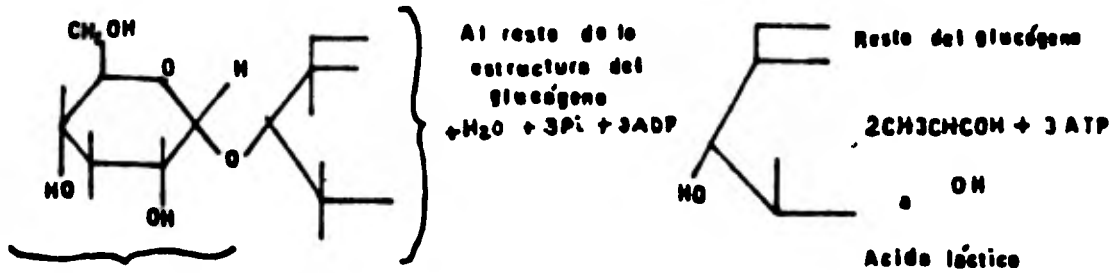


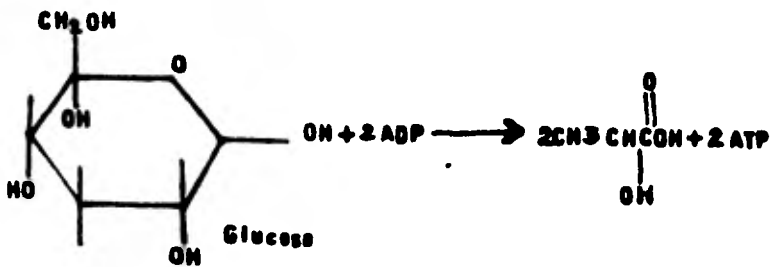
Fig.22.1 Convergencia de los caminos metabólicos de los carbohidratos diabetarios.



## Glicólisis a partir del glucógeno



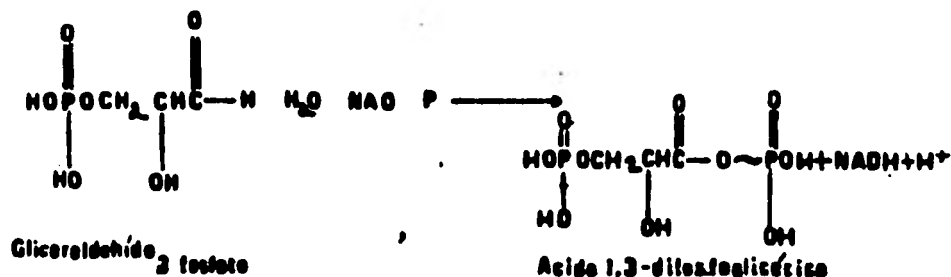
Unidad de glucosa terminal  
en una ramificación de una  
molécula de glucógeno



Entre el primero y el segundo miembro de estas ecuaciones existen varios pasos (fig. 2) Desde el principio, al fina, se consumen dos -- ATP mientras que se producen cuatro, dando un total neto de dos ATP -- por moléculas inicial de glucosa (fig. 2) La producción de ATP puede parecer poca cosa, pero puede producirse rápidamente, sin oxígeno. Es más, el ácido láctico puede catabolizarse todavía más cuando se dispone de oxígeno, o puede emigrar a otros tejidos y células, donde la provisión sea favorable para hacer funcionar la cadena respiratoria fig. 2. Se obtienen 18 ATP de cada molécula de ácido láctico, cuando se procesa a través del ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria. -- De donde la glicólisis no desperdicia la energía libre que cede la glucosa; simplemente, libera parte de ella en forma anaeróbica, mientras que cede su producto final, el ácido láctico para producción subsi----guiente de ATP.

Papel del ácido láctico en la glucólisis.

Aunque la glucólisis no requiere oxígeno, se produce la oxidación la conversión de gliceral dehido 3-fosfato a ácido 1,3-difosfoglicérico. En la figura (22.2) se muestra esta conversión como una deshidrogenación, transfiriendo el hidrógeno al  $\text{NAD}^+$ .



Si el hidrógeno permanece allí (o sea, como  $\text{NADH} + \text{H}^+$ ), la siguiente molécula de glucosa que deba ser utilizada no seguirá más adelante. La enzima (que tiene como su coenzima al  $\text{NAD}^+$ ) estará fuera de servicio; la glicólisis y la producción de ATP se detendrán, ya que se trata de una secuencia anaeróbica. La cadena respiratoria no está trabajando, lo cual significa que no pueden pasar a ella los elementos de hidrógeno en el  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , para poder regenerar la enzima dependiente del  $\text{NAD}^+$ . El problema es entonces, el de la regeneración del  $\text{NAD}^+$ . En los animales el problema se resuelve utilizando un intermediario de la glicólisis formado más adelante, el ácido pirúvico, como aceptar del "H<sub>2</sub>" en el par  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Así, el último paso en la glicólisis es la regeneración de la enzima dependiente de  $\text{NAD}^+$ , y el ácido láctico que se forma se convierte, cuando menos temporalmente, en una reserva de hidrógeno. Este aspecto clave de la glicólisis se muestra en la figura 22.3.

### Reserva de la glicólisis

Cuando el ácido láctico se forma, durante el ejercicio anaeróbico muscular, emigra de las células musculares. La circulación lo lleva a

otros tejidos, muchos de los cuales lo usan como metabolito, transformándolo nuevamente en ácido pirúvico, y de este en acetilcoenzima A. En este punto, puede oxidarse a través del ciclo del ácido cítrico.

Figura 22.1 Producción de ATP en la glicólisis de la glucosa-catabolismo anaeróbico de glucosa hasta ácido láctico.

Pasos	Moléculas de ATP ganadas (+) o perdidas (-) por unidad inicial de glucosa.
Glucosa + ATP $\longrightarrow$ glucosa 6-fosfato + ADP	-1*
Fructosa 6- + ATP $\longrightarrow$ fructosa 1, 6 difosfato + ADP	-1
Acido 1, 3-di fosfoglicárico ( 2 moléculas ) + 2ADP $\longrightarrow$ Acido 3, fosfoglicárico ( 2 moléculas ) + 2ATP	+2
Acido fosfo- no pirúvico ( 2 moléculas ) + 2ADP $\longrightarrow$ Acido pirúvico ( 2 moléculas ) + 2ATP	+2
<b> Ganancia neta de ATP en la glicólisis</b>	<b> +2</b>

y la cadena respiratoria, para la síntesis de ATP. No obstante en el hígado ó en los riñones), el ácido láctico encontrará encimas que pueden transformarlo nuevamente en glucógeno, en lugar de oxidarlo. En otras palabras, se puede invertir el efecto de la glicólisis. En realidad, los pasos para lograr éste son, en su mayor parte, la inversa exacta de los pasos de la glicólisis; sin embargo, existen dos diferencias importantes. Cuando menos dos pasos de la glicólisis no son fácilmente reversibles; pero existen desviaciones para estos pasos, lo que permite que pueda funcionar la reserva de la glicólisis y se cuenta con métodos para facilitar su control. Si se ejerce un control especial sobre las encimas que catalizan estas desviaciones el sistema de control puede determinar si funciona la secuencia glicolítica o la reserva de ella.

Puesto que la glicólisis produce ATP, su reserva debe requerir este compuesto.

Si energéticamente la glicólisis va en descenso, su reserva irá en ascenso. Para proporcionar energía para este proceso, parte de ácido láctico se canaliza hacia el ciclo del ácido cítrico, para generar el ATP que se necesita al efectuar el proceso de reserva hasta volver al glucógeno. Solo se requiere la oxidación de una pequeña fracción de ácido láctico (una molécula de cada 6), ya que la secuencia aeróbica el ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria tiene un buen rendimiento de ATP.

**Producción y transporte de glucosa.**

**Absorción.**

La glucosa, la fructosa y la galactosa, los principales productos

finales de la digestión de carbohidratos, se mueven fácilmente a través de la barrera intestinal, en parte por simple difusión y, en parte por transporte activo. En la migración debida al transporte activo se llevan a cabo reacciones catalizadas con enzimas, que consumen energía -- (ATP) y convierten temporalmente las sustancias por transportarse en formas que se difunden por sí mismas. En las paredes de las diferentes partes del conducto gastrointestinal, se entrelazan los capilares que son tributarios de vasos sanguíneos cada vez mayores los que, finalmente, se unen a la vena porta hepática figura (22.4). Esta red proporciona el acceso interno entre el conducto digestivo y el sistema circulatorio. Las moléculas de elementos nutritivos, formadas durante la digestión, son llevadas, primero por la circulación portal, a través del hígado. La sangre pasa por innumerables redes de capilares (sinusoides hepáticos de la figura 22.4), antes de desembocar en la vena cava inferior y viajar de allí a la aurícula derecha del corazón. Mientras la sangre pasa por el hígado, los elementos nutritivos pueden ser removidos o no de la sangre, dependiendo de varios factores. El hígado, que es el órgano más grande del cuerpo, tiene un número extraordinario de funciones importantes, relacionadas con todo tipo de alimentos.

**Glucogénesis** (genesis o producción de glucosa). Cuando el cuerpo sintetiza glucosa a partir de cualquier producto de la glicólisis (ácido láctico o ácido pirúvico) o de otras fuentes de carbohidratos tales como proteínas, acaba la glucogénesis. El hígado es el sitio más importante para este proceso.

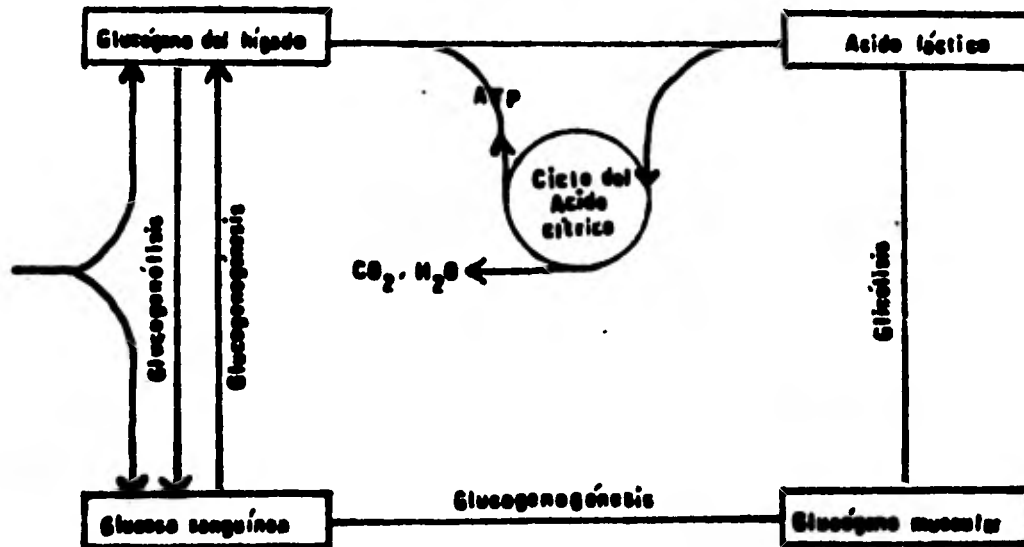
**Gluconcogénesis** (gluco-ncogénesis "neo" significa nuevo). Los materiales que no son carbohidratos, tales como proteínas, pueden convertirse en glucosa por la acción de ciertas células, sobre todo las del hígado.

do. La glucosa se forma de los esqueletos de los aminoácidos glucogénicos (en algunos casos se requerirán algunos "cortes" en sus moléculas). Normalmente se requiere que los ácidos grasos participen, proporcionando oxígeno. Cuando la glucosa se forma de compuestos que no son carbohidratos, es decir que son una nueva fuente de glucosa, se dice que se efectúa la gluconeogénesis.

**Glucogenogénesis** (La generación o elaboración de glucógeno). --- Cualquiera que sea la fuente de las moléculas de glucosa, algunas pueden sacarse de circulación y convertirse en glucógeno, mediante un proceso denominado **glucogenogénesis**, que se lleva a cabo principalmente en el hígado y los músculos. Este glucógeno se encuentra en estado dinámico, lo que significa que sus unidades de glucosa entran y salen constantemente. En la figura 22. se delinear los pasos principales de la glucogenogénesis a partir de glucosa.

**Glucogenólisis** (glucogenólisis, es decir degradación del glucógeno por hidrólisis). Cuando las reservas de glucógeno se reducen debido a que se degrada o se hidroliza más rápidamente que se forma por aumento de unidades de glucosa, el proceso se conoce como glucogenólisis. El contenido de glucógeno de los músculos se utiliza rápidamente, cuando se hacen ejercicios bruscos y se deben captar nuevas moléculas de glucosa de la corriente sanguínea. Para reponer esta provisión se puede degradar el glucógeno del hígado. Hay varios factores que inician este proceso: el ejercicio físico, el ayuno, la epinefrina (una hormona que se libera durante períodos de tenor), una deficiencia de insulina y otras actividades hormonales. La glucosa liberada de las reservas de glucógeno en el hígado, llega a los músculos a través del sistema circulatorio.

La relación entre el glucógeno del hígado, el del músculo, el azúcar sanguíneo y el ácido láctico, se ilustran mediante un ciclo de Co--ri, modificado en la figura 22.7.



### El nivel de azúcar sanguíneo

Significa la concentración, y se expresa en miligramos de glucosa por 100 ml de sangre. Después de 8 a 12 horas de ayuno, el nivel de - azúcar sanguíneo en la sangre venosa de un adulto común, varía entre - 60 y 100, conocido como nivel normal en ayunas.

Cuando las concentraciones de azúcar sanguíneo sobrepasan el ni-- vel normal en ayunas, la condición se conoce como hiperglucemia; la -- hipoglucemia es una condición en la que el nivel de azúcar se encuen-- tra por debajo de lo normal en ayunas. Si el nivel de azúcar sanguf-- neo sobrepasa cierto punto, los riñones eliminan parte de la glucosa y la envían, a la orina. El nivel de azúcar sanguíneo sobre el que esto sucede, llamado el "umbralrenal" de la glucosa, es normalmente de 140 a 160 mg de glucosa por 100 ml de sangre y, en ocasiones más alto. La

aparición en orina de cantidades detectables de glucosa, se denomina - glucosuria.

El contenido de glucógeno del cerebro es, de aproximadamente, --- 0.1% por peso, una reserva de unidades de glucosa demiado .baja para sustentar las funciones cerebrales, durante períodos prolongados. En condiciones normales, el cerebro obtiene normalmente toda la energía - que necesita de la glucosa tomada directamente de la corriente sanguínea. Las mitocondrias del cerebro, en general del sistema nervioso -- central, son particularmente activas en la glicólisis; en ellas tam--- bién funciona el ciclo del ácido cítrico. Cualquier obstáculo para el funcionamiento apropiado de este ciclo dará como resultados fallas en el cerebro y el sistema nervioso central. Así, si el nivel de azúcar sanguíneo desciende hasta niveles muy bajos de glucosa, es decir en hi poglucemias intensas, el cerebro pierde su principal fuente de energía. Puede sostenerse durante un corto tiempo catabolizando aminiácidos y - lípidos; pero por lo general la hipoglucemia grave significa casi siempre convulsiones y coma, y los daños sufridos por el cerebro pueden -- ser permanentes. Incluso una hipoglucemia leve y temporal puede producir mareos y desmayos.

El hígado en el metabolismo de la glucosa.

En la figura 22. lo encontramos a la glucosa en circulación, en - un capilar dentro del hígado. Algunas moléculas de glucosa abandonan este capilar y pasan a través de la membrana de una célula del hígado. Una vez dentro de ella, la molécula de glucosa normalmente estará fosforilada es decir, convertida en glucosa 6 fosfato (G-6-P), utilizando ATP. La encima responsable de este es la glucocinasa y la insulina -- afecta en cierta forma su actividad, aparentemente, mediante el con---



trol de la velocidad de su síntesis y, por lo tanto, de su concentración. La presencia de otra enzima fosfoglucomutasa, hace posible la transformación de la G-6-P en glucosa I-fosfato (G-I-P). Esta puede transformarse en glucógeno del G-I-P; pero si la glucosa es baja, la glucosa puede liberarse del almacén de glucógeno mediante la acción de la enzima fosforilasa seguida por la reversa, por la hidrólisis de la G-6-P, y por la salida de la célula. La hormona hepínefrina hace que la enzima fosforilasa sea especialmente activa y permita usar rápidamente las reservas de glucógeno:

Las enzimas 3 y 7, la glucocinasa y la glucosa 6 fosfatasa tienen actividades que se ajustan a las concentraciones de glucosa y G-6-P. En un animal alimentado, la velocidad de 3 será casi siempre igual o ligeramente mayor que en 7, y hay producción neta de glucosa. En un animal en ayunas, la velocidad en 7, sobrepasa moderadamente a la de 3, lo que ayuda a liberar la glucosa almacenada, que se pone en circulación, sobre todo para satisfacer las necesidades del cerebro y el sistema nervioso central.

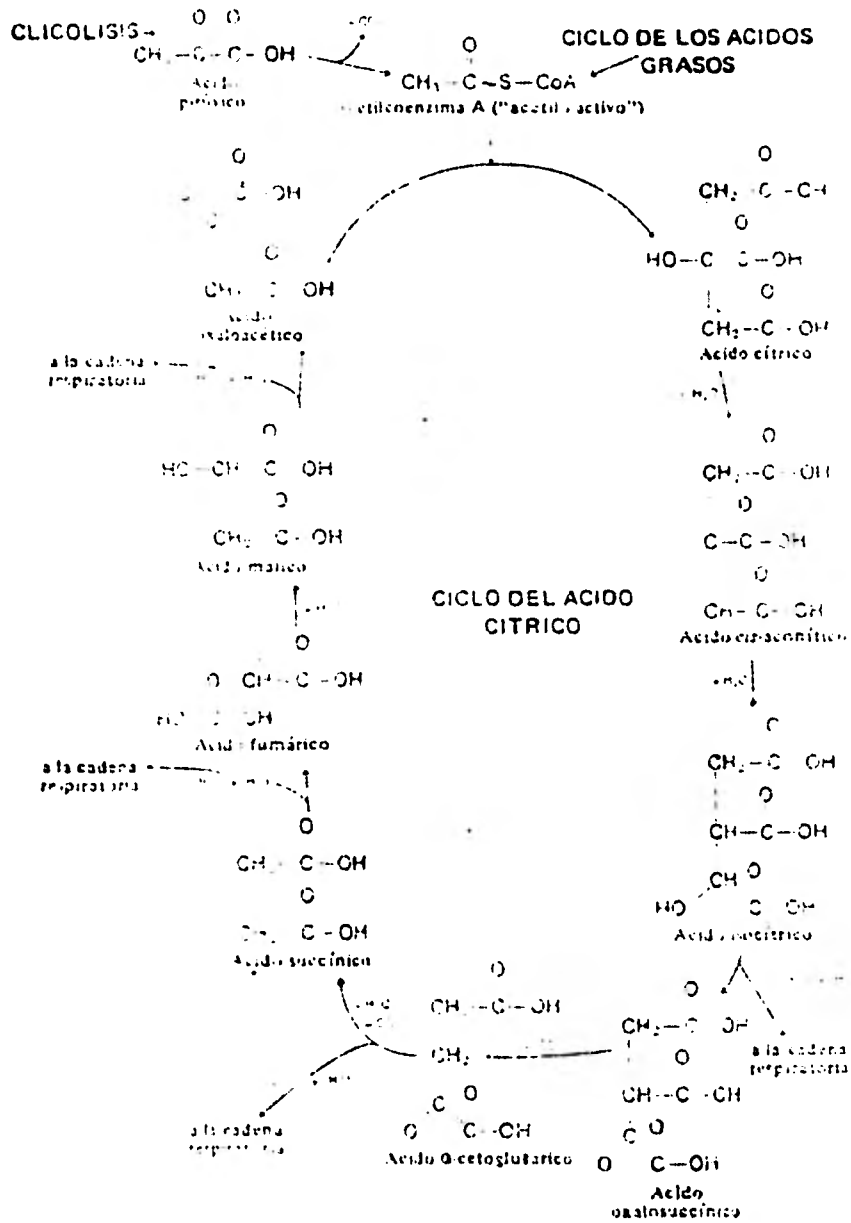
En la diabetes sacarina, la velocidad de 3 es mucho mayor que la de 7; en otras palabras, este mecanismo ya no es efectivo para "atraer" a la glucosa dentro de la célula, convirtiéndola en su éster fosfórico. Además, las enzimas para la gluconogénesis, en 9, se hacen mucho más efectivas en casos de diabetes.

Cuando menos el hígado elabora más glucosa por este método, y al hacerlo, elabora también urea y más de los llamados "cuerpos cetónicos" que son productos de la gluconogénesis que salen de la célula en 10. Esta sobreproducción de los "cuerpos cetónicos" haría que en la diabetes sacarina no controlada fuera fatal, aún cuando alguna otra complicación no provocara la muerte.

**Hiperinsulismo. "Choque insulínico.** Cuando en la sangre aparece un exceso de insulina, una condición llamada hiperinsulismo, se elimina una cantidad excesiva de glucosa de la corriente sanguínea, mediante cualquiera o todos los métodos y técnicas que emplean glucosa, con lo que se reducirá el nivel de azúcar sanguíneo, el hiperinsulismo puede producir convulsiones y un "Choque insulínico". El remedio es ingerir rápidamente un carbohidrato fácilmente digerible, por ejemplo: jugo de frutas, dulces, terrenos de azúcar, etc.

#### **Epinefrina.**

De las diversas hormonas, además de la insulina, que regulan el catabolismo de la glucosa, la epinefrina (adrenalina) tiene importancia especial en las situaciones de emergencia. Su estructura relativamente simple, la producen las células de la médula suprarrenal, y en casos de peligro o tensión, se descarga en la corriente sanguínea en cantidades pequeñas, pero suficientes para activar la enzima fosforilasa en el hígado (figura 22.10) y en los músculos, fomentando una rápida degradación del glucógeno hasta glucosa. La glucosa formada de esta manera en el hígado pasa rápidamente a la corriente sanguínea, y el nivel de azúcar sanguíneo puede aumentar bruscamente, en muchas ocasiones hasta el umbral renal. Esta aparición repentina de glucosa en la sangre hace que el cerebro disponga de su principal alimento en el momento preciso en que puede necesitarlo para reaccionar más inteligentemente, ante una situación amenazadora. Esta hormona afecta también al metabolismo de los lípidos, estimulando la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, y haciendo que aumente rápidamente la concentración de ácidos grasos libres en la corriente sanguínea.



**Fig. 21.8** El ciclo del ácido cítrico. Los grupos acetilo de la acetilcoenzima A alimentan al ciclo y, a través de una serie de pasos, se liberan dos carbonos como dióxido de carbono y se envían a la cadena respiratoria cuatro unidades de los elementos del hidrógeno ( $H^{+} + 10e^{-}$ ).

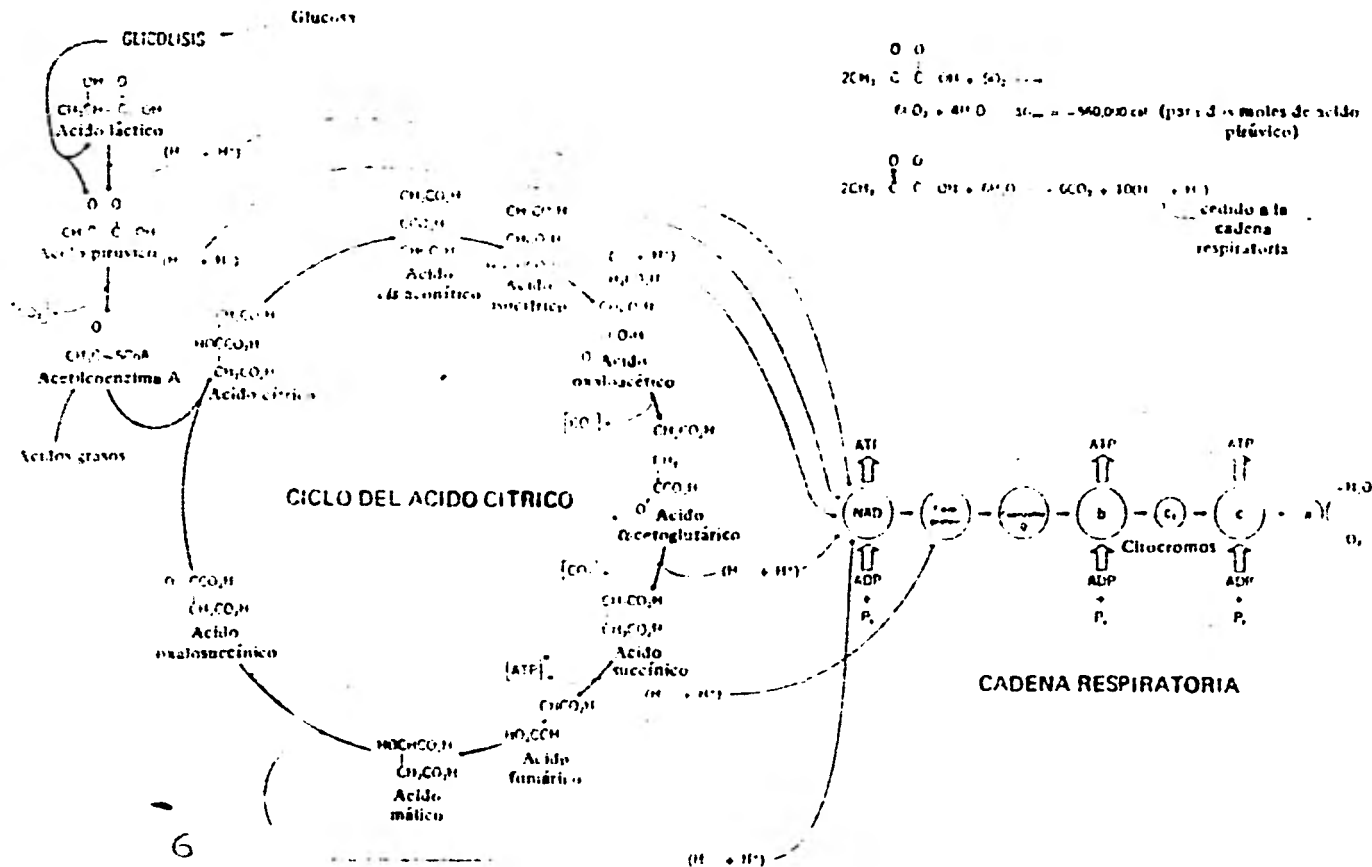


Fig. 6 Acoplamiento del ciclo del ácido cítrico con la cadena respiratoria.

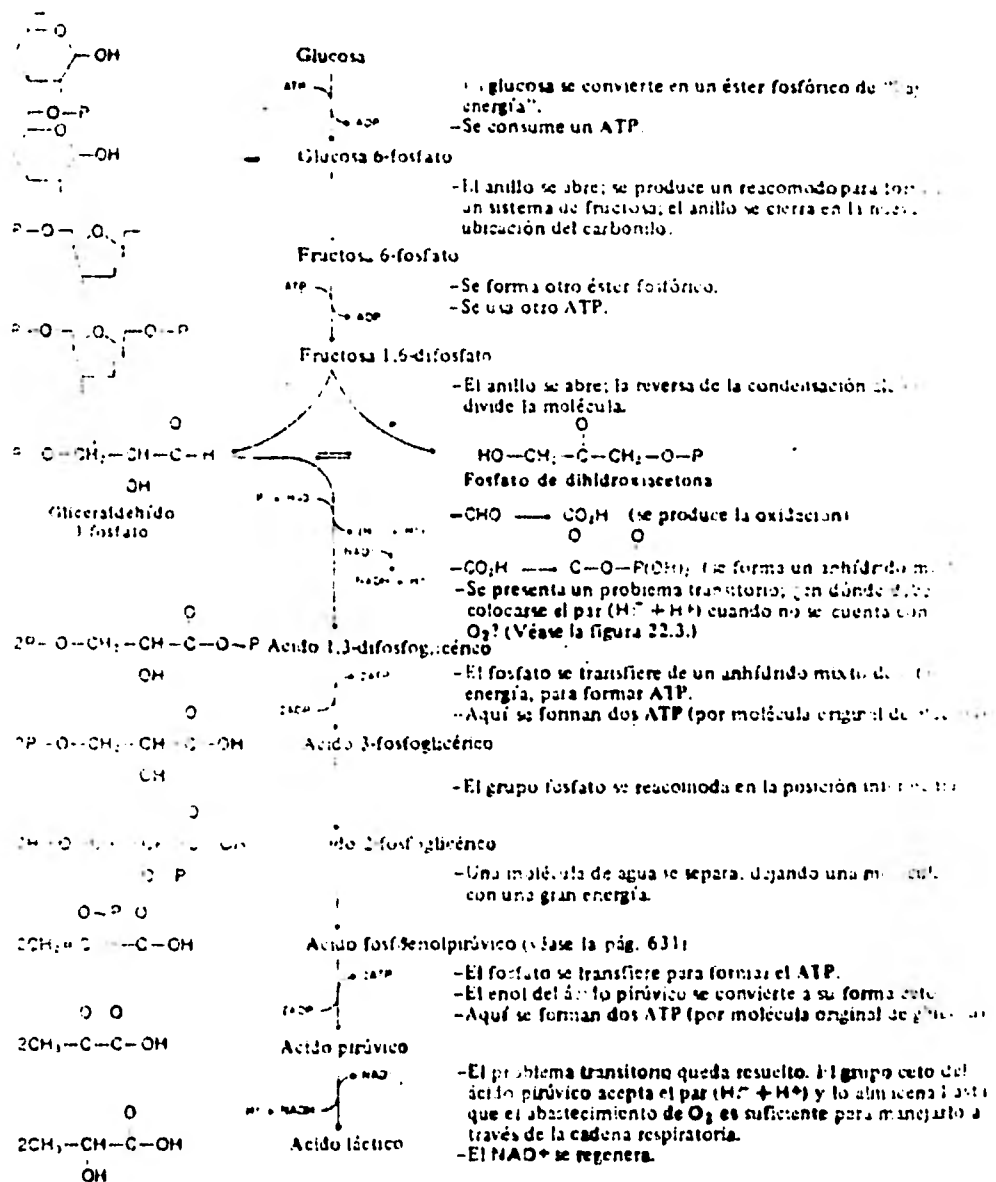


Fig. 22.2 La glicólisis. Catabolismo anaeróbico de la glucosa hasta ácido láctico. En las fórmulas, P representa a un grupo de éster de fosfato.

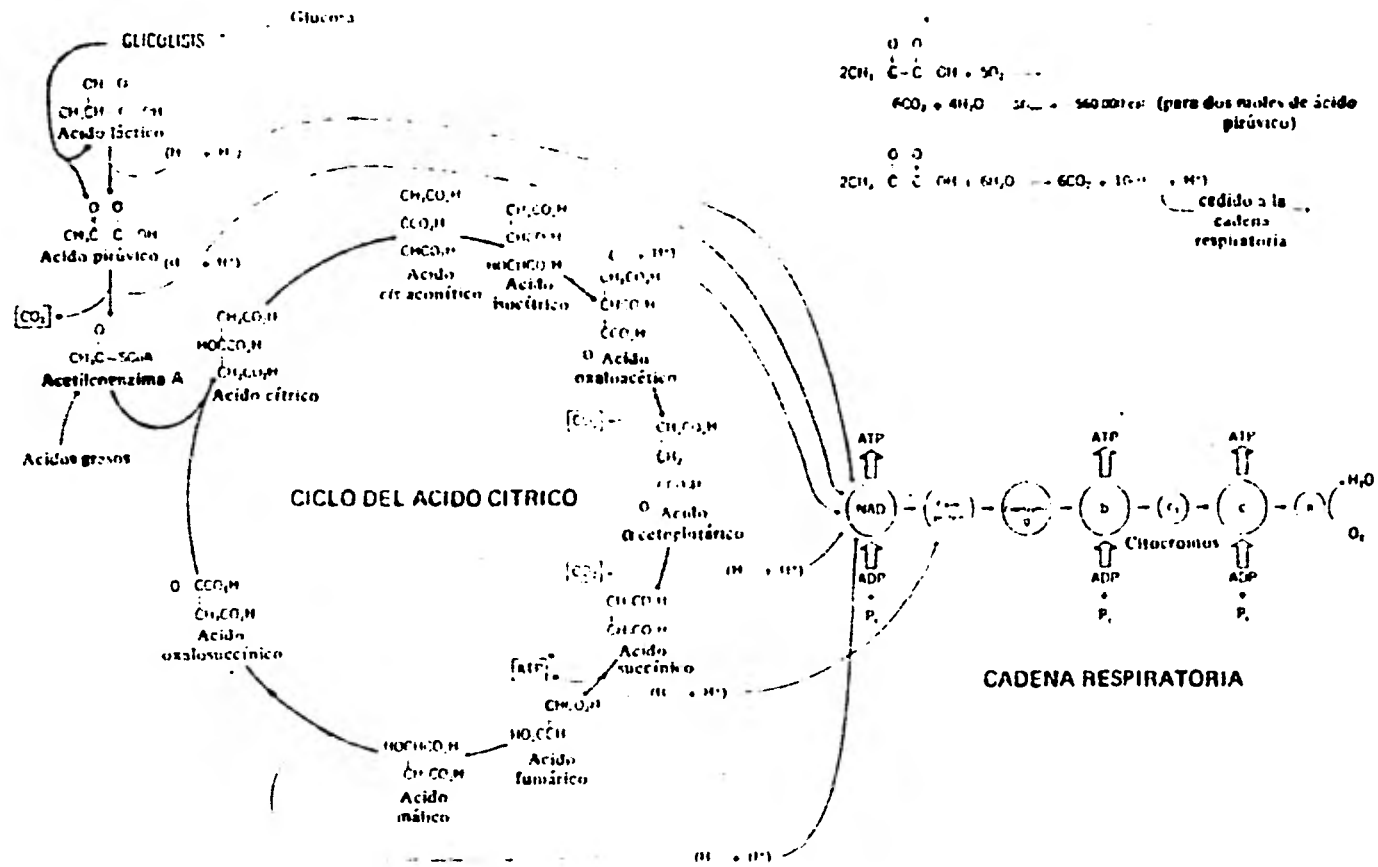
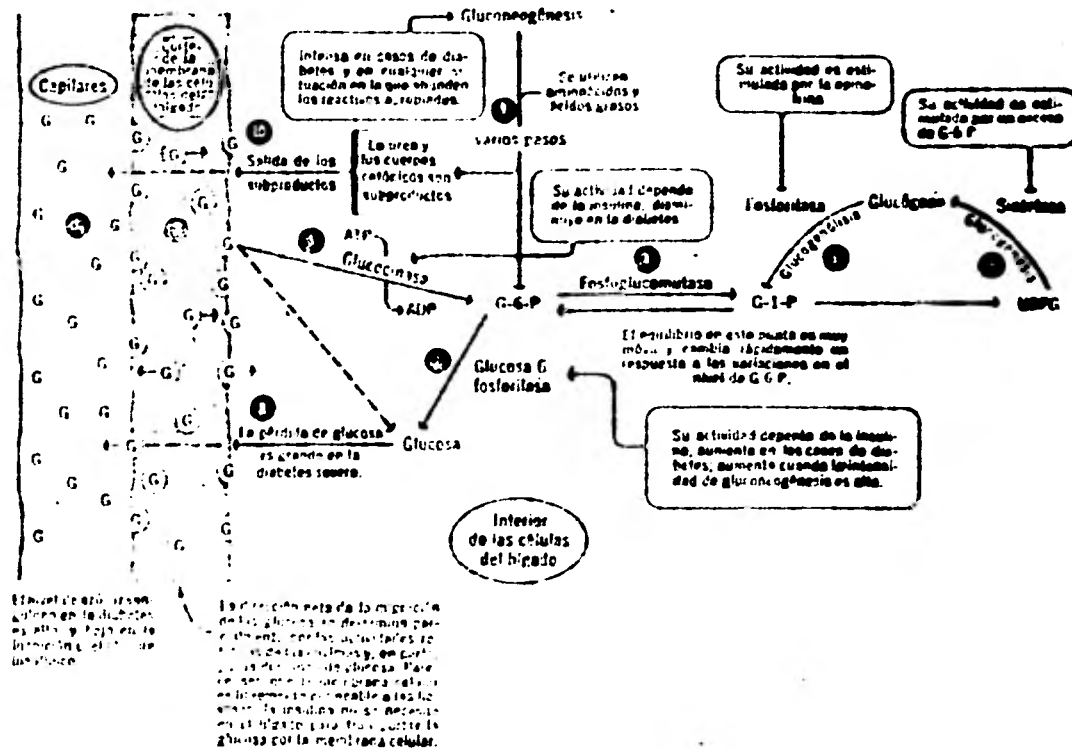


Fig. 21.9 Acoplamiento del ciclo del ácido cítrico con la cadena respiratoria.



Algunos aspectos del metabolismo de la glucosa en las células hepáticas

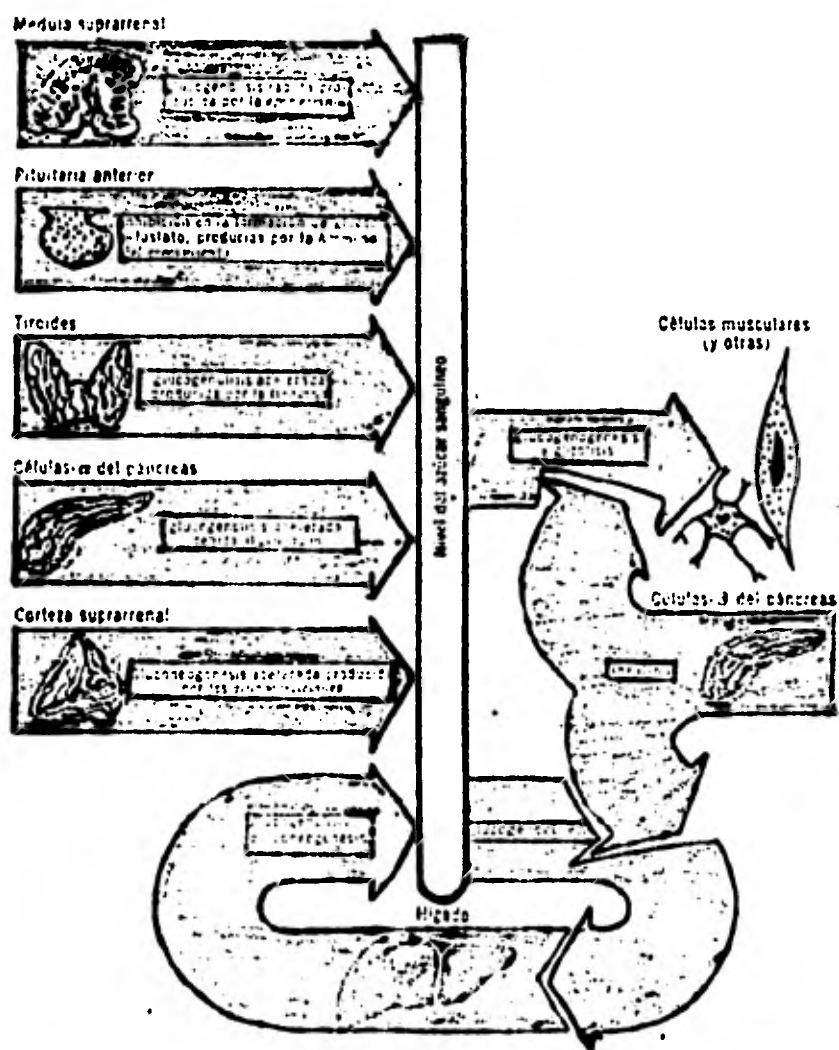


Fig. 22.9 Influencia de las hormonas sobre el nivel de azúcar sanguíneo. Las flechas que señalan hacia adentro indican factores que tienden a elevar este nivel y las que apuntan hacia afuera señalan a los que lo reducen. Algunas de las hormonas ejercen su acción dentro del hígado, lo cual hace que este órgano tenga un papel central en la regulación del nivel de azúcar sanguíneo.



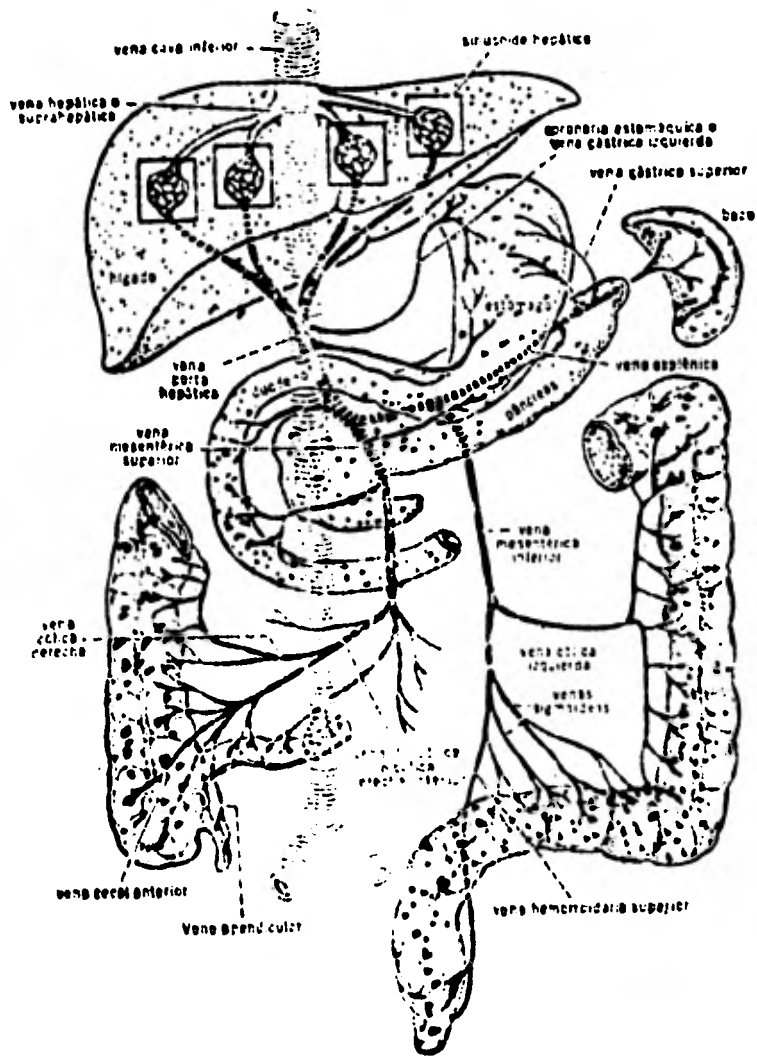
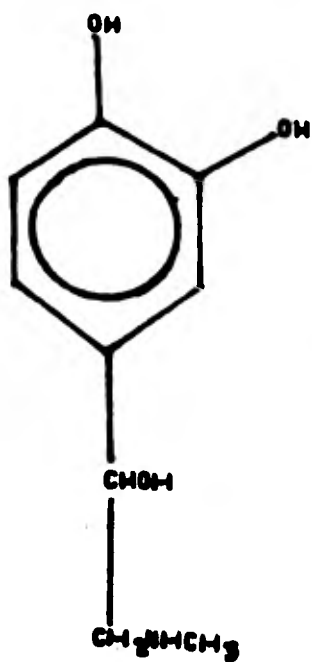


Fig. 22.6 Principales tributarios de la vena porta hepática



**E PINEFRINA**

## C A P I T U L O IV

## DIAGNOSTICO

La experiencia acumulada ha sugerido que el intenso "stress" puede hacer que se manifieste un estado diabético, pero sólo si existe -- una predisposición. Entre los factores desencadenantes se han incluido: una dieta rica en calorías, la obesidad, el embarazo, la infección, la tirotoxicosis, las enfermedades pancreáticas, las hiperglucemias provocadas por otros trastornos endócrinos (feocromocitoma, enfermedad de Cushing), los trastornos del sistema nervioso y otros.

Son bastante frecuentes los problemas medico legales en relación con ciertas situaciones de stress (accidentes automovilísticos, enfermedades) que producen diabetes, ya que la diabetes se describe con -- ocasión del stress o poco después.

**Etiología.**

Al parecer, la diabetes se debe, en la mayoría de los casos, a un trastorno genético cuya exacta naturaleza se desconoce. Por supuesto existen muchos casos de diabetes ocasional por un déficit de células "B" debido a extirpación quirúrgica, proceso inflamatoria extenso, invasión neoplásica u otros factores. Sin embargo, antes de decir la manifestación de este tipo de diabetes necesario que se produzca una disminución muy intensa de las células "B".

Durante las fases procesos de la diabetes de origen genético existen datos que sugieren la secreción de una cantidad excesiva de material insulínico, pero el índice de secreción durante la primera hora -- que sigue a la administración de glucosa tiende a disminuir. Se cuen-

ta con datos según los cuales muchos de estos individuos no responden a la cantidad de material insulínico del plasma tan bien como podría esperarse. Este hecho plantea el problema de si lo que se ha llamado insulina es anormal en algún aspecto, si existen factores que antagonizan su acción o si el órgano receptor es refractario a su acción. Se desconoce si los diabéticos secretan un producto insulínico normal. Es perfectamente posible que existan anomalías, por ejemplo, en la secuencia de los aminoácidos.

Que dificulten su acción óptima. Los estudios efectuados hasta la fecha no han demostrado ninguna anomalía en la rapidez o naturaleza de la degradación de la insulina; sin embargo, la degradación es muy amplia, tanto en los diabéticos como en las personas normales y cualquier diferencia cualitativa o cuantitativa podría ser muy importante desde un punto de vista etiológico. Aunque se ha demostrado "in vitro" la posibilidad de obtener un rendimiento del 80% en la resíntesis de la insulina a partir de las cadenas A y B, se sabe muy poco acerca del grado y naturaleza de la resíntesis que se produce tanto en los individuos normales como en los diabéticos. Cabe pensar que podría acumularse una gran cantidad de productos reconjugados anormales, los cuales, harían disminuir considerablemente el suministro de insulina o ejercerían una acción antagónica de ésta. Puede pensarse en la naturaleza química y biológica de la NSILA y de la sinaibúmina, pues es posible que una y otra están formadas por dos grupos de insulina. Algunos estudios han demostrado que ciertos tejidos, en particular el músculo, son refractarios a la insulina. Existen también datos según los cuales está disminuida la fijación de la insulina al músculo. Aunque se ha demostrado una gran incidencia de engrosamiento de la membrana basal de los capilares incluso en los individuos prediabéticos, no se ha pro-

bado de forma convincente que ésto sea la causa del cuadro diabético.

En un tipo de diabetes más corriente debido a un trastorno de origen genético, no es apreciable la anomalía etiológica primaria. Una posibilidad consiste en una anomalía de la capacidad del páncreas para sintetizar insulina, que podría designarse con el nombre de "desinsulinogénesis". Es concebible que un pequeño defecto químico, quizás incluso la transposición de uno o varios aminoácidos, podría interferir de modo muy considerable la actividad biológica de la hormona. Por otra parte, el producto hormonal anómalo podría antagonizar la acción de la insulina normal. La ineficacia total del producto anómalo estimularía las células B y acabaría por provocar un agotamiento de las mismas. Otra posibilidad es la que podría designarse con el nombre de "hiperinsulinogénesis". Como se ha señalado existen muchos factores capaces de estimular la secreción de insulina. Es posible que sea anormal uno de los mecanismos habituales de regulación, quizás un mecanismo de retroacción. La anomalía podría residir tanto en el páncreas como fuera de él. Es posible que el organismo intentará adaptarse al nivel hiperinsulínico mediante la formación de antagonistas de la insulina. Otra posibilidad es la existencia de anomalías cualitativas o cuantitativas de la degradación de la insulina en el organismo, que determine un aumento en la producción de insulina tanto a causa de la degradación en sí como de la existencia de anomalías cualitativas o cuantitativas del metabolismo de los productos de degradación. Parte del aumento de factores antagonistas podría atribuirse a tales productos. La presencia de mayor cantidad de antagonistas del tipo de la sinalbúmina obligaría, naturalmente, a un aumento de la producción de insulina.

Patogenia.

En la diabetes debida a anomalías genética, determinadas anomalías biológicas se inician indudablemente durante la vida uterina y progresan posteriormente, aunque e dan algunas fluctuaciones en el curso de la enfermedad. Muchos casos de diabetes no se diagnostican nunca con los procedimientos de que disponemos.

Otros son diagnosticados en diversos estadios de la vida del paciente, y el proceso tiende a ser más apreciable con el transcurso de los años. El considerar la existencia de diversos estadios en la enfermedad tiene algunas ventajas; sin embargo, debe señalarse que tales clasificaciones son artificiales y que existen multiples grados de transición entre uno y otro estadios. En algunos sujetos los cambios se suceden con rapidez; en otros, por lo contrario, la progresión es mucho más lenta.

Estadio I.

Este estadio se llama también prediabetes lo que constituye el intervalo que media entre la concepción y el momento en que pueden demostrarse anomalías de la tolerancia a la glucosa mediante una prueba de stress, como por ejemplo la prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona. Dado que, por definición, el diagnóstico de diabetes requiere haber demostrado una anomalía del metabolismo de los carbohidratos, el individuo "prediabético" no puede ser considerado como diabético. Sin embargo, parece que tales individuos tienen anomalías progresivas que degeneran, finalmente, en una descompensación hidrocarbonada, que puede demostrarse con las pruebas de tolerancia a la glucosa. Estos sujetos han sido considerados como afectados de una diabetes "oculta", "potencial" o "sospechosa". La probabilidad de que puedan llegar a mani-

festar anomalías del metabolismo de los carbohidratos es del 100% si el sujeto en cuestión tiene un hermano gemelo idéntico con diabétes, o si ambos son diabéticos.

Otras observaciones que sugieren la posibilidad de que se desarrolle una anomalía del metabolismo de los carbohidratos con la presencia de retinopatía o neuropatía de tipo diabético. Estas alteraciones han sido observadas a veces antes de que pudiera demostrarse una anomalía de la tolerancia a los carbohidratos. También debería sospecharse la diabetes si hay antecedentes de fetos muy grandes, de abortos repetidos o de prematuros, desarrollo prematuro de aterosclerosis y otros signos que acompañan a la diabetes.

Aunque en el estadio I no puede demostrarse ninguna anomalía mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa o la de tolerancia a la glucosa-cortisona, se ha observado que el índice medio de disminución de la glucemia después de la sobrecarga de glucosa mostraba cierto retraso al cabo de los siguientes intervalos de tiempo: 60, 90 y 120 y 180 minutos. También en el estadio I, con la prueba de tolerancia a la glucosa inyectada rápidamente por vía intravenosa, se ha comprobado que el índice de ácidos grasos libres era superior al normal en ayunas y 10 minutos después de finalizada la infusión de la glucosa; también existía cierto retraso en la disminución de los ácidos grasos libres en respuesta a la administración de la glucosa. En este estadio se observa asimismo una discreta elevación promedio del ácido siálico. La actividad insulínica (ILA) del suero para superior a lo normal, tanto en ayunas como tres horas después de administrar 100 gr. de glucosa por vía oral. Por otra parte, 60 minutos después de la infusión de glucosa se encontró un nivel de insulina inmunorreactiva superior al normal, pero tendía a presentarse más tarde. La disminución

se producía también con mayor lentitud.

Un número significativo de estos pacientes mostraba anomalías de la onda del pulso digital y de la proporción entre vénulas y arteriolas en las fotografías de la conjuntiva. Estaba aumentada la incidencia de engrosamiento de las paredes capilares y había una sustancia coloreable con el PAS. Los capilares de la piel tendían a estar contraídos en comparación con los sujetos normales.

En algunos casos las biopsias renales revelan un engrosamiento parcelar de la membrana basal glomerular, junto con engrosamiento basal de los túbulos proximales y distales de la cápsula de Bowman. También había aumento de sustancia coloreable por el PAS en algunos vasos glomerulares aferentes y eferentes. Lo que conocemos con el nombre de prediabetes debería ser considerado como diabetes.

## Estadio II

Diabetes química latente o Diabetes subclínica latente.

En este estadio se demuestra una anormalidad de la tolerancia a la glucosa mediante la prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona.

La prueba de tolerancia a la glucosa suele ser normal, aunque por supuesto algunos estados de stress, como el embarazo y muchas enfermedades, pueden ser causa de que resulte anormal. La glucemia en ayunas suele ser normal. Después de administrar glucosa tiende a existir una respuesta hipernormal tanto por parte de la ILA como de la insulina inmunorreactiva, aunque sus valores máximos aparecen con cierto retraso.

## Estadio III

Este estadio ha recibido diversos nombres como diabetes latente,



diabetes química y diabetes asintomática. En este estadio es anormal la prueba de tolerancia a la glucosa, y por lo consiguiente, no es necesario recurrir a la prueba de tolerancia a la glucosa cortinosa, --- que cabe esperar que sea anormal. La glucemia en ayunas puede estar elevada o no.

Después de administrar glucosa tiende a existir un aumento excesivo de la insulina inmunorreactivo y de la ILA sérica, aunque con retraso. En general no suele haber síntomas clínicos en este estadio.

#### Estadio IV

Se conoce con el nombre de "diabetes clínica o aparente" Los pacientes de este grupo presentan algunos síntomas clásicos y no sólo -- no dan una prueba anormal de tolerancia a la glucosa, sino que incluso es anormal la glucemia en ayunas. Después de la administración de glucosa se produce un gran aumento de la insulina inmunorreactiva y -- de la ILA en el plasma, aunque tardío. Naturalmente como la enfermedad sigue progresando, se llega a una fase en la que especialmente la -- insulina inmunorreactiva es subnormal: en realidad llega a serlo mucho en la diabetes juvenil. Los pacientes que han llegado a ser insulino dependientes tienden a presentar niveles de insulina inmunorreactiva muy subnormales e incluso alguna anomalía del ILA.

#### Signos y síntomas

Las manifestaciones cardinales de la diabetes consisten en poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, pérdida de fuerza y prurito (sobre todo vulgar). Menos frecuentes son las infecciones repetidas de la piel, las alteraciones de la refracción, la anorexia, la cefalalgia, la somnolencia y la sensación de malestar. Estas manifestaciones

se deben principalmente a que se reduce la utilización de la glucosa, con la subsiguiente aparición de la hiperglucemia, glucosuria, disminución del volumen de los compartimientos líquidos del organismo y --- los restantes trastornos bioquímicos.

En algunos casos los síntomas aparecen de forma espectacular, en pocas horas. Otras veces por el contrario, la enfermedad evoluciona - durante años sin dar apenas síntomas llamativos. En la diabetes juvenil, este comienzo es mucho más brusco y dramático que en los adultos.

#### PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Según datos, cuanto más, pronto se describra la diabetes, mejores serán los resultados que se obtengan. La mayor parte de las pruebas - actuales, miden la eficacia del organismo en relación con el manejo de la glucosa. En este sentido, al igual que en otras endocrinopatías, - cuanto más estimulemos la glándula durante la prueba, más fácil nos resultará demostrar un déficit hormonal. Las pruebas siguientes se idearon tomando en cuenta estos puntos. Cuando más benigna sea la diabetes, más deberemos descender en la siguiente lista de pruebas para encontrar la más conveniente.

- 1.- Glucosuria y acetonuria
- 2.- Glucemia en ayunas
- 3.- Glucemia posprandial (a las dos horas)
- 4.- Tolerancia a la glucosa
- 5.- Tolerancia a la glucosa-cortisona

El método más empleado para determinar la glucemia, el de Folin-- Wu, registra al mismo tiempo varias sustancias reductoras que no pertenecen a los azúcares como la ergotioneína y el glutatión. Estas sus--

tancias equivalen aproximadamente a 20 mg por 100 cm<sup>3</sup>, por lo consi---  
guiente, la "glucemia" total determinada con esta técnica es superior  
en esta cantidad a la que se encuentra analizando sólo la glucosa. De  
be subrayarse que estas sustancias no pertenecientes al grupo de los -  
azúcares pueden variar entre 10 y 80 mg por 100 cm<sup>3</sup>. Los valores de -  
la glucemia se hallan más cerca de los arteriales que de los venosos,  
pero después del ayuno nocturno sólo rebasan en 2 o 3 mg a los valores  
venosos. En los sujetos normales, después de una sobrecarga de carbo-  
hidratos el nivel capilar puede hallarse entre 20 y 70 mg por 100 m<sup>3</sup> -  
más alto que el de la sangre venosa. Los valores en sangre capilar se  
hallan sometidos a mayores variaciones que los de la sangre venosa an-  
tecubital, debido a la mezcla con la linfa.

A menos que la determinación química se efectuó antes de una hora  
después de extraída la sangre, conviene añadir fluoruro sódico para --  
evitar la glucólisis. La muestra extraída debe también ser refrigera-  
da siempre que se prevea alguna demora. Se dispone de métodos muy sen-  
sibles para la determinación exacta y específica de la glucosa. Las -  
pruebas más corrientes para su valoración en orina consisten en el ---  
empleo de un papel impregnado en glucosaoxidasa, peroxidasa y ortoli--  
dín. La glucosa oxidasa oxida la glucosa, transformándola en ácido glu-  
cónico, y libera peróxido de hidrógeno, el cual, a su vez, oxida el --  
ortolidín y determina la aparición de un color azulado, que puede valo-  
rarse cuantitativamente. Desde luego, este método específico no puede  
poner de manifiesto a otros tipos de melituria. Las técnicas con sul-  
fato de cobre, como la solución de Benedict o el clinitest, no sólo re-  
gistran la presencia de glucosa, sino también de fructosa, lactosa, ga-  
lactosa, pentosas y las cantidades muy elevadas de glucuronatos que se  
presentan, por ejemplo, después de la ingestión de salicilatos, amino-

pirina, ácido paraminobenzoico e hidrato de cloral. También registran las cantidades grandes de ácido ascórbico, ácido úrico y creatinina.

En las pruebas que se realizan con la orina debe tenerse presente que los valores de la glucemia y de la glucosuria pueden no guardar relación entre sí. Puede existir glucosuria intensa con hipoglucemia, - como en el caso de la glucosuria renal. Además, incluso cuando se sospecha que el paciente tiene una hipoglucemia puede existir intensa glucosuria como resultado de la mezcla en la vejiga de orina que contiene glucosa acumulada antes o después de la hipoglucemia. En algunos casos la glucemia llega a ser hasta de 500 mg por 100 cm<sup>3</sup>, sin que aparezca glucosa alguna en la orina. Esta situación se debe casi siempre a una de estas dos circunstancias: 1.- Puede que exista una intensa - reducción de la filtración glomerular con un funcionalismo tubular bastante correcto.

En este caso, la concentración de glucosa ofrecida a los túbulos es elevada, pero la cantidad total de solute es muy baja, el trabajo - total que deben efectuar los túbulos resulta inferior al normal y, por consiguiente, fácil de realizar. 2.- Es posible que los reñones excreten una gran cantidad de glucosa, que es consumida rápidamente debido a un intenso crecimiento de bacterias o levaduras. Este fenómeno - puede producirse en la vejiga, en el frasco en que se recoge la orina o en ambos sitios a la vez. Los microorganismos pueden ser tanto de -- origen endógeno como exógeno. Respecto a la valoración de la acetona debe señalarse que existen nuevos métodos para determinar con exactitud la presencia de esta sustancia en la sangre y en la orina. Además, como en el caso de la glucosa, cuando existe una intensa reducción de la filtración glomerular, la orina puede no contener acetona o tener muy poca cantidad, pese a existir grandes concentraciones en la sangre.

## Glucosuria

La glucosuria es siempre sospechosa de diabetes. La observación de glucosuria debe de ir seguida pronto de nuevos análisis de orina, - determinación de la glucemia y, en algunos casos, de un estudio destinado a poner en claro si los cambios observados se deben a la glucosa en sí o a la presencia de otras sustancias. También debe de aclararse si la glucosuria es renal o alimentaria. En general, la glucosuria no suele producirse mientras la glucemia es inferior a los 160 mg/100 cm<sup>3</sup>.

Las pruebas corrientes empleadas para determinar la presencia de glucosa en la orina se basan en dos tipos de reacciones: La reducción del cobre y la glucosa oxidasa. La solución de Benedict y el clini--- test se basan en la primera, mientras que el test-tape y el clinistix se basan en la segunda. Las pruebas basadas en la glucosa oxidasa son más específicas, sensibles y fieles. Las dosis grandes de ácido as--- córbico inhiben la prueba de la glucosa oxidasa y dan falsos resultados con la reducción del cobre.

**Solución de Benedict.-** Se añaden ocho gotas de orina a un tubo - ensaye que contenga 5 cm<sup>3</sup> de la solución cualitativa de Benedict, y se hierve la mezcla durante 3 minutos. Si no se produce un cambio de color, la orina de la prueba es negativa. Si se produce cambio, se deja hervir la solución durante dos minutos más: un color verde claro significa 1 + (0.5%); un verde amarillento, 2 + (0.5 a 1.0%); un amarillo - naranja, 3 + (1 a 2%), y un rojo ladrillo, 4 + (por encima del 2%).

La solución de Benedict suele emplearse también para la determinación cuantitativa de la glucosuria (1).

**Clinitest.-** En esta prueba se emplea un reactivo en tabletas que

contiene sulfato de cobre anhidro y otros compuestos. Se depositan en un tubo de ensaye cinco gotas de orina, diez gotas de agua y una tableta. La solución hierve gracias al calor generado por la reacción química. Quince segundos después de haber terminado la ebullición se sacude el tubo y se compara el color con los de una escala.

Un verde oscuro revela indicios (0.25%), un verde hierba, 1 + -- (0.5%), un verde hierba, 1 + (0.5%), un castaño verdoso, 2 + (0.75%); un color tostado, 3 + (1%), y un naranja, 4 + (2%). Las tabletas son muy higroscópicas, deben rechazarse las que hayan adquirido una coloración azulada.

Test-tape.- Este preparado es aconsejable y digno de confianza - como medida semicuantitativa de la glucosa en orina. Se sumerge una tira de 4.5 cm de test-tape en una muestra de orina, y un minuto después se compara la zona de color azul verdoso más intenso con un color de la tabla, empleando un fondo blanco. Cuando la lectura al cabo de un minuto indica 3 (0.5%) o más, se repite la lectura al cabo de dos minutos.

Clinistix.- Se sumerge en la orina una tira de este papel y se valoro al cabo de un minuto.

Un color indica la existencia de glucosa: la concentración mínima que puede detectarse varía entre el 0.01 y el 0.1%.

**Determinación de la glucemia en ayunas.**

Esta prueba no es suficiente para el diagnóstico precoz de la diabetes, ya que más de las tres cuartas partes de los pacientes con disminución de la tolerancia a la glucosa presentan niveles normales de -

glucemia en ayunas. Los límites entre los que varía la glucemia verdadera en la sangre venosa de los sujetos normales en ayunas son de 60 y 100 mg por 100 cm<sup>3</sup>. Los valores superiores a 120 mg, si se confirman en el análisis de una segunda muestra, tienen valor diagnóstico de diabetes, pero deben descartarse factores tales como la excitación, la ingestión previa de alimento y el tratamiento con fármacos.

Determinación de la glucomia posprandial (dos horas después de comer). Una prueba sencilla y aconsejable consiste en la determinación de la glucemia dos horas después de una comida que contenga, aproximadamente 100 g de carbohidratos; en este caso se prefiere utilizar solamente glucosa. Un nivel igual o superior a 140 mg/100 cm<sup>3</sup> indica la existencia de diabetes; niveles comprendidos entre 110 y 140 mg hacen sospechar con fundamento de diabetes y deben ir seguidos de una prueba completa de tolerancia a la glucosa.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Esta prueba es muy importante en el diagnóstico de muchos casos de diabetes. Es útil no sólo en los sujetos con glucemias normales o discretamente elevadas en ayunas, sino también para diferenciar las glucosurias diabéticas de las no diabéticas. Puede no ser necesario cuando la glucemia verdadera, en ayunas está con seguridad por encima de los 120 mg por 100 cm<sup>3</sup> en dos determinaciones.

La glucosa administrada por vía oral se absorbe casi toda en el intestino delgado, pero el índice máximo de absorción es de 0.6 g por kg de peso y hora. Su absorción depende de un proceso activo, catalizado por la fosfatasa y, probablemente, también por la hexocinasa. La prueba mide también el equilibrio entre la absorción de glucosa en

el intestino, su captación por los tejidos y su excreción por la orina, y por lo consiguiente, son numerosos los factores que influyen en el resultado de la misma.

En condiciones ideales, el paciente debería ingerir, en los tres días que preceden a la prueba una dieta de unos 300 g. de carbohidratos y un contenido calórico total dentro de los límites de la normalidad. Una absorción escasa de carbohidratos durante los días previos a la prueba puede dar por sí misma una curva de tipo diabético "diabetes por inanición" en un sujeto no diabético y, en algunos casos, una curva no diabética en un sujeto con una diabetes muy discreta.

Después de una noche en ayunas (por lo menos 10 horas), el sujeto ingiere 1.75 g de glucosa por kg de peso "ideal", en forma de una solución al 25% aromatizada con extracto de limón: a muchos sujetos cuyo peso es casi "ideal" se le dan 100 g de glucosa. Es necesario realizar más trabajos para precisar los efectos de las diversas cantidades de carbohidratos en esta prueba.

Algunos individuos sienten náuseas y otros síntomas después de ingerir una solución de glucosa. Junto con este malestar digestivo puede existir un trastorno manifiesto de la absorción de glucosa. En tales casos puede administrarse una solución de glucosa más agradable al paladar, como por ejemplo, jarabe de maíz en agua carbonatada (kent), con unas gotas de cola o de licor de cerezas, que se prepara comercialmente con el nombre de Glucola; 212 cm<sup>3</sup> contienen el equivalente de -- 75 g de glucosa. Otro de estos preparados consiste en glucosa mezclada con gelatina de sabor a cerezas (searcy) y se prepara con el nombre comercial de Gel-a-dex 225 cm<sup>3</sup> de la mezcla gelatinosa contiene unos - 100 g de glucosa.



Se ha indicado que tiene algunas ventajas realizar una prueba de tolerancia a la glucosa, similar a la que suele efectuarse por la mañana, cuatro horas después de que el paciente haya tomado el desayuno -- apropiado y haya permanecido en actividad (Roberts). Además, de presentar algunas ventajas para el paciente y para el médico, se dice que esta prueba revela en algunos casos una diabetes precoz o una hipoglucemia reactiva, mientras que las pruebas similares realizadas durante la mañana son inoperantes.

Es necesario realizar más trabajos en relación con las pruebas de tolerancia a la glucosa practicadas por la tarde. Se obtienen muestras de sangre venosa al cabo de 0, 6, 5, 1, 1.5 2 y 3 horas de la ingestión de la glucosa. Cuando existe una historia que sugiere hipoglucemia reactiva, la prueba se prolonga durante 4, 5 y 6 horas. Se obtienen muestras de orina junto con cada muestra de sangre.

Hay que evitar los errores en cualquier sentido, tanto en el de diagnosticar una diabetes cuando no existe, como en el de no establecer el diagnóstico cuando existe. El grupo de resultados indeterminados deben de ser tratados cuidadosamente después de muchos puntos de vista, en particular el psicológico. Aunque la diabetes tiende a ser progresiva, no siempre ocurre así. Se observan variaciones espontáneas en la tolerancia a los carbohidratos. Las fluctuaciones repetidas entre los resultados normales de la tolerancia a la glucosa forman parte del curso natural de la enfermedad, y sólo la observación a largo plazo y el empleo de varios métodos de valoración permiten clasificar eficazmente los cuadros clínicos.

Entre las indicaciones para practicar una prueba de tolerancia a la glucosa figuran las siguientes: a) Glucosuria sin una muestra mani-

fiesta diagnóstica en ayunas. b) Presencia de neuropatía, retinopatia, nefropatía, enfermedad vascular periférica o enfermedad coronaria inexplicadas en individuos jóvenes. c) Antecedentes familiares de diabetes. d) Embarazos asociados a abortos inexplicados, partes prematuras, fetos muertos, fallecimientos neonatales, niños grandes o glucosuria. e) Peso excesivo del individuo al nacer. f) Glucosuria transitoria asociadas a situaciones de stress, como neumonía o intervenciones quirúrgicas. g) Glucosuria renal o alimentaria. Si la prueba de tolerancia a la glucosa es normal, debe practicarse una prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona o una prueba de tolbutamida. Si no se llega al diagnóstico de la diabetes, deberá practicarse una o ambas de estas pruebas, a intervalos regulares, porque muchos sujetos pertenecientes a esta categoría acaban por desarrollar una diabetes bien definida, y cuanto antes se diagnostique, mejor.

#### Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa

La prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa no ha resultado, en general, tan satisfactoria para el diagnóstico de la diabetes como la prueba oral; pero está indicada en algunos pacientes con trastornos digestivos importantes, como cuando existe una absorción demasiado rápida o lenta de la glucosa. La prueba se ha realizado de muy diversas formas. Una de las técnicas consiste en inyectar 50 cm<sup>3</sup> de una solución de glucosa al 50% en la vena antecubital durante 4 minutos. Dos minutos después de iniciada la operación se pone en marcha un cronómetro, y se obtiene sangre capilar del lóbulo de la oreja cada 10 minutos durante el intervalo existente entre los 15 segundos previos y los 15 segundos posteriores al momento de alcanzarse los 10 minutos. Los resultados se expresan mediante el llamado valor k, que --

representa la disminución de la glucosa en sangre un tanto por ciento en minutos. La curva forma una línea recta en el papel semilogarítmico, lo cual significa que la disminución tiene carácter exponencial. Si se selecciona en el eje de las abscisas de la gráfica semilogarítmica el intervalo necesario para que la glucosa en sangre disminuya - hasta la mitad de cierto valor ("tiempo"), el valor K puede calcularse fácilmente mediante la fórmula siguiente:

$$K = \frac{0.693}{t^{1/2}} \times 100 \text{ (\% por minuto)}$$

El promedio en los pacientes no diabéticos es de 1.72 este valor disminuye con la edad aproximadamente a 1, 3. La zona limitrope se halla entre 0.9 y 1.1. Los diabéticos presentan valores K por debajo de este nivel. La curva K es influida, al parecer, de modo considerable, por el efecto de la insulina sobre la salida hepática de la glucosa y la utilización periférica de la misma.

#### Prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona

Administrando cortisona antes de una prueba de tolerancia a la glucosa es posible descubrir la diabetes en una fase más precoz que cuando se realiza sólo la prueba de la glucosa.

La cortisona aumenta la demanda de insulina y, por consiguiente, permite descubrir una insuficiencia en las respuestas de insulina. -- Los sujetos reciben por vía oral 50 mg (62.5 si el peso excede de los 72.5 kg) de acetato de cortisona, 8 horas y media antes de la administración de la glucosa, dosis que se repite 6 horas y media más tarde. Ocho horas y media después de la primera dosis de cortisona se efectúa una prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona.

Con la prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona se considera como límite superior de la normalidad de la glucemia de 140 mg/100 cm<sup>3</sup> a las 2 horas.

En estudios ulteriores de sujetos de edades comprendidas entre los 40 años y 49 con prueba positiva de tolerancia a la glucosa-cortisona, se estableció posteriormente el diagnóstico de diabetes en el 26% de los casos y el de 6% en el caso de diabetes "probable".

Se ha podido comprobar que existe un aumento de la incidencia de respuestas positivas a medida que va aumentando la edad: así por ejemplo, en los sujetos no diabéticos de familiares diabéticos se encontraban respuestas positivas en un 8% aproximadamente en la segunda década, un 23% en la tercera, un 34% en la cuarta, un 39% en la quinta y un 46% en la sexta.

Resulta difícil saber cuantos sujetos de este grupo, en particular los de edad avanzada, deberían ser considerados como diabéticos. La prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona es más sensible que la de tolerancia a la glucosa. Cuando la prueba se realiza periódicamente en un grupo de individuos a lo largo de varios años algunos sujetos dan a veces respuestas positivas a unas pruebas y negativas a otras.

Algunos creen que antes de los 40 años, y posiblemente antes de los 50 años, la transformación de una prueba negativa en positiva que persiste repetidamente puede interpretarse como un índice de progresión desde la prediabetes a la diabetes clínica (estadio II). Esta prueba es de singular utilidad en los sujetos que dan resultados limítrofes a las pruebas de tolerancia a la glucosa-cortisona intensamente positiva en 20 de 22 pacientes diagnosticados de diabetes probable según la prueba de tolerancia a la glucosa.

La prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona puede resultar -- falsamente influida por el embarazo, y ha sido negativa en algunos pacientes diabéticos. La mayor utilidad de la prueba reside en su capacidad de descubrir estadios muy precoces de diabetes. Sin embargo, - se debe hacer ciertas reservas acerca de su interpretación demasiado estricta de esta prueba. Se ha considerado más correcto no emplearla durante el embarazo, y sin duda es menos segura después de la cuarta década.

La disminución de la tolerancia a la glucosa indicada por una --- prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona es siempre más precoz que la disminución de la tolerancia indicada por la prueba de tolerancia a la glucosa. Navarrete ha practicado una prueba de tolerancia a la - glucosa-triaminolona, utilizando especialmente un grupo de individuos que habían presentado algunos de los "estigmas de la diabetes" durante el embarazo, así como una serie de pacientes cuyos padres y madres --- eran diabéticos. Todos los pacientes habían presentado una prueba previa de tolerancia a la glucosa con resultado normal. Once horas y una hora antes de la sobrecarga con glucosa se administró 8 mg de triamcinolona a los individuos que pesaban menos de 66 kg (a los que tenían - un peso superior a éste, se le dieron dosis de 12 mg) se observaron -- curvas anormales en un 1.8% de los individuos del grupo testigo y, además un 1.8% adicional de casos "sospechosos", mientras que en la serie de pacientes con prediabetes clínica se observó un 80% de curvas anormales y un 11.8% de "sospechosas". Esta prueba se halla mejor correlacionada con los hallazgos clínicos que las pruebas de tolerancia a la glucosa, a la tolbutamida o a la glucosa-cortisona. Además se ha llegado a la conclusión de que con la prueba de la "triamcinolona" no se presentan algunos de los inconvenientes de las pruebas de tolerancia

a la glucosa-cortisona.

Los glucocorticoides, tanto en los sujetos diabéticos, como en -- los normales aumentan la concentración plasmática de glucosa mediante un aumento de la glucogénesis hepática y dificultando la utilización -- de glucosa por los tejidos periféricos. Con la administración de dexa metasona y, unas horas más tarde, de glucosa, se producen aumentos mucho mayores de glucosa en sangre y de la insulina en plasma, tanto en los sujetos normales como en los diabéticos, que cuando sólo se adm-- nistra glucosa. Después de la administración de dexametasona es tam-- bién mucho mayor el aumento de insulina en el plasma que el obtenido -- con la administración de tolbutamida.

Prueba de la respuesta a la tolbutamida sódica.

Esta prueba se ha utilizado con tres finalidades: a) como prueba de la diabetes. b) como prueba selectiva para pronosticar el tipo de -- respuesta que puede obtenerse en los diabéticos con el tratamiento con "sulfonilurea". c) como prueba diagnóstica del insulinoma. Parece ser que esta prueba se utiliza cada vez menos para predecir la eficacia -- del tratamiento con "sulfonilurea", ya que los ensayos terapéuticos -- son los más dignos de confianza. La tolbutamida incrementa la libera-- ción de insulina por el páncreas, pero los diabéticos, en particular -- los de tipo juvenil, responden con menos rapidez e intensidad que los sujetos normales y en algunos casos, no responden en absoluto. Se ha observado que 20 minutos después de administrar 1 mg de tolbutamida sódica por vía intravenosa, el nivel de glucosa de los diabéticos había descendido, por término medio, a sólo un 90% del valor inicial, mien-- tras que en los sujetos no diabéticos había descendido a un 60% del va-- lor inicial. Aunque la prueba de tolerancia a tolbutamida y a la tole

rancia oral a la glucosa son útiles para el diagnóstico de la diabetes, sus resultados no siempre concuerdan.

En un tercio de los pacientes con glucemia normal en ayunas y tolerancia normal a la glucosa, sin ninguna razón apreciable para presentar un trastorno metabólico de los carbohidratos, tenían una prueba normal de tolerancia a la tolbutamida. En diversas circunstancias, que alteran a menudo el metabolismo de los carbohidratos (obesidad, hepatopatía, tratamiento con esteroides y tirotoxicosis), la tolbutamida era normal en más de la mitad de los pacientes, pese a la glucosa con su tolerancia anormal, debido a la presencia ocasional de reacciones secundarias, como síncope y tromboflebitis local, después de la administración intravenosa de tolbutamida sódica.

Boshell ha puesto a punto una prueba oral de la tolbutamida. Consiste en administrar por vía oral 2 g de tolbutamida junto con 4 g de bicarbonato sódico (más recientemente, se ha comprobado que bastan 2 g de bicarbonato sódico). Se obtienen muestras de sangre para determinar la glucemia en ayunas y 30 minutos después de administrar la tolbutamida. Los niveles de glucosa de la segunda muestra eran inferiores al 78% de los valores en ayunas el 9.5% de los pacientes diabéticos. Por otra parte esta prueba ocupa un lugar definido como método breve de diagnóstico. En la mayoría de los casos, las variaciones del índice de absorción de la tolbutamida no parece afectar los resultados. Por otro lado, las variaciones del peso de los sujetos no parecen obligar a apartarse de una dosis fija de tolbutamida. La prueba es particularmente valiosa en aquellos casos en que la glucemia 2 horas después de la ingestión se halla dentro de los límites de la zona incierta. Trabajando con pacientes de este tipo se encontró un resultado anormal a la prueba oral de la tolbutamida sódica aproximadamente en

Prueba de los sujetos.

El resultado tiene una correlación significativa con la existencia de antecedentes familiares de diabetes, con una historia obstétrica sospechosa de diabetes o con una glucemia alta a las 3 horas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se considera que esta prueba tiene ventajas adicionales en estos casos limítrofes cuando se han de considerar otros factores, como la obesidad, enfermedad hepática, hipertiroidismo-remia, infarto del miocardio, pancreatitis crónica y otras enfermedades.

Prueba mixta de los glucocorticoides y la tolbutamida.- Esta prueba es similar a la de la tolerancia a la glucosa-cortisona, por cuanto el esteroide se emplea para influir en la acción y secreción de insulina en forma antes mencionada. En esta prueba se utiliza como agente insulinógeno la tolbutamida en vez de la glucosa. Las dos tienden a incrementar la secreción de la insulina, pero es probable que existan diferencias en cuanto a algunos mecanismos implicados. Además, es muy probable que la tolbutamida ejerza otras influencias en el organismo. En la prueba de Long se administran 3 mg de desametasona 8 horas y media y 2 horas antes del comienzo de la prueba.

Se toman muestras de sangre para las determinaciones de glucosa inmediatamente antes y 30, 45, 60 y 90 minutos después de la infusión intravenosa rápida de 1 g de tolbutamida sódica disuelta en 20 cm<sup>3</sup> de agua. Se consideraba anormal una prueba cuando se observaban dos de los signos siguientes: 1) Una glucemia en ayunas superior a los 113 mg/100 cm<sup>3</sup>; 2) Una disminución del nivel de glucosa inferior del 16%, 30 minutos después de la administración de la tolbutamida; 3) la no aparición a los 90 minutos de un aumento de glucemia en 4 mg/100 cm<sup>3</sup>



por encima del nivel más bajo observado. Con estos criterios se encontró un aumento del número de respuestas anormales en: a) los individuos jóvenes con antecedentes familiares de diabetes; b) los individuos de más de 60 años; c) los pacientes que están afectados de enfermedad vascular periférica o también obesidad manifiesta. Esta prueba es considerada como un método complementario que debe emplearse especialmente en los casos limítropes.

#### Prueba de tolerancia a la insulina.

Se trata de una prueba destinada a poner de manifiesto una hipersensibilidad o una hiposensibilidad a la insulina. Casi siempre se utiliza para investigar la actividad deficiente de los glucocorticoides o de la hipófisis anterior. La prueba se efectúa cuando el sujeto ha recibido, por lo menos durante 3 días, una dieta de elevado contenido de carbohidratos.

Tras el ayuno nocturno se inyecta, por vía intravenosa, 0.1 unidad de insulina por kg de peso ideal, y se toman muestras de sangre para determinar la glucosa en el minuto 0 y al cabo de 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

En condiciones normales, la glucemia debe de disminuir por debajo del 50% del valor inicial, vuelva a la normalidad dentro de los 90 minutos que siguen a la inyección. Los pacientes con enfermedad de Addison, incluso un tercio de la dosis usual de insulina (en los sujetos en que se sospechan tales enfermedades debe de emplearse esta dosis baja), tienden a presentar un nadir (punto más bajo) inferior al normal y una vuelta a la normalidad mucho más lenta, aún después de la inyección de adrenalina o glucagón. Cuando las suprarrenales y la hipófisis funcionan con normalidad pero existe una anomalía hepática, como

por ejemplo una disminución de la glucogénesis hepática (enfermedad de Von Gierke y lesiones hepáticas graves y extensas), puede haber un nadir bajo, y sobre todo un retorno tardío a la normalidad.

También puede ponerse de manifiesto con esta prueba una resistencia a la insulina. Este fenómeno lo presentan muchos pacientes diabéticos, en particular los efectos de la diabetes de comienzo en la edad adulta, así como los que sufren hiperadrenocorticismo o acromegalia.

Prueba de tolerancia a la glucosa-insulina.

Esta prueba puede emplearse también para descubrir la sensibilidad y la resistencia a la insulina. Se realiza de dos formas: a) Administración simultánea de glucosa e insulina; b) Administración de insulina, seguida, al cabo de 30 minutos, de la administración de glucosa (prueba de Engel Scott). La insulina se administra como en la prueba de tolerancia a la insulina y la glucosa, como en la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Los individuales normales presentan esencialmente un trazado en forma de línea recta horizontal igual que los tipos corrientes de diabetes, aunque a un nivel más alto. Los pacientes con enfermedad de Cushing tienden a presentar una curva de tolerancia a la glucosa, de tipo diabético, como si no se les hubiera administrado insulina.

La prueba de Engel-Scott es más adecuada para los pacientes en quienes se sospecha insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria, pues se ofrece menos riesgos de hipoglucemia peligrosa.

En estos pacientes, la glucemia después de administrar glucosa no aumenta con tanta rapidez como en las personas normales, en las cuales la hipoglucemia inducida por la insulina estimula la liberación de

hormonas, con acción antagónica de la insulina, producidas por la hipófisis y las suprarrenales, de modo que está retardada la depuración plasmática de glucosa. Sin embargo, en caso de enfermedad grave de estas glándulas no se produce la respectiva liberación hormonal y, por tanto, la depuración de la glucosa de la sangre es más rápida de lo normal, y la máxima concentración plasmática de glucosa, más baja.

#### Prueba del glucagón.

Se trata de una prueba particularmente adecuada para medir, a nivel clínico, el depósito hepático de glucógeno y la competencia de las enzimas para producir la glucogenólisis y glucogénesis hepática. Se inyecta glucagón (1mg) por vía intravenosa en 3 a 10 minutos y se obtienen muestras de sangre a los 0, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos., la glucemia aumenta en las personas normales desde 30 a 90 mg de 100 - m3 en 30 minutos; vuelve a la normalidad 90 minutos después de la inyección. En los pacientes afectos de cirrosis o enfermedad de Von Gierke, el aumento de la glucemia es inferior al normal, mientras que en los diabéticos existe un aumento más prolongado y, a veces, más elevado de lo normal.

#### Prueba de la adrenalina

Esta prueba puede realizarse de forma similar a la del glucagón, aunque la segunda es más satisfactoria, ya que sólo estimula la glucogenólisis hepática, mientras que la adrenalina estimula la glucogenólisis del músculo e inhibe la utilización de la glucosa por algunos tejidos. El empleo asociado de la adrenalina y el glucagón proporciona una mejor prueba de la glucogénesis hepática que cualquier de estas hormonas por separado.

## Melituria no diabética

El término "melituria" se aplica a la presencia de una cantidad anormal de azúcar en la orina. Se refiere no sólo a la glucosa, sino también a la fructuosa, lactosa, galactosa, maltosa, pentosas, y otros azúcares. El error de establecer un diagnóstico de diabetes a partir de una melituria no se cometerá si se considera la hiperglucemia como un criterio diagnóstico de la diabetes.

La fructuosa puede aparecer, en los individuos que han ingerido grandes cantidades de azúcar, en la orina; la fructosuria se observa en pacientes con enfermedad hepática, en algunos individuos normales, en diabéticos con glucosuria y raras, veces como trastornos metabólico de tipo genético.

La galactosemia congénita es otro trastorno genético caracterizado por un déficit de la encima necesaria para transformar la galactosa en G-I-P, que provoca galactosemia y galactosuria. Los pacientes que tienen este trastorno puede sufrir la lesión hepática, retraso mental y cataratas. El empleo de una dieta sin leche ayuda a evitar todas estas complicaciones. La lactosuria aparece en las mujeres durante la lactancia o inmediatamente antes, se trata de un fenómeno fisiológico. La pentosuria se presenta como un trastorno metabólico de origen genético, así como en sujetos normales que ingieren grandes cantidades de frutas de elevado contenido en pentosa: ciruelas, cerezas, etc. La mannoheptulosuria puede observarse después de ingerir grandes cantidades de aguacates. Incluso cuando existe una glucosuria clara, debe ponerse especial atención en aclarar si es diabética, renal (esencial, debida aún síndrome de Toni-Fanconi o nefrítica) o alimentaria.

## Centonuria

Con pruebas sensibles se puede siempre demostrar alguna cantidad de cetona en la sangre y en la orina de las personas normales. En cetosis existe hipercetonemia e hipercetonuria. Los "cuerpos cetónicos" son principalmente, el ácido hidroxibutírico, el ácido acetoacético y la acetona, en proporciones que varían con las circunstancias. La acetonuria aparece cuando las cetonas se producen con mayor rapidez de lo que el organismo puede utilizarlas, lo cual ocurre la mayoría de las veces en la diabetes y la inanición. La prueba de Rother consiste en añadir 1 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de sulfato amónico a 5 cm<sup>3</sup> de orina, y después tres gotas de una solución al 10% de nitroprusiato sódico recientemente preparada. La mezcla es recubierta con agua amoniacal fuerte. Un anillo de ácido diacético y de cetona. La reacción se valora desde 1+ a 4+, según la anchura del anillo, la intensidad del color y la rapidez con que aparece. La presencia de glucosuria y de acetonuria indica casi siempre la existencia de una diabetes.

## Acetest

Las tabletas de acetest contienen nitroprusiato sódico, ácido aminoacético fosfato disódico y lactosa. Se deposita una gota de orina sobre una tableta colocada sobre un papel blanco sino se produce ningún cambio de color, la prueba es negativa. Si existen cantidades significativas de acetona, la tableta virará de un color púrpureo (1+ a lavanda (2+), violeta ligero (3+) o violeta intenso (4+).

Aunque Werk encontró en los diabéticos una buena correlación entre la hipercetonemia y las reacciones de la orina con las tabletas acetest, un tercio de los pacientes con reacciones negativas de la orina al acetest presentaban una ligera hipercetonemia. Los reactivos ace

test reaccionan con el ácido acetoacético, pero relativamente poco con la acetona y el ácido acetoacético, pero relativamente poco con la acetona y el ácido B-hidroxibutírico.

#### Prueba del Ketostix

Para determinar las acetonas se emplean también tiras de papel impregnadas con los mismos reactivos de las tabletas acetest. Se sumerge la tira de papel en la orina o en el plasma, y al cabo de un minuto se compara el color que aparece con los colores de la tabla. Las lecturas son similares a las de las tabletas acetest.

#### Prueba del Dextrostix

Se ha comercializado un método muy rápido (dextrostix) para determinar aproximadamente la glucosa en sangre. Consiste en una tira de cartulina con un troso de celofán que cubre en un extremo el área reactiva. La reacción coloreada se completa en un minuto. Los valores obtenidos con este método, basado en la glucosaoxidasa, suelen variar en  $\pm$  30% respecto a los obtenidos con los métodos habituales de determinación de la glucemia. La experiencia con estos métodos aumenta su precisión.

#### Sistemas de pruebas urinarias para uso de los pacientes

El paciente debe comprobar minuciosamente la glucosuria y registrar los resultados, sobre todo si la enfermedad no se halla perfectamente controlada. La recogida y el análisis de la orina deben de realizarse inmediatamente antes de cada comida y al acostarse. Cuando es difícil regular la dosis de insulina, a veces es útil recoger muestras de orina adicionales, unos 15 a 30 minutos antes de cada comida y de -

acostarse de modo que la segunda muestra de cada par representa la can tidad de glucosa que ha sido excretada en ese momento y no la cantidad que presente en la orina que se ha acumulado en la vejiga. Cuando el umbral renal es normal, estas observaciones son casi tan valiosas como las determinaciones de la glucemia.

Cuando se hace difícil la regulación de la diabetes preferimos -- que el paciente utilice el método del Clinitest, ya que determina bien las sustancias reductoras. El uso del Test-tape o del Clinistix es -- también satisfactorio. Los pacientes cuyo control es deficiente deberán analizar cada día la presencia de cetonas. Para este fin son sa-- tisfactorias las técnicas del Acetest o del Ketostix, y esta última es la más aconsejable.

C A P I T U L O VTRATAMIENTO DE LA DIABETES

Aunque son múltiples las causas de diabetes, un trastorno importante y esencialmente común a todos los tipos es la insuficiencia absoluta o relativa de la acción de la insulina.

Esto es causa de insuficiente utilización de la glucosa lo cual, a su vez, produce una deficiencia de las fuentes de energía bioquímica y muchas otras anomalías bioquímicas, incluida la disminución de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga y de proteínas. La acumulación de diversos productos del metabolismo de lípidos y proteínas -- contribuye mucho a las manifestaciones crónicas (complicaciones de la diabetes).

El exceso o falta de insulina llevan a la acumulación en el plasma de factores antagonistas de la acción insulínica. Las reacciones hipoglucémicas graves lesionan permanentemente el sistema nervioso central. La falta de insulina, aún cuando dure sólo unas cuantas horas al día, originan alteraciones bioquímicas que conducen, finalmente, a las complicaciones de la diabetes. El objetivo es favorecer la utilización apropiada de glucosa durante las 24 horas del día.

El diabético que carece de mecanismos homeostáticos normales respecto a la insulina, debe permanecer en estado metabólico tan constante como sea posible. Las necesidades energéticas, y por consiguiente, las de insulina y alimentos, cambian con las variaciones del ejercicio físico, el metabolismo, las reacciones emocionales y bajo el efecto de muchos tipos de stress.



Las restricciones dietéticas pueden disminuir la glucemia, pero es posible que disminuyan también la utilización de la glucosa en vez de aumentarla. Sin embargo, es indudable que la heperglucemia intensa ejerce efectos indeseables; en la hiperosmolaridad se produce dificultad de la función celular óptima, y hoy razones para suponer que puede ocasionar una excesiva formación de polisacáridos en la superficie de la célula.

Cuando es insuficiente la utilización de glucosa, se produce un aumento de la lipólisis y de la neoglucogénesis hepática. El mantenimiento de la utilización de glucosa en las 24 horas en el nivel más -- próximo posible al óptimo es el objetivo más importante y, que para -- ello, es preferible cierta hiperglucemia y glucosuria, a una utitiza-- ción deficiente de glucosa. Esta actitud no significa que se descuide el control del paciente sino más bien todo lo contrario.

Dieta, ejercicio y cuidados generales.

El tratamiento por medio de insulina está lejos de ser ideal. El diabético está expuesto a muchas complicaciones relacionadas directamente con su enfermedad, y también presenta disposición a sufrir otras enfermedades. Cuanto mejor sea su estado de salud y más constante su estado metabólico, mejor será el pronóstico personal del diabético.

Dieta

La ingestión calórica total debe proporcionar la cantidad apropiada de energía, alcanzar y mantener el peso óptimo para el paciente y facilitar en general el mejor estado posible de salud. En los niños debe facilitar también el crecimiento. Un hombre que realice un ejercicio moderado necesita generalmente, de 35 a 40 calorías/kg, mientras

que el que efectúa un ejercicio ligero necesita 30 calorías, y la mujer adulta de tipo medio, unas 25 calorías. En el caso de la obesidad debe instituirse un régimen de adelgazamiento. Los niños necesitan -- las siguientes calorías/kg. de 0 a 4 años, 50; de 4 a 10 años, 40; de 0 a 15 años, 35.

Por lo general, una quinta parte de las calorías proporcionadas -- por la comida se ingieren con el desayuno; dos quintas partes, con la comida, y las otras dos quintas partes, con la cena. Sin embargo, conviene que los pacientes coman algo a media mañana, a media tarde y antes de acostarse, especialmente los que sigan tratamiento insulínico. Estas comidas intermedias pueden consistir en fruta, leche, queso, crackers, etc. Sin embargo, conviene estabilizar el tipo y cantidad de -- calorías, y por supuesto, éstas deben incluirse en el total de calo--- rías prescrito por día.

Naturalmente, la cantidad de carbohidratos cambia mucho según las necesidades calóricas, el apetito, ciertos tipos de lipopatía y otros factores. Suele ser aconsejable que los carbohidratos no constituyan menos del 30% de las calorías totales, aún cuando haya una hiperlipemia inducida por los carbohidratos.

En cuanto a las proteínas, se prescriben aproximadamente 1 g/kg -- de peso ideal para los adultos sedentarios, 1.5 para los varones que -- trabajan y 2 g o más para los niños en crecimiento. Una vez escogida la cantidad de carbohidratos y proteínas según estas normas, se pres-- criben las cantidades de grasas necesarias para completar las necesida -- des calóricas totales. Los criterios son variables en cuanto a la can -- tidad de ácidos grasos polinsaturados que debe incluirse en la dieta.

Todas las dietas deben contener cantidades suficientes de vitaminas y minerales, lo cual supone la inclusión de frutas, verduras o leche. En algunos casos es aconsejable tomar una vez por semana una cápsula de algún preparado polivitamínico. Esto debe tenerse en cuenta especialmente cuando se sigue una dieta de adelgazamiento. En tales casos la dieta debe consistir, predominantemente, en carne magra, verduras, frutas y leche descremada.

La dieta prescrita para los primeros días de tratamiento ha de -- contener una cantidad de calorías algo inferior a la necesaria. Por supuesto que la dieta debe adaptarse a las necesidades y preferencias de cada paciente.

Conviene dar instrucciones detalladas al paciente y algunos miembros de la familia. El paciente debe de pesar los elementos de la dieta durante varias semanas y familiarizarse con el contenido de grasas, carbohidratos y proteínas de los alimentos más corrientes. Luego puede prescindir del pesaje de los alimentos, pero tiene que seguir ha---ciendo sus propios cálculos.

Los alimentos se agrupan en seis columnas diferentes llamadas --- "listas de equivalente". Cada alimento, en la cantidad citada en la lista, contiene, aproximadamente la misma cantidad de grasas, carbohidratos y proteínas que cualquier otro de la misma lista. El médico en seña al paciente el número de alimentos entre los que puede escoger de las distintas listas para las tres comidas principales y para las in---termedias.

Se presentan seis planes diferentes, cada uno en una página. Este sistema de equivalentes ha resultado muy útil, aunque el paciente - y el médico deben, especialmente en los casos difíciles, escoger minu-

ciosamente la cantidad y distribución apropiada de las calorías.

Siempre que haya obesidad deben limitarse las calorías totales en grado suficiente para alcanzar el peso normal. Es aconsejable establecer un programa dietético para el tratamiento de la diabetes que incluya regularmente tres comidas por día, con la restricción apropiada de la ingesta calórica. La inanición ha sido causa, en los diabéticos -- obesos, de algunas complicaciones graves. Para la mayoría de estos pacientes se prefiere el empleo de fenformina y sulfonilurea, o una sola de estas sustancias para ayudar a controlar la diabetes junto con el correspondiente tratamiento dietético.

En la actualidad hay muchos productos alimenticios especiales para diabéticos: bebidas carbónicas sin calorías, caramelos, helados y otros alimentos con edulcorantes artificiales.

Algunos de ellos, aún cuando no contengan azúcar, tienen un valor calórico notable, que se ha de incluir necesariamente en la cantidad de calorías que pueden ser consumidas durante el día.

El alcohol plantea ciertos riesgos puesto que con él se ingieren, por lo general, más calorías de las propiamente alcohólicas. La cerveza y el vino contienen carbohidratos, y es una costumbre social muy -- arraigada tomar algo de comer junto con la bebida.

Además, la influencia ejercida por el alcohol hace que muchos individuos se descuiden en este sentido. Es posible que las intoxicaciones alcohólicas se confundan con reacciones insulínicas y viceversa.

### Ejercicio

El ejercicio incrementa la utilización de glucosa y simula así la

acción de la insulina. Un diabético que tome la dosis habitual de insulina y siga el régimen dietético normal puede sufrir una reacción hipoglucémica intensa al realizar un ejercicio vigoroso prolongado.

Cuando se prevee un aumento del ejercicio, debe aumentarse proporcionalmente la ingesta de alimentos, el ejercicio regular es beneficioso para el diabético; pero si tal ejercicio consiste en alguno o que otro esfuerzo ocasional, es posible que constituya un problema importante para el tratamiento de la diabetes. Especialmente en los casos de diabetes grave es aconsejable que el paciente lleve una vida lo más regular posible.

#### Tratamiento insulínico.

En casi todos los diabéticos hay insuficiencia, relativa o absoluta, de la acción de la insulina, especialmente en ciertos tejidos, insuficiencia que se corrige administrando insulina.

Hay muchos tipos de preparados de insulina que difieren principalmente por la duración de su acción. Todos ellos se administran por vía subcutánea, pero la insulina cinc cristalina, o insulina corriente, se inyecta intravenosamente cuando se desea estudiar la sensibilidad a la insulina o los problemas relacionados con la absorción subcutánea de la misma. La mayoría de los preparados de insulina son suspensiones amorfas o cristalinas en amortiguador de fosfato o acetato. El acetato mantiene el PH mejor que el fosfato cuando la insulina se inyecta subcutáneamente. Aunque la insulina lenta se inyecta en forma de suspensión, sus cristales amorfos (semilentos) se disuelven rápidamente después de la inyección. Por lo contrario la insulina globina se inyecta en forma de solución, pero se precipita al neutralizarse en

los tejidos subcutáneos.

Las insulinas lentas se hallan en un amortiguador de acetato sódico, que contribuye a mantener la forma cristalina; los cristales de la preparación ultralenta son mayores, y por lo tanto, se absorben lentamente dando a esta preparación su carácter de acción prolongada (insulina de depósito). Ejerce sus acciones máximas hacia las 16-18 horas después de la inyección, pero su efecto se prolonga todavía en parte - hasta las 30 y 36 horas. En otro extremo se encuentra la insulina semilenta, compuesta por pequeños cristales amorfos. Este preparado actúa rápidamente y ejerce su máximo efecto a las 4-6 horas, aunque sigue actuando en parte durante 12 a 16 horas. La insulina lenta, compuesta por una mezcla de semilenta (30%) y ultralenta (70%), ejerce -- una acción intermedia; en cuanto a su duración, alcanza su máximo efecto hacia las 8 a 12 horas, aunque persiste cierta actividad durante 18 a 24 horas. La insulina globina y la insulina NPH son también intermedias en cuanto a la duración de su acción.

Su absorción en las zonas subcutáneas de inyección está retardada a causa de la conjugación con una molécula proteica grande (globina o protamina). La NPH (neutral protamina - Hagerdon) se prepara de forma que contenga precisamente la cantidad exacta de protamina suficiente - (0.3 a 0.6 mg por 100 U.), para ligar toda la insulina presente. Por tanto, puede inyectarse con la misma jeringa esta insulina de acción - intermedia y un preparado de acción rápida (insulina cinc cristalina, por ejemplo) para obtener un efecto doble. La insulina protamina cinc (IPZ) contiene más cinc y más protamina (1 a 1.5 mg por 100 U.) que la NPH. La preparación es insoluble, y se expende en forma de suspensión fina, que debe agitarse antes de usarla. Cuando se añade a esta mez--

cla algún tipo de insulina no unida a proteína, la insulina se une a la protamina sobrante y, en consecuencia su acción se prolonga, ya que las enzimas proteolíticas tienen que romper la protamina antes que la insulina pueda ser liberada para su absorción al torrente circulatorio. La protamina libre forma un compuesto insoluble con la protrombina y puede ser causa de obstrucción de los vasos linfáticos alrededor del punto de inyección. Esto puede hacer variar el índice de insulina y explicar en parte el cambio de su tipo de acción.

La insulina globina contiene una globina de los eritrocitos de carnero unida a la insulina (3.6 a 4 mg/100 U.). Su actividad máxima es algo más precoz que la de la NPH y la insulina lenta, y la duración de su acción es ligeramente menor.

La insulina corriente es una solución clara y ligeramente amarilla de insulina amorfa. Sus propiedades son como las de la insulina cristalinas. Estos dos preparados contienen unas 22 U. de actividad por miligramos. La insulina cinc cristalina ejerce su efecto máximo de 4 a 6 horas después de su inyección, pero actúa durante 6 a 8 horas. Se observa cierto descenso de la glucemia 30 minutos después de la inyección subcutánea; si la inyección es intravenosa, el efecto máximo se consigue en 30 minutos.

La acción de la insulina globina y de la IPZ no se acelera mucho hasta que se añade a estas soluciones una cantidad igual de insulina cinc cristalina.

**Instrucciones para el paciente acerca del tratamiento.**

Es preciso que el paciente reciba instrucciones detalladas sobre el tratamiento a que se va a someter y comprenda claramente la situa-

ción, puesto que hay problemas que se le plantean directamente.

La American Diabetes Association ha presentado una jeringa muy -- útil, con la que deben adquirirse varias agujas (tamaño, 24 ó 26, de 1.25 cm de longitud). Las agujas y la jeringa han de hervirse durante 5 minutos por lo menos una vez a la semana, y se guardan en alcohol de 7.5. Antes de aspirar la insulina en la jeringa debe expulsarse el -- alcohol contenido en la misma. Se prepara insulinas de diferentes con-- centraciones (desde 10 hasta 500 U/cm<sup>3</sup>), entre las cuales hay que ele-- gir la que en 1 cm<sup>3</sup> contenga la cantidad más próxima a la dosis del pa-- ciente.

Por ejemplo, si la dosis de insulina es de 36 U. conviene escoger una dilución U-40 (40 U/cm<sup>3</sup>). Aunque las ampollas de insulina contie-- nen 0.5% de fenol como conservador, deben guardarse en refrigeración - para evitar la degradación de la hormona. El paciente debe conocer -- los diversos puntos en que puede ponerse la inyección y distribuirlos de tal modo que en un período de tres semanas no repita la inyección - en el mismo punto. Para ello utilizará los brazos, las piernas y la - pared abdominal.

Es aconsejable que el médico provoque al paciente una ligera reac-- ción a la insulina, a fin de que el paciente conozca sus manifestacio-- nes y experimente el alivio de las mismas con zumo de naranja.

Cada paciente debe llevar consigo en todo momento una tarjeta con su nombre y dirección, el nombre del médico, la dirección y el número de teléfono del mismo, la cantidad de insulina que toma y la adverten-- cia "soy diabético"; si alguien me encuentra abnubilado o inconciente, debe administrarme una bebida azucarada, zumo de naranja o azúcar si es



posible, y avisar inmediatamente a un médico".

Todos los pacientes deben llevar consigo un terrón de azúcar o un caramelo para tomarlo en cuanto noten los primeros signos de hipoglucemia.

#### Complicaciones del tratamiento insulínico.

Las complicaciones más graves son la hipoglucemia, la resistencia inmunológica y las alergias. Entre las demás complicaciones figuran la lipodistrofia, las infecciones cutáneas y la presbiopía transitoria.

**Hipoglucemia.** La insulina puede provocar hipoglucemia fatal o lesión permanente del sistema nervioso. Es, pues, necesario hacer todo lo posible para evitarlas. Hay que prestar atención a las cantidades y tipos de alimento, así como las horas en que son ingeridos. Es recomendable que existan comidas intermedias desde la mañana, tarde y noche en todos los pacientes que toman insulina de acción prolonga. Algunas reacciones pueden evitarse administrando fenformina o una sulfonilurea en vez de insulina o, además de ésta.

#### Resistencia a la insulina.

El término resistencia a la insulina se ha aplicado sólo en general a pacientes que requieren más de 200 U/día durante un período de varios días por lo menos. De acuerdo con esta definición, la resistencia a la insulina no es tan corriente. Sin embargo, parece ser que es muy corriente cierta resistencia a la insulina, puesto que: a) Varios trabajos han demostrado que individuos sometidos a pancreatectomía total necesitan habitualmente menos de 60 U/día. b) Un número aprecia-

ble de pacientes reciben de 80 a 150 U/día. c) Puede demostrarse la presencia de anticuerpos para la insulina en el suero de casi todos -- los pacientes a quienes se les han administrado inyecciones de insulina durante unas semanas.

En algunos casos, se fijan menos de 10 a 20 U. de insulina por litro de plasma, pero en ocasiones se fijan más de 1,000 U. en un paciente cuyo suero tenga una capacidad de fijación de insulina de 200 U/I, podrían destruirse posiblemente hasta 350 U. de insulina/día por se---cuestración del complejo antígeno anticuerpo.

Los complejos antígeno-anticuerpo solubles tienen una vida de 2 a 3/día. En la mayoría de los diabéticos sensibles a la insulina ILA -- (actividad de tipo insulínico) extraíble con ácido-etanol (cantidad -- que estimula la oxidación de la glucosa en el tejido adiposo) tiende -- a ser superior a la ILA del suero no sometido al proceso de extracción.

Al rededor del 50% de U. los pacientes que presentan resistencia a la insulina lo hacen en los primeros años siguientes al diagnóstico de la diabetes, y una gran proporción durante el primer año de tratamiento insulínico. Las manifestaciones del aumento de la resistencia suelen aparecer durante un período de varias semanas. No hay mucha -- relación entre la dosis previa de insulina y la intensidad de la resistencia. Entre los pacientes que desarrollan una resistencia clásica a la insulina, el 30% mostraba claro aumento de las manifestaciones -- alérgicas, incluyendo reacciones tales como las reacciones locales en los puntos de inyección, la urticaria, las reacciones anafilácticas, -- la eosinofilia, etc. La duración de la resistencia manifiesta suele -- ser de menos de 6 meses en casi la mitad de los pacientes y de menos -- de un año en las tres cuartas partes de los mismos.

Una gran proporción de los pacientes tratados con insulina reciben, aproximadamente, una mezcla de insulina de ternera y de cerdo --- (70:30). La insulina de ternera es más antigénica que la de cerdo, ya que ésta sólo se diferencia de la insulina humana, en cuanto al orden de los aminoácidos. Se ha comprobado que la capacidad de fijación de insulina de los sueros de pacientes resistentes, que responden a la insulina humana, a la de cerdo o la desalaminada mejor que a la de ternera, era igual o mejor para la insulina a la que el paciente respondía bien, que para la insulina bovina.

La mezcla de insulinas de ternera y de cerdo aumenta las posibilidades de que aparezca una resistencia importante, ya que entonces existen los dos antígenos y se produce una reacción cruzada entre los anticuerpos. Si la insulina de pescado, se pudiera suministrar en cantidades suficientes, tendría más ventajas que la de cerdo y la de ternera. La insulina sulfatada, se obtiene por reacción de la insulina de ternera o de cerdo con ácido sulfúrico parece ser relativamente no neutralizable por los antisueros contra la insulina de ternera cuando se comprueba con el método de diafragma. Además, se ha demostrado que es menos antigénica y que resulta eficaz para regular la diabetes insulino-resistente a dosis de menos del 20% de las necesarias con preparaciones de insulina corriente. Generalmente, cuando se necesitan más de 200 U. de insulina por día debe recurrirse a los glucosteroides. --- Aunque éstos se oponen de muchas maneras a la acción de la insulina, su efecto es mucho más destacado en cuanto a vencimiento de la resistencia en cuanto a sus acciones antagénicas de la misma. En algunos casos la dosis necesaria de insulina se reduce espectacularmente a los tres o dos días de tratamiento con glucosteroides, y sigue descendiendo en dos o tres semanas más. Estos esteroides disminuyen la forma---

ción de anticuerpos insulínicos y reducen la concentración de anticuerpos circulantes, especialmente en lo que se refiere a las concentraciones elevadas producidas por reacciones anamnésticas.

Para el tratamiento con glucocorticoides debe tenerse en cuenta para las siguientes enfermedades a) Los que requieren dosis elevada de insulina durante un período prolongado b) Los que siguen un curso muy inestable, con fluctuaciones entre la cetoacidosis y la hipoglucemia c) -- Los que tienen antecedentes de alergia a la insulina, especialmente si se considera administrarla por vía intravenosa. En los casos de gran resistencia se aconseja administrar 40 a 80 mg de prinnisona, o su --- equivalente a dosis fraccionadas una vez obtenida una buena respuesta debe de reducirse la dosis.

#### Antagonismos hormonales

Son muchas las hormonas que contrarrestan de varias formas la --- acción de la insulina. Entre ellas se encuentra especialmente la hormona del crecimiento ACTH, los glucocorticoides, la aldosterona, las hormonas tiro-ideas, el glucagón y las catecolaminas. Las enfermedades - que implican la presencia de estas hormonas en exceso, como, por ejemplo, la acromegalia, la enfermedad de Cushing, la tirotoxicosis y el - feocromocitoma., tienden a agravar el proceso diabético. Determina-- das alteraciones fisiológicas pueden aumentar también el aporte de estas hormonas y dificultar así las acciones de la insulina. Así ocurre en varias reacciones de stress (infecciones, cáncer y otras muchas), - reacciones emocionales y tratamientos medicamentosos.

La administración de hormona del crecimiento y ACTH puede producir alguna de las alteraciones asociadas a la prediabetes. La inyección - de cantidades excesivas de insulina puede ocasionar un intenso antago-

nismo a la acción de ésta. La hipoglucemia insulínica estimula una excesiva producción de hormona del crecimiento, ACTH, glucosteroides, catecolaminas y glucagón, sustancias que ejercen una acción contra insulínica. Las inyecciones repetidas y excesivas de insulina pueden provocar una resistencia imposible de vencer hasta pasados unos días.

#### Reacciones alérgicas

Si bien es posible que coexistan resistencia a la insulina y reacciones alérgicas, unas y otras tienden a presentarse independientemente. Las reacciones alérgicas localés son corrientes durante las dos - primeras semanas de tratamiento con insulina, y luego desaparecen. Algunas de estas reacciones se deben, posiblemente, a la insulina; ----- otras, a las protefínas (incluidas la protamina y la globina), y otros aún al conservador o a otras sustancias del diluyente.

A veces se presentan reacciones generalizadas, que consisten en - urticaria, edema angioneurótico o choque anafiláctico. La mayor posibilidad de que se den estas reacciones es el reanudar el tratamiento - insulínico tras un intervalo de semanas o meses sin insulina.

El suero de estos pacientes contiene a veces anticuerpos de transferencia pasiva, que sensibilizan la piel normal a la insulina. Los anticuerpos son destruídos por el calor. Es preciso desensibilizar a estos pacientes, rápidamente en caso de cetoacidosis. Para ello se da - una primera inyección con 0.001 U. y luego se dobla la dosis cada 15 - minutos; también se administra hidrocortisona y adrenalina.

#### Lipodistrofia

La inyección subcutánea de insulina puede ocasionar intensa atro-

fia o hipertrofia localizada del tejido graso. La atrofia de la grasa subcutánea se produce en el punto de inyección de insulina y en puntos distintos del área de inyección. Puede ser simétrica y seguir el trayecto de la inervación cutánea, es producida por todos los tipos de insulina y parece ser más frecuente en las mujeres y los niños.

Es causa de que se formen profundos hoyos en los contornos suaves de las extremidades. Su intensidad puede reducirse cambiando frecuentemente el sitio de la inyección y procurando que la insulina inyectada esté a la temperatura ambiental y no a la de refrigerador. Se ha dicho que la inyección en el lugar atrófico después de un año estimula la regeneración.

La frecuente inyección en la misma zona produce tumores fibrosos grasos. Son más frecuentes en los niños, ya que la disminución de la sensibilidad dolorosa en el área afectada favorece la repetición de -- las inyecciones en la misma. Cuando se inyecta insulina en estas zonas, las respuestas son irregulares. Los pacientes que han recibido -- muchas inyecciones de insulina muestran con frecuencia induración modu-- lar en algunas áreas, que sugiere una posible insuficiencia de la circ-- culación. Sin embargo, se puede comprobar que la insulina se absorbe con rapidez superior a la normal en los sujetos tratados desde hacía -- tiempo con ella: cuanto mayor era la dosis diaria, más rápida tendía a ser la absorción. Esto ocurre también en los casos de induración sub-- cutánea.

### **Infección cutánea**

Debido a la frecuencia de las inyecciones y al aumento de la su-- ceptibilidad, se produce a veces infecciones cutáneas en la zona de in

yección. En estos casos lo más importante es la profilaxis. El tratamiento inmediato consiste en la administración de antibióticos específicos para el microorganismo responsable, generalmente el estafilococo.

#### Presbiopía transitoria

Esta complicación se presenta en muchísimos pacientes durante la primera fase del tratamiento insulínico. Se debe a una disminución de la elasticidad del cristalino, resultante de la alteración del equilibrio osmótico entre el cristalino y los líquidos oculares. Puesto que esta alteración tiende a desaparecer en 2 a 4 semanas; antes de prescribir lentes es mejor aguardar a que el paciente lleve por lo menos 6 semanas de tratamiento.

#### Tratamiento oral de la diabetes

Durante las últimas décadas se ha administrado oralmente gran número de compuestos con la esperanza de regular la diabetes. Entre ellos hay cinco que parecen ser los más satisfactorios en la actualidad. En los cuatro primeros (tolbutamida, acetohexamida, telazamida y cloropropamida), el componente activo para reducir la glucemia es un radical "sulfonilurea", por lo cual se llaman "Sulfonilureas". El quinto compuesto, la fenitibiguanida, se diferencia en su componente activo; es un radical biguanida.

#### Sulfonilureas

##### Acciones.

Las sulfonilureas actúan de forma similar. Al parecer, hacen disminuir el nivel de la glucemia incrementando la eficacia de la insuli-

na endógena. Produce un aumento considerable del nivel de insulina -- plasmática. También reduce la producción de glucosa en el hígado, aparentemente por disminución de la neoglucegénesis y de la glucogenólisis. Potencian el efecto de la insulina en los animales pancreáticos. Puede demostrarse una disminución de la degradación de la insulina --- cuando se administran dosis muy grandes, más no parece que esta acción tenga importancia a las dosis habituales. Está demostrado que una sola dosis oral de sulfonilureas reduce el nivel de ácidos grasos libres del plasma pocas horas antes que se aprecie cambio alguno en el nivel de glucemia. Además, la concentración de los ácidos grasos libres --- aumenta notablemente antes de que se produzca la disminución máxima de la glucemia. Es posible que ésto esté relacionado como el hecho de -- que, para la inhibición de la lipólisis, sólo se requiere un 10% de la cantidad de insulina necesaria para estimular la captación de glucosa.

1.- La tolbutamida produce un aumento agudo y significativo de la insulina valorable del plasma. 2.- Disminuye los gránulos de las células B y la cantidad de insulina valorable del páncreas. 3.- Cuando se inyecta en la vena femoral o la porta una cantidad de tolbutamida demasiado pequeña para provocar hipoglucemia si es administrada por infusión en una arteria pancreática. En los experimentos de circulación cruzada, el animal receptor, sea normal o diabético, sufre hipoglucemia cuando recibe la sangre directamente de una vena pancreática de un animal intacto tratado con tolbutamida, pero no cuando la sangre procede de la vena mesentérica o de la femoral. 5.- Sin insulina exógena es necesaria la función activa de las células B para la respuesta hipoglucémica: los animales o pacientes pancreotomizados no responden, y -- tampoco los animales que sufren diabetes aloxánica grave.



El aumento de la liberación de insulina producido por la tolbutamida es posiblemente de poca magnitud, pero se prolonga durante muchas horas. Este compuesto, al igual que la infusión en la vena porta o la administración subcutánea de dosis muy pequeñas de insulina, causa hipoglucemia y reduce la glucogénesis hepática. La hipoglucemia provocada por la tolbutamida es comparable en los animales intactos y en los hepatectomizados, aunque este fármaco debe tener necesariamente una acción directa sobre el hígado, ya que complementa la hipoglucogénesis hepática causada por la misma insulina en los animales pancreáticos tomizados, pero no en los hepatectomizados. Sin embargo, el efecto directo de la tolbutamida sobre el hígado suele ser demasiado débil para producir hipoglucemia sin la presencia permisiva de insulina, la tolbutamida y la cloropropamida aumentan la captación de glucosa.

#### Respuestas clínicas al tratamiento.

Los resultados del tratamiento con sulfonilurea dependen de tres factores a) El tipo de casos seleccionados para el tratamiento b) La sulfonilurea escogida d) La dosificación.

#### Selección de casos

El éxito de las sulfonilureas parece por ahora paralelo a la capacidad del páncreas para secretar insulina en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Los resultados son muy pobres cuando hay una grave deficiencia, absoluta o relativa, de la acción de la insulina endógena, como ocurre en:

a) La destrucción extensa del páncreas o la extirpación de éste; b) La diabetes genética grave; c) Los grandes stress, tales como las infecciones graves, operaciones quirúrgicas importantes, gangrena y otros -

muchos trastornos aumentan la actividad suprarrenal, el metabolismo y, en conjunto, la demanda de insulina. Las sulfenilureas parecen tener la capacidad de aumentar la actividad de insulina sólo en grado ligero o moderado, y en las situaciones antes citadas las demandas son superiores a lo que puede proporcionar el tratamiento con sulfonilureas. - Por otra parte, entre los factores que tienden a favorecer los buenos resultados se cuentan: a) Aparición de la diabetes en edad avanzada: - b) Diagnóstico reciente; c) Falta de tratamiento insulínico anterior - d) Ausencia de antecedentes de cetoacidosis. Estos factores indican - que la diabetes es relativamente leve, y que por tanto, resulta más fácil para la sulfonilurea compensar la insuficiencia relativamente ligera de actividad insulínica.

Pocas veces es de esperarse que los resultados del tratamiento -- con sulfonilurea sola sean en los pacientes buenos que necesitan más - de 40 U. de insulina por día. Los que necesitan entre 20 y 40 U. ocupan un lugar intermedio, mientras que hay bastantes esperanzas de que los resultados sean buenos en los pacientes que necesitan menos de 20 U. No es probable que los pacientes que han sufrido cetoacidosis respondan bien a las sulfonilureas, aunque hay alguna que otra excepción naturalmente, la cetoacidosis se presenta, por lo general, cuando el - proceso diabético es grave. Las perspectivas no suelen ser tan buenas para la diabetes de inicio juvenil como la diabetes de inicio en la -- edad adulta, puesto que la primera enfermedad está más avanzada cuando se establece el diagnóstico. El número de fracasos aumenta proporcionalmente a la duración de la diabetes antes del tratamiento con sulfonilurea y, por tanto, es mayor en el grupo de pacientes con diabetes - juvenil que en los diabéticos cuya enfermedad se inició en la edad --- adulta. Más de las tres cuartas partes de los pacientes que se en---

cuentran en las fases más precoces de la diabetes juvenil muestran una intensa respuesta favorable: sin embargo, después de varios años de enfermedad responden menos del 10%.

Esto se debe a que la enfermedad ha hecho disminuir la capacidad de las células B para producir insulina. Todo indica que el tratamiento es tanto más prometedor para este grupo cuanto más precoz es el diagnóstico. De esta forma puede inhibirse algo de progresión del proceso diabético.

La falta de respuesta a la sulfonilurea puede ser primaria o secundaria. Con el término fracaso primario se designan los pacientes que no muestran una mejoría apreciable en el primer mes de tratamiento, mientras que se habla de fracaso secundario cuando la resistencia al tratamiento se presenta después de un período inicial de respuesta. La respuesta mejora a veces al cambiar una sulfonilurea por otra, tal como en un tipo de fracaso como en otro. Varios estudios realizados con animales y con hombres indican que el tratamiento prolongado con sulfonilureas no agrava el proceso diabético ni agota las células B, en realidad, parece que más bien se da una mejoría de la función de estas células.

#### Sección de la sulfonilurea

Entre los factores más importantes para la selección de sulfonilurea figuran al costo, la comodidad del tratamiento, la eficacia de la regulación y las reacciones secundarias.

Actualmente, el costo del tratamiento diario total es inferior con la cloropropamida, pero la acetoexamida y la tolazamida no cuestan mucho más. La tolbutamida es la más cara. La cloropropamida y la

tolazamida tienen algunas ventajas, por cuanto sólo es necesario dar una dosis diaria, ya que tienen un período de acción más prolongado, - la cloropropamida es mucho más superior que la tolbutamida en la eficacia de la regulación.

#### Pautas de dosificación.

A veces resulta insuficiente la regulación de la diabetes con la tolbutamida, porque la dosis son muy pequeñas o se dan demasiado espaciadas. Esta dificultad también se presenta con la acetohexamida, pero es rara con la cloropropamida o tolazamida. Por otra parte, las dosis innecesariamente grandes de estas drogas tienden a aumentar la incidencia y gravedad de las reacciones secundarias.

La prolongada retención de la cloropropamida y la constancia de los niveles sanguíneos son ventajosas para la regulación de la diabetes; sin embargo, los mismos factores tienden a facilitar algunas de las reacciones secundarias.

Lo mismo sucede con la tolazamida, aunque en menor grado. Se ha creído aconsejable el uso de una de las sulfonilureas de acción más breve en las siguientes condiciones: edad avanzada, debilitación y enfermedades causantes del mal estado general, incluidas la desnutrición y los trastornos importantes de los hábitos alimentarios. En todos los casos conviene seleccionar la dosis apropiada, evitando las reacciones secundarias por sobredosificación y la regulación deficiente por dosis escasa.

#### Reacciones secundarias.

Se han observado muchas reacciones secundarias con diferentes sulfonilureas.

Se han registrado incidencias inferiores al 5%, pero hay que tener en cuenta en que se es más conservador que muchos otros clínicos en el tratamiento con sulfonilureas. Entre las reacciones secundarias observadas figuran náuseas, diarreas, vómito, molestias epigástricas, cefalalgias, nerviosismo, prurito, leucopenia, reacciones hemolíticas, trombocitopenia, ictericia, fiebre, vértigo, ambliopía, fotosensibilidad e intoxicación de tipo alcohólico. Por lo general debe interrumpirse el tratamiento al parecer las reacciones secundarias. En algunos casos cuando los efectos secundarios son leves, basta reducir la dosis, pero esto puede facilitar la presentación de reacciones más graves. En casos de reacciones secundarias graves, como ictericia, agranulocitosis y ciertas erupciones cutáneas, es útil la administración de glucocorticoides. La ictericia se debe a la inflamación de los conductos biliares, que ocasiona la obstrucción biliar. Sin embargo, en algunas ocasiones se producen alteraciones hepatocelulares.

En ocasiones, durante el tratamiento con cualquiera de las sulfonilureas se presenta una hipoglucemia, que puede ser grave y que a veces ha ocasionado la muerte del enfermo. La propensión de los pacientes a sufrir hipoglucemia es muy variable.

La hipoglucemia es más frecuente en los ancianos, de un modo especial los que están debilitados y no comen bien. Algunos padecen trastornos renales previos. Debe investigarse si el paciente toma otros medicamentos que puedan oponerse a los efectos de las sulfonilureas o aumentar la incidencia de reacciones secundarias. El alcohol, por ejemplo, facilita la intoxicación y tiende a provocar hipoglucemia. Los efectos de los barbitúricos y de otros sedantes e hipnóticos aumentan en intensidad y se prolongan. Las tiacidas dificultan la regula--

ción de la diabetes y cooperan a disminuir la secreción de insulina y la eficacia de su acción, ocasionando así hiperglucemia. Los tranquilizantes de tipo fenotiacina pueden ser causa de lesión hepática, por lo cual es mayor la probabilidad de ictericia cuando se administran simultáneamente con las sulfoniluras. La fenilbutazona y ciertas sulfamidas parecen dificultar la degradación de la sulfonilurea y predisponen a la hipoglucemia.

#### Tolburamida

Los resultados del tratamiento dependen naturalmente, de muchos factores, pero en general responden favorablemente a la tolbutamida -- unas dos terceras partes de los pacientes cuya enfermedad apareció después de los 40 años. Las mujeres especialmente entre los 20 y los 40 años, responden mejor que los hombres de la misma edad.

En un estudio de 2,500 pacientes tratados con tolburamida, se observó que el 18% no responde satisfactoriamente en el primer mes de -- tratamiento (fracaso primario), y que de los tratados durante períodos largos, el 22% mostraba, finalmente, una respuesta insatisfactoria al tratamiento; la mayor proporción de fracasos se presenta en el segundo y tercer años, y una proporción menor en el primero, cuarto y quinto. Se consideran como factores responsables de la falta de regulación satisfactoria los siguientes: 1) mala selección inicial de los pacientes 5.6%; 2) incumplimiento del régimen dietético 3.5%; 3) Dosis insuficiente 8.3%; 4) Fracaso temporal por stress metabólico 0.9%. El 3.7% restante es difícil de explicar. Los efectos secundarios han sido infrecuentes y, en su mayor parte, ligeros en los pacientes tratados, -- existe una incidencia de reacciones secundarias que llevaron a la suspensión del tratamiento en el 1.5%.

Alrededor del 0.24% de los pacientes sufrieron trastornos hematólogicos, principalmente leucopenia, pero no se registró ningún caso de agranulocitosis. Se observaron reacciones cutáneas en el 1.1%. Las lesiones cutáneas consistían principalmente en leve eritema o urticaria. También se registraron síntomas gastrointestinales consistentes en anorexia, molestias epigástricas y diarrea. La ictericia fué rara no se apreció ningún caso con signos claros de lesión renal. La hipoglucemia fué poco frecuente, y se presentó principalmente en sujetos ancianos y debilitados que se alimentaban mal.

El paciente obeso con diabetes iniciada en la edad madura y de más de 50 años de edad es potencialmente el mejor candidato para el tratamiento con sulfonilureas. La carbutamida mostróse más eficaz que la tolbutamida para regular la diabetes con trastornos metabólicos graves, pero los efectos secundarios fueron más corrientes con la primera.

Cuanto menos tiempo hacia que se habia declarado la enfermedad y mayor la edad del paciente antes del tratamiento, mejores eran los resultados. El índice anual de fracasos es de un 25% aproximadamente; en los hombres hubo menos fracasos que en las mujeres. Los factores favorables para obtener buenas respuestas eran una duración de la diabetes inferior a un año, la edad superior a los 60 años en el momento de la aparición de la diabetes y la regulación previa satisfactoria con insulina. El 48% de los pacientes que reanudó el tratamiento con insulina después de períodos variables de tratamiento con tolbutamida necesitó dosis mayores de insulina que antes del tratamiento oral.

#### Cloropropamida

Al valorar el tratamiento de los pacientes tratados con tolbutami

da y cloropropamida durante períodos de hasta 4 años se han encontrado sólo pequeñas diferencias entre los resultados obtenidos con los dos fármacos. Se registraron fracasos primarios en el 10%, y secundarios en el 11%. La regulación fué considerada mediana en el 10% y buena en el 79%. Los resultados satisfactorios fueron más en los pacientes que pesaban entre 85 y el 115% del peso que les correspondía, en los que tenían más de 45 años y en los que no habían necesitado previamente insulina. El peso de los pacientes aumentó, por término medio, en el 1.3% durante el tratamiento con sulfonilurea en el 26% se consiguió un descenso satisfactorio de la glucemia en ayunas con un placebo. -- Las reacciones tóxicas se presentaron en 3% de todos los pacientes, y cuantos las sufrieron habían tomado cloropropamida. Los fracasos primarios con cada una de las sulfonilureas es del 16% y los secundarios en menos del 10% de los pacientes. Los fracasos primarios y secundarios son menos frecuentes con la cloropropamida que con la tolbutamida. -- Si bien los efectos secundarios representaban al parecer, una reacción de hipersensibilidad, la magnitud de la dosis diaria influye mucho en su frecuencia. Las más corrientes eran la anorexia y las náuseas. Se registraron trastornos gastrointestinales de algún tipo en el 2%, y la incidencia estaba relacionada con la dosis. La ictericia se presentó en el 0.4%.

Los pacientes murieron con ictericia, pero es posible que hubieron además otros factores. El curso suele ser benigno si se interrumpe la administración del fármaco poco después de aparecer la ictericia. Algunos de los pacientes que sufrieron ictericia fueron tratados luego con tolbutamida, sin que se presentara ninguna dificultad, e incluso volvieron a tomar cloropropamida. La ictericia se debía a la colestasis biliar, aparece durante las 6 primeras semanas de tratamiento



y no se apreciaba habitualmente ninguna lesión hepatocelular importante. Aproximadamente el 3% de los pacientes sufrieron erupciones maculopapulosas o urticariformes, que fueron ligeras y evanescentes. En ocasiones se observó alguna dermatitis exfoliativa y raramente, un exantema purpúrico. Hubo trastornos neurológicos ligeros en el 1.5%. Y a veces cuando principalmente la dosis eran altas, se presentaron síntomas sospechosos de hipoglucemia, con glucemias normales o elevada. La leucopenia se observó en 0.6%, pero sólo hubo dos casos de agranulocitosis y uno de anemia aplásica.

#### Acetohexamida

En los pacientes diabéticos que habían realizado pruebas terapéuticas con acetohexamida durante períodos que oscilaban desde meses hasta más de 2 años, con una duración de 7 meses, se obtuvieron resultados satisfactorios (buenos y regulares) en 66 casos con un fracaso secundario. Los efectos secundarios fueron mínimos, pues se reducían -- las molestias gastrointestinales en un paciente. Se consideró que los resultados obtenidos eran comparables a los observados en diabéticos -- seleccionados de forma similar y tratados con otros fármacos orales.

#### Tolazamida

La tolazamida parece tener una potencia del mismo orden que la de la cloropropamida, y su acción es más duradera que la de la tolbutamida o la acetohexamida, aunque no tanto como la de cloropropamida. Proporciona una regulación satisfactoria, aproximadamente, en unas tres -- cuartas partes de los pacientes seleccionados. Entre los casos tratados con éxito, el 63% fueron regulados con 250 mg/día o menos; el 28% con 250 a 500 mg. y el 9% con más 500 mg. Una sola dosis diaria regu

la diabetes también como las dosis fraccionadas. Los efectos secundarios son similares a los observados con otras sulfonilureas.

#### Fenformina

(FENIBILBICUANIDA, PEBG).- No se sabe mucho acerca de los mecanismos de acción por los que la PEBG reduce la glucemia en el hombre.

La PEBG se expende en dos formas: tabletas (que se desintegran rápidamente en el tubo digestivo) y cápsulas (que se desintegran lentamente). Los resultados son mucho mejores con la PEBG de acción prolongada que con la de acción breve, por lo cual sólo la segunda, en la cual la sustancia activa está encapsulada de tal manera que, se libera lentamente en el tubo digestivo (alrededor de una tercera parte en la primera hora, dos terceras partes en 4 horas y casi toda en 8 horas). Aparentemente sigue ejerciendo un efecto reductor de la glucemia durante más de una hora, lo cual supone una acción tres veces más duradera que la de las tabletas.

Esta liberación lenta del fármaco proporciona mejores resultados para la regulación de la diabetes y va acompañada de menos efectos secundarios. Los efectos secundarios son mucho menores cuando se administran menos de 100 mg. diarios cuando la dosis es de 150 mg. al día, pero en el primer caso también es menor el efecto sobre la tolerancia a los carbohidratos.

Una dosificación que se utiliza corrientemente es la de 50 a 100 mg. en el desayuno y 50 mg en la cena, siempre en forma de cápsulas. - Personas con todos los tipos de diabetes, de diversos grados de gravedad han mostrado un descenso de la glucemia bajo el efecto de la PEBG. Los pacientes con diabetes leve, habitualmente los ancianos y los obe-

Los obesos, consiguen con más facilidad un nivel euglucemia. Los diabéticos obesos parecen particularmente apropiados para este tipo de tratamiento.

La fenformina reduce sensiblemente la intolerancia a la glucosa provocada por la cortisona en la diabetes muy precoz aparte que parece retrasar la aparición del cuadro de diabetes completo. Los pacientes con diabetes grave o medianamente grave responden poco por lo general. Así la diabetes juvenil no suele ser apropiada para este tipo de tratamiento sin insulina. Sin embargo, algunos pacientes con diabetes muy inestable consiguen una regulación mucho más sostenida de su diabetes cuando se les administra PEBG además de la insulina, lo cual permite con frecuencia reducir la dosis de ésta en cerca de un 50%. En ocasiones es ventajoso utilizar la PEBG asociada a una sulfonilurea.

El tratamiento con PEBG presenta inconvenientes de frecuentes efectos secundarios de dos tipos: Reacciones precoces, que suelen observarse los primeros días y que consisten en anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico y diarrea B) Reacciones tardías, consisten en la fatiga, debilidad y ligera pérdida de peso, que suelen presentarse después de varios meses de tratamiento. Por lo general todos estos efectos secundarios desaparecen a los pocos días de interrumpir el tratamiento con biguanida no parece que se produzcan casos de hipoglucemia por la sola acción de este fármaco. Los efectos tardíos desaparecen poco después de iniciar el tratamiento con insulina, en muchos casos, aún cuando se continúe simultáneamente la administración de PEBG, no se han observado efectos secundarios irreversibles, si bien se ha producido con una sustancia muy parecida en ciertos aspectos: la decametilenodiguanidina (Synthqlin), lo cual demuestra como pequeñas varia-

ciones de una molécula puede alterar notablemente determinadas acciones. Aunque se han citado casos de acidosis láctica a causa de la --- PEBG, no hay pruebas de que esta complicación pueda ser debida a la -- administración de este fármaco sólo.

Consideraciones generales acerca del tratamiento con sulfonilureas.

Los principales problemas que plantea el tratamiento de la diabe-- tes son: 1) Regulación de la diabetes inestable: 2) La asistencia du-- rante el stress agudo: 3) La prevención de las complicaciones diabéti-- cas. Puesto que las sulfonilureas son eficaces en las dos primeras si-- tuaciones y no se sabe todavía que valor puedan tener para prevenir -- las complicaciones, tal vez parezca, en principio dejan mucho que de-- sear. Sin embargo, son útiles en una considerable proporción de pa--- cientes de más de 40 años con diabetes estable leve.

Las cuatro sulfonilureas son útiles para regular la diabetes. La tolbutamida tiene su máximo valor en los pacientes que a causa de su - mal estado general, han de tomar un compuesto de acción breve. La --- cloropropamida es actualmente la sulfonilurea menos cara y la que ha - resultado más eficaz para mantener la glucemia a nivel reducido. La - tolazamida y la acetohexamida tiene propiedades muy buenas, pero se re- quieren períodos de observación más largos para determinar qué lugar - ocupan respecto a la cloropropamida. Las principales diferencias se - refieren a la duración de su acción.

Los pacientes pueden sufrir cetoacidosis grave y morir en el pla- zo de uno o dos días al sustituir la insulina por una sulfonilurea. -- Este tipo de pacientes no son buenos candidatos para el tratamiento -- con sulfonilureas, aunque en algunos casos el uso conjunto de las sul-

fonilureas y la insulina puede, a dosis menores, conseguir que la diabetes sea menos lábil.

La mayoría de los diabéticos sometidos a operaciones quirúrgicas de importancia y los que sufren neumonía u otros stress graves deben ser tratados con insulina en vez de sulfonilureas, puesto que en estas circunstancias la necesidad de insulina es superior a la cantidad de insulina endógena de que pueden disponer.

Los pacientes pancreatomizados tienen que ser tratados con insulina, ya que no responden satisfactoriamente a las sulfonilureas.

Al pasar de insulina a una sulfonilurea, por lo general puede interrumpirse bruscamente a la administración de la primera cuando las necesidades diarias son inferiores a las 30 U.

Si son mayores, es aconsejable reducir gradualmente la dosis de insulina mientras se administra la sulfonilurea. Independientemente del fármaco escogido para el tratamiento de la diabetes, es preciso atender en todo momento a la higiene y la salud general del paciente.

Además, es muy preciso insistir en la importancia en que el paciente siga minuciosamente la dieta prescrita. Durante la primera semana del tratamiento con sulfonilurea, el paciente debe comprobar cuatro veces al día si su orina contiene glucosa y cetonas e informar a menudo al médico, por lo menos telefónicamente. La hospitalización no suele estar indicada en la mayoría de los casos. La vigilancia del caso por el médico debe de estar de acuerdo con las características de cada individuo. En la mayoría de las ocasiones, al cabo de un mes queda ya claro si el paciente responderá o no satisfactoriamente al tratamiento. En caso de que el paciente no responda de un modo apreciable

en este período, hay que pasar nuevamente a la insulina.

C A P I T U L O VI

## DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un término diagnóstico a una constelación de anormalidades bioquímicas y anatómicas que comparten, como parte de un síndrome, alteraciones en la homeostasia de la glucosa secundaria a deficiencia de las células "Beto" del páncreas endocrino. El conocimiento de la diabetes y de sus secuelas alcanza a todas las áreas de la medicina.

El síndrome puede ser completamente asintomático, o bien, presentarse como una enfermedad aislada de cualquier órgano o sistema. La cetoacidosis fulminante, fatal, a menos que se trate inmediatamente, -- puede ser el primer signo. A menudo se manifiesta por una de las complicaciones que se presentan a largo plazo, como son: úlceras de los pies, retinopatía, o proteinuria. Otros estados patológicos que son -- más frecuentes en los diabéticos de lo que son en la población general pueden ser la clave. Por ejemplo, la presentación de hechos que pueden ser un infarto del miocardio en un hombre joven; un recién nacido inesperadamente grande, prurito vulgar en las mujeres, infecciones recurrentes de la piel o muchos otros fenómenos que a primera mirada parecen no estar relacionados. La diabetes sacarina es protéica en sus manifestaciones, y esta variabilidad es de gran importancia para el -- diagnóstico y tratamiento.

La diabetes mellitus es una enfermedad familiar, hecho conocido -- para los hindúes desde hace siglos. Los factores ambientales juegan -- papel importante, particularmente la sobrenutrición como se ha puesto en evidencia por el notable descenso de las enfermedades en Europa du-

rante la segunda Guerra Mundial.

La enfermedad puede manifestarse en una continuidad que varía desde la ausencia total o casi total de insulina, con la consecuente en dos o tres días por cetoacidosis diabética, a una elevación ligera del nivel de glucosa después de sobrecarga de glucosa, en comparación con la eliminación de una carga de glucosa similar en una población normal. La terminología usada para el final y el principio del espectro incluye "diabetes juvenil" o "con tendencia a la cetosis". Para calificar las deficiencias importantes de insulina y la diabetes que inicia en la "madurez leve" o de "iniciación tardía" en individuos con liberación de insulina suficiente para una cantidad de glucosa normal después de la prueba de tolerancia a la glucosa. Aunque los niños con diabetes juvenil pueden desarrollar una forma leve del tipo de la que inicia en la madurez, la predisposición a esta última, frecuentemente asociada con la obesidad parece ser de mucha importancia en ciertas familias. De la misma manera, cuatro quintas partes ó más de los diabéticos, desarrollan la forma de la enfermedad "que se inicia en la madurez", y por lo tanto son obesos al establecer el diagnóstico. La cetoacidosis es poco frecuente en este último grupo. Hecho curioso, los sujetos en la octava o novena década de la vida pueden también desarrollar (con poca frecuencia) diabetes de tipo juvenil.

Paradójicamente, la concordancia para la diabetes se observa con mucha mayor frecuencia en gemelos idénticos que desarrollan enfermedades a mediana edad después llegando hasta el 90 a 100 cuando se demuestra por la prueba de tolerancia a la glucosa. En la diabetes de iniciación juvenil, la correlación, cuando se presenta, es aproximadamente en la mitad de los pares gemelos, y se demuestra uno o dos años des



pués de hecho el diagnóstico en el primer gemelo. Si el segundo gemelo no desarrolla la enfermedad dentro los siguientes pocos años, es -- frecuente que nunca lo desarrolle, lo que sugiere que la diabetes juvenil es menos familiar del adulto y que, posiblemente, esté influida -- más por el ambiente exactamente a la inversa que otras enfermedades hereditarias, en las que las formas más severas son más claramente trasmitidas por herencia. Otra posibilidad importante es que existan diferentes formas de diabetes con base genética distinta.

Se ha sugerido que la diabetes juvenil pueda deberse a destruc---ción de células beta causada por virus, estudios ingleses han demostrado que la diabetes juvenil se presenta en brotes asociados con ciertas epidemias causadas por virus (grupo de Cocksackievirus B) debe resultarse que la mayor frecuencia de ambos tipos de diabetes en parientes consanguíneos, en comparación con la población total, puede explicarse -- por una menor capacidad para dividirse de las células B en grupo de -- diabéticos consanguíneos. Aunque se ha sugerido la existencia de un -- gen recesivo autosómico sencillo, en un momento dado puede ser necesario que se presente duplicado para la expresión fenotípica, la heren--cia es ciertamente poligénica. No hay diferencia en relación al sexo que no pueda ser atribuida a la tendencia a la obesidad de las mujeres de mediana edad de ciertos grupos étnicos. La anormalidad de las células B constituye el hecho etiológico primario, estudios han demostrado que los descendientes de dos padres diabéticos tienen la membrana ba--sal capilar notablemente engrosada como lo demuestra los exámenes al -- microscopio electrónico de tejidos obtenidos por biopsia del músculo -- cuadríceps. También se ha visto que los fibroblastos de los diabéti--cos crecen con dificultad en cultivos celulares, sugiriendo una lesión ubicuota que afecta la multiplicación celular. El tema es motivo de -

controversia, por la elevada asociación de la diabetes con enfermedades vasculares degenerativas; sugiere que hay algo más debajo del tipo de anomalías tisulares generalizadas.

La elevada frecuencia de diabetes concomitante con muchas otras enfermedades hereditarias, tales como el síndrome de Turner y el de -- Werner, y varias enfermedades de músculo como la esclerosis lateral -- amiotrófica, sugiere que las células Beta son sensibles en forma única a los defectos del metabolismo, otra vez posiblemente por una multiplicación deficiente.

#### Cuadro clínico

El diabético juvenil clásico es un joven que padece durante una o más semanas polidipsia y poliuria progresivas con pérdida de peso, la -- situd visión borrosa, calambres en las piernas, falta de atención en -- la escuela irritabilidad y frecuentemente, anhelo intenso por las bebi -- das dulces.

Quando la diabetes no se ha diagnosticado, desarrolla náuseas, -- primero leves y después graves, seguidas de vómito, deshidratación, es -- tupor, coma y finalmente muerte. El progreso puede ser más rápido, -- particularmente en muchachos y niños, o puede ser tan proceso continuo con las tres: polidipsia, poliuria y polifagia, que duran semanas o me -- nos con marcada pérdida de peso, aún al punto de emaciación. Este tipo de paciente, aparentemente tiene escasa producción de insulina endóge -- na. Por lo tanto, la presentación inicial del diabético juvenil puede ser debida a: 1) Cetoácidos: 2) Hiperglicemia marcada, deshidrata -- ción y colapso sin cetoácidos, principalmente hiperosmolar, y 3) Una situación intermedia entre las dos formas. La cetoacidosis diabética

siempre tiene cierto grado de hiperosmolaridad.

Las mujeres con glucosuria son particularmente susceptibles a las infecciones bacterianas y micóticas de la vulva y vagina, con exco<sup>r</sup>ia<sup>c</sup>iones, prurito, mal olor. La hiperglucemia puede predisponer al individuo a otras infecciones de los tejidos blandos como celulitis, furun<sup>c</sup>ulosis abscesos gingivales, otitis media o paroniquia. También hay predisposición a otros procesos infecciosos internos como apendicitis, colecistitis y particularmente tuberculosis pulmonar o infecciones mi<sup>c</sup>óticas sistematicas. La predisposición a la aterosclerosis prematu<sup>ra</sup>, frecuentemente llama la atención del médico y entonces se reconoce la diabetes. El infarto del miocardio en hombres jóvenes y particular<sup>mente</sup> en mujeres en edad reproductiva, coninsuficiencia vascular per<sup>if</sup>érica prematura, u ocasionalmente neuropatía diabética o nefropatía diabética, pueden ser las primeras manifestaciones.

#### Manifestaciones.

Ojos: Las manifestacione oculares en los diabéticos son muchas. La hiperglucemia aumenta la concentración de glucosa en el cristalino y humor vitreo, que cusa empañamiento de la visión, debilidad para la acomodación y miopía. Cuando el cristalino está opaco (catarata metabólica o en copo de nieve) posiblemente se debe a formación y acumulación de sorbitol, que puede desaparecer después de corregir la hiper<sup>glu</sup>cemia. Otra manifestación de la diabetes aguda o subaguda es la lipemia retiniana las arterias retinianas y las venas aparecen como si contuvieran sopa de crema de tomate sin mostrar su habitual color rojo oscuro. El tratamiento de estas enfermedades se dirige a la correc<sup>---</sup>ción de la hiperglucemia (y la hiperlidemia) con terapéutica apropiada principalmente insulina, dieta y otros agentes específicos según el

tipo de la hiperlipidemia.

Las complicaciones microvasculares son mucho más graves y mucho más frecuentes en la diabetes crónica. Por ejemplo, cerca de un sexto de todos los casos de ceguera adquirida se deben a "retinopatía diabética". Aproximadamente dos tercios de los diabéticos con 15 años de enfermedad y más de 90 por 100 de los enfermos que tienen tres a cuatro décadas con el padecimiento, tienen signos de retinopatía. Con mayor frecuencia se presenta después de 10 años de diabetes comprobada, como un aumento de tortuosidad y engrosamiento de los vasos, con puntillas disperso poco visible causado por microaneurismas, generalmente cerca de la mácula o alrededor de la periferia temporal. Más tarde pueden presentarse pequeñas hemorragias puntiformes con aspecto de "cera", con exudados que pueden persistir o desaparecer después de meses o años, dejando una pequeña escara blanquecina, pero con pérdida de los elementos de la visión en esa zona. El aumento de la permeabilidad capilar produce extravasación de proteínas con apariencia de exudados de copos "algodón" de aspecto esponjoso que también aparecen y desaparecen con el tiempo.

En la siguiente fase, pueden aparecer pequeños vasos neoformados sobre el disco y a lo largo de los nervios y pueden entonces crecer dentro del humor vítreo. Más grave resulta la rotura frecuente con grandes hemorragias, y dependiendo de la mácula sea o no afectada, con pérdida parcial de la visión o ceguera total. Generalmente, sigue cierto grado de resorción más o menos notable, con recuperación parcial de la visión hasta que se presente la siguiente hemorragia, sin embargo, la neoformación vascular, que forma parte del síndrome de retinitis proliferante da lugar a un pronóstico grave, sin el tratamiento

apropiado. Si con anterioridad hay una hemorragia en el humor vítreo la resorción puede asociarse con contracción, rasgado y desprendimiento de la retina. Sin embargo, la retinitis puede detenerse o aún regresar en cualquier etapa sin causa conocida, asimismo, los vasos proliferantes generalmente conducen en cuatro a seis años a ceguera total del ojo afectado.

Las lesiones microvasculares no se limitan a los vasos retinianos, también puede presentarse en los cuerpos ciliares y en el iris (rubeosis iridis) donde lugar a oclusión del conducto de salida, que produce un glaucoma neovascular de ángulo abierto, o un glaucoma hemorrágico después de la rotura del vaso.

En la patogenia de la microangiopatía retiniana existe pérdida de pericitos (células de pared) alrededor de los capilares, seguida de engrosamiento y debilidad de la pared, donde se forma un microaneurisma que, a su vez, puede romperse y causar hemorragia puntiforme visible. Además, aparece anastomosis de los vasos que rodean las áreas de cierre capilar y es en estos donde frecuentemente se producen los microaneurismas.

Otra teoría postula que las trombosis de los pequeños capilares distienden los vasos, los rompen y producen hemorragia.

El tratamiento de la microangiopatía, sí favorece la hipótesis del control, exige un tratamiento óptimo de la diabetes a través el ajuste de insulina y dieta desde el momento inmediato a la confirmación de la enfermedad. Como muchos enfermos concientes, aún haciendo su mejor esfuerzo, desarrollan retinopatía, se han utilizado muchos tratamientos, incluyendo vitaminoterapia variada, cambios dietéticos y

hormonas, todos ellos con poco éxito.

La terapéutica directa del fondo del ojo, utilizando fotocoagulación, ha sido uno de los mejores avances. Se observaron pacientes con retinitis pigmentosa unilateral y diabetes, con menor grado de retinopatía diabética en el ojo afectado previamente de retinitis.

Esto llamó la atención sobre el uso del laser de rubí y su aplicación en numerosas lesiones destructivas diseminadas de la retina: -- conforme la capa de pigmento absorbe la luz, las estructuras adyacentes se calientan y se coagulan. Estas lesiones diseminadas no causan defectos de campo, y los pacientes con neovascularización diabética -- inicial muestran detención o retraso del proceso de la enfermedad, probablemente secundarios a la menor necesidad de vascularización debido a la reducción del tejido en la zona tratada. Resultados semejantes se obtuvieron por medio de la luz policroma de lámpara de arce de xénon. Más recientemente la fuente de luz verde del laser de argón, fué utilizada para coagular específicamente lesiones de los vasos mismos, como puntos de sangrado, microaneurismas, vasos neoformados cerca o sobre el disco optico; la terapéutica óptima involucra el tratamiento de ambas, las lesiones específicas y las lesiones diseminadas destructivas.

El ojo ocasionalmente es asiento de lesiones nerviosas, más frecuentemente del tercer par, causa de diplopía y estrabismo. Esta lesión, tan molesta, probablemente causada por un infarto vascular pequeño, que puede ir precedido por dolor intenso; generalmente es reversible en el curso de un mes. Sin embargo, la reacción pupilar se conserva debido a que el infarto a menudo ocurre en el vaso nutricio del nervio, mientras que las fibras pupilares externas del nervio son nu--

tridas por vasos adyacentes. Finalmente los diabéticos parecen ser -- más susceptibles a las cataratas seniles comunes, que se presentan en la edad cronológica más temprana, y maduran mucho más rápidamente que la usual; las lesiones corneales son más graves en los dietéticos que las similares en los no diabéticos.

Riñones.- El riñón es también un punto crucial en la diabetes y sus complicaciones. La predisposición a la infección hace que la pielonefritis sea bastante frecuente y grave, y las infecciones renales -- más graves pueden conducir a la necrosis papilar y a los abscesos perinefríticos, en condiciones graves casi siempre exclusivas del diabético. Por esta razón la utilización de instrumentos en aparato urinario, como caterización debe evitarse en el diabético, a menos que sea absolutamente indispensable debido a las infecciones secundarias observadas frecuentemente; sin embargo, el principal problema es la microangiopatía. La proteinuria se presenta en dos tercios de los pacientes con 20 años de diabetes y produce una afección renal progresiva con desarrollo de uremia en el paciente medio, al cabo de cinco años. Cuarenta y cinco por 100 de los diabéticos juveniles mueren de insuficiencia renal.

No existen lesiones apreciables en los diabéticos con enfermedad reciente. Pero después de varios años aumenta el grosor de la membrana basal capilar y se acumula material en el mesangio, según se ve en el microscopio estandar de luz. En algunos pacientes desafortunados, la nefropatía puede ser más rápida; ocasionalmente conduce a la insuficiencia renal después de sólo de 9 a 10 años de diabetes. En otros -- más afortunados, y sólo en quienes la diabetes se ha controlado mejor con insulina y dieta, los signos o síntomas de nefropatía pueden no --

presentarse a los 50 años de padecer la enfermedad. Como el engrosamiento progresivo y desdoblamiento de la membrana basal vascular, compuesta de glucoproteína y la acumulación de material en el mesangio, la lesión se ve como: 1) Una glomerulosclerosis modular; 2) Una acumulación difusa de glucoproteína en las zonas de glomérulo; 3) Una mezcla de las dos. Paradójicamente, la membrana basal engrosada se más permeable a las macromoléculas, y por ello se produce proteinuria. Según progresa la lesión todo el glomérulo puede ocluirse por entero, -- con pérdidas de la función renal, uremia y muerte. Se añaden a estas, lesiones microvasculares a causa de aterosclerosis acelerada y de elevada frecuencia de hipertensión y nefrosclerosis arteriolar en los diabéticos con nefropatía.

El material acumulado es un complejo de glucoproteína específica y que contiene un exceso de hidroxilisina a la que se adhiere el disacárido glucosagalactosa.

Al igual que en la retinopatía, el tratamiento de la nefropatía diabética se dirige a controlar la diabetes. Las infecciones del aparato genitourinario en particular como, las infecciones en otras partes, tienden a agravarse y acelerar la nefropatía con la descompensación diabética. Con la insuficiencia renal la diálisis crónica con o sin trasplantes es la única forma directa de terapéutica; sin embargo, la aterosclerosis generalizada hace difíciles de hacer y mantener las anastomosis vasculares, la susceptibilidad del diabético a las infecciones contribuye a agravar el problema. A esto se añade que los trasplantes tienen un alto riesgo por ser necesaria la inmunosupresión y sólo los sujetos con insuficiencia renal avanzada, pero que están en buenas condiciones, deben ser consideradas como candidatos. Por tan--



to, básicamente el tratamiento de la nefropatía diabética es semejante al de la insuficiencia renal producida por glomerulonefritis crónica, riñones poliquísticos u otras causas. El tratamiento comprende uso juicioso de diuréticos y antihipertensivos, dieta proteínica restringida y ajuste cuidadoso de ingestión de electrólitos.

**Sistema nervioso:** La diabetes afecta al sistema nervioso igual que a otros órganos y tejidos. Predisposición marcada del diabético a la aterosclerosis, particularmente de las arterias de mediano calibre y pequeño, lo predispone al infarto. Si la arteria afectada es una de la médula espinal, el resultado es paraplejía, infrecuentemente pero desastrosa. Rara vez la esclerosis puede afectar una raíz nerviosa de ser así la consecuencia es una radiculopatía limitada a un dermatoma. Más frecuentemente es un sólo nervio periférico el afectado y se presenta pérdida repentina de funciones sensoriales y motoras acompañadas de dolor. Afecta los nervios radial o peroneo y más frecuentemente el motor ocular común que produce oftalmoplejía del nervio facial con parálisis de BELL. Afortunadamente la circulación colateral corrige la mayoría de las deficiencias y la neuropatía desaparece en semanas o meses.

El problema más frecuente en la diabetes es la neuropatía periférica, se presenta en cerca del 90 por 100 de los casos con diabetes durante 10 o más años. El caso típico se presenta después de ocho a 12 años de diabetes confirmada, con anestesia simétricamente burda tipo calcetín, principalmente de extremidades inferiores, que produce disminución de sensibilidad vibratoria y tacto fino. Ocasionalmente progresa después de meses o años hasta anestesia casi total o total. Paradójicamente, existe neta hiperestesia y dolor, frecuentemente nocturnos,

pocas veces muy intensos. Afortunadamente para el paciente, la naturaleza progresiva de la neuropatía misma proporciona alivio al dolor después de algunos meses y ocasionalmente después de un año o más, y produce desde hipoestesia hasta anestesia total de la zona, probablemente debido a la pérdida total de la función nerviosa sensorial. Los reflejos tendinosos profundos en la extremidad inferior casi siempre están disminuidos o ausentes en estos individuos.

El estudio histológico muestra desmielinización segmentaria. La diabetes experimental en animales se asocia con la acumulación de sorbitol y fructuosa en los nervios periféricos, probablemente en las células de Schwann, también afecta la velocidad de la conducción nerviosa que se retrasa un tanto. Esta secuencia patogénica puede explicar o no la mayoría de los casos de neuropatía diabética, debido a que la neuropatía se presenta con igual frecuencia en diabéticos sin hiperglucemia de ayuno, particularmente en ancianos: de aquí que la base bioquímica se considere sólo como una conjetura. Hallazgos similares en ancianos sin diabetes sugieren que la neuropatía periférica es parte de un síndrome de senectud acelerada o de diabetes, manifiesta en el sistema nervioso.

La neuropatía diabética puede llegar hasta la anestesia sensorial total y, como se ve en la sífilis con tales, la rodilla y la cadera no tienen las defensas de la extremidad normal para proteger su integridad; consecuentemente, el trauma crónico de las articulaciones conduce a su destrucción y a la llamada "articulación de Charcot". La pérdida de la sensación de posición también causa ataxia, llamada pseudotabes de la diabetes. Del mismo modo, los callos pueden hacer las veces de cuerpos extraños, repentinamente se lesionan en el pie anestesiado y -

dan lugar a úlcera e infección denominada "úlceras neuropáticas". Pero aún la anestesia del pie evita que el paciente reconozca, no sólo los problemas antes mencionados, sino también para reconocer los verdaderos cuerpos extraños tales como las tachuelas. La cuidadosa inspección diaria de los pies y tratamiento profesional de callos y abultamientos y los zapatos cuidadosamente ajustados son indispensables para prevenir infecciones, úlceras y amputación subsecuente.

Un síndrome peculiar, "la amiotrofia diabética", generalmente se presenta en hombres de mediana edad o mayores, afecta la parte anterior de los músculos del muslo, frecuentemente con dolor; puede deberse a una aberración metabólica de la terminación de los nervios. Como otras mononeuropatías puede no presentar remisión, pero generalmente termina de 12 a 24 meses.

El sistema nervioso autónomo también es afectado por las secuelas neurológicas que lesionan vías simpáticas, parasimpáticas y sistema circulatorio. Pueden manifestarse como "hipotensión ortostática causada por la afección de los nervios autónomos aferentes y eferentes. Como consecuencia de alteración en la producción de renina renal, hay disminución de la producción de angiotensina, que también puede contribuir al problema. La disminución de la sudación también es de observación común aunque rara vez puede presentarse hiperhidrosis. La impotencia en los hombres diabéticos es extremadamente frecuente, y también es producto de la afección autónoma; no es rara la eyaculación retrógrada. Frecuentemente también es afectado el aparato digestivo, con signos de vaciado gástrico lento (gastropatía diabética), náuseas, anorexia, vómito y notable pérdida de peso, no como las que se ven en los pacientes con depresión mental o padecimiento gastrointestinales -

malignos. Los intestinos delgado y grueso pueden estar afectados, el primero da lugar a un síndrome de "mal absorción" y el último a diarrea generalmente nocturna o a estreñimiento y ocasionalmente a "megacolon".

La neuropatía autónoma afecta también a la vejiga dando lugar a distensión sintomática, ocasionalmente con varios litros de orina residual que puede demostrarse por el abultamiento del abdomen inferior y hábito de orinar 24 horas, consiste en volúmenes de excreción más pequeños cada vez. Obviamente, la susceptibilidad de las infecciones del aparato urinario es muy neta en estos individuos. La caterización está contraindicada, a menos que sea indispensable. El tratamiento de todas estas enfermedades es inespecífico, dirigido principalmente al mejor control de diabetes. Paradójicamente muchos enfermos con neuropatía periférica que están bajo mejor homeostacia de insulina-carbohidratos han empeorado de la neuropatía, posiblemente debido a mejorías transitorias en los nervios aferentes. El paciente con afección de la vejiga puede necesitar caterización permanente o cirugía genitourinaria para revisar la vía de salida para mejor descompresión de la vejiga. Varios agentes colinérgicos pueden ser útiles en las disfunciones vesiculares y gastropatías. Ocasionalmente si la diarrea es grave, las drogas antimicrobianas y las anticolinérgicas pueden ser paliativas de las afecciones del intestino. La predisposición del diabético a accidentes vasculares del sistema nervioso central debido a la aterosclerosis acelerada ya ha sido mencionada; sin embargo, la elevación ocasional de las proteínas por encima de 200 a 400 mg por 100 ml en el líquido cefalorraquídeo, es de mucho interés y se asocia con la neuropatía periférica, no con la enfermedad vascular. En algunos pacientes las proteínas se elevan sin neuropatía, y en otros puede haber neuropatía

tía sin elevación concomitante de proteínas. Sin embargo, los elementos celulares disminuyen o están ausentes, descartando que sean una infección inflamatoria o infecciosa.

**Piel:** Las manifestaciones dermatológicas de la diabetes provienen de las anormalidades micro y macrovasculares causadas por la predisposición a las infecciones de los diabéticos, y por alteraciones resultantes de los lípidos sanguíneos.

La necrobiosis lipofídica diabética es una enfermedad rara pero impresionante de la piel, más frecuentemente en las mujeres que en los hombres, que puede preceder a otros signos clínicos y síntomas de diabetes aunque generalmente se presenta en el área pretibial, puede aparecer en otros sitios, particularmente en el dorso de los pies. La lesión madura está nítidamente limitada, no es dolorosa y constituye una zona de piel atrófica, generalmente muy pigmentada, con pequeñas telangiectacias en la periferia. Frecuentemente siguen a un trauma en la zona, pero muchas veces su aparición no ha sido provocada. Las lesiones que empiezan como pápulas rojas elevadas coalescentes, que se extiende, pueden permanecer estacionarias, o aún regresar, sin que pueda establecerse relación con otros problemas que el paciente pudiera tener. Muchos diabéticos, particularmente los que han padecido largo tiempo, tienen la piel de aspecto céreo con pequeñas manchas caféas parecidas a pecas que aparecen frecuentemente sobre las extremidades inferiores. Estas lesiones y la necrobiosis son probablemente debidas a la microangiopatía similar a aquella que se encuentra en riñones a nivel del glomérulo y en capilares retinianos.

La enfermedad macrovascular o aterosclerosis frecuentemente se manifiesta en la piel por gangrena secundaria e isquemia. Más frecuente

mente una o más extremidades distales quedan afectadas pero ocasionalmente el pie o el miembro inferior completo pueden resultar afectados.

Pocas veces dedos o zonas localizadas en la piel en cualquier sitio del cuerpo pueden resultar afectadas, probablemente y, secundariamente a oclusión de pequeñas arterias si las colaterales han quedado previamente alteradas por el mismo proceso.

Las infecciones de la piel son extremadamente frecuentes, particularmente si el paciente no controla bien su enfermedad. Son comunes las infecciones por estafilococos y estreptococos que se presentan con mucho más frecuencia que si no se padece diabetes y pueden conducir a destrucción rápida y extensa, a menos que se utilicen antimicrobianos a grande dosis y la diabetes quede bajo control. En el diabético son más frecuentes los abscesos rectales, furunculosis, hidradenitis, celulitis e infecciones intertriginosas causadas por hongos como desmatofitosis de pies. Obviamente las áreas de isquemia, especialmente en los pies, son extraordinariamente susceptibles a las infecciones.

Xantoma de los diabéticos (xantomatosis eruptiva): un pequeño porcentaje de los diabéticos mal controlados muestran notable elevación de lípidos circulantes cuando aumentan los triglicéridos por largo tiempo se acumulan no sólo en macrófagos del hígado y bazo, sino también en depósitos de piel que se presentan como grupos de pápulas, generalmente eritematosas en la base, de color amarillo pálido en el centro llamadas xantomas eruptivas. Más frecuentemente se encuentran en glúteos y extremidades, pero también pueden localizarse en otros sitios. El diagnóstico se hace en presencia de lipemia en vasos retinianos, o por la turbiedad del aspecto cremoso blanco del suero. La clasificación de hiperlipidemia se hace por electroforesis en tipos --

I (hiperquilomicronemia), IIb (hipercolesterolemia mixta e hiperquilomicronemia), IV (hipertrigliceridemia endógena), V (hiperquilomicronemia e hipertrigliceridemia endógena).

Si la diabetes es secundaria al tipo IV, el tratamiento diabético estandar se inicia con restricción de carbohidratos y lo más importante, que el paciente excedido de peso siga una dieta hipocalórica. Los tipos IIb, IV y V se asocian también a menudo con diabetes, hiperlipidemia y diabetes se tratan por separado según el tipo y la severidad de cada una.

**Aterosclerosis:** la diabetes, en todas las edades, está asociada con aterosclerosis acelerada. La insuficiencia coronaria en mujeres premenopáusicas es de 20 veces más común que en las mujeres no diabéticas. El infarto de miocardio en hombres de 40 años casi siempre está asociado con diabetes, o una enfermedad familiar de los lípidos. El 50% de todos los diabéticos mueren prematuramente de infarto del miocardio. La supervivencia de cinco años en diabéticos con infarto del miocardio sólo alcanza 30% a este período. Las arterias periféricas son afectadas más severamente, y la gangrena en pies causada por esque mia es 70 veces más frecuente en diabéticos. Muchas explicaciones se han ofrecido para este tipo de aterosclerosis acelerada; una de ellas implica defectos en el metabolismo de lipoproteínas. Aproximadamente la quinta parte de todos los diabéticos muestran elevación del nivel de triglicéridos circulantes, principalmente aquellos de la región pro beta (hipertrigliceridemia endógena), que se clasifican como hiperlipoproteinémicas del tipo IV, tienen diabetes confirmada o intolerancia a la glucosa. Otras alteraciones de los lípidos en la diabetes, particularmente los tipos IIb, III y IV, han aumentado en frecuencia; sin -

embargo, la aterosclerosis prematura en la mayoría de los diabéticos - está fuera de proporción para la cantidad mínima o ausente de lípidos circulantes.

Se ha dicho que la síntesis de colesterol directamente en los vasos, y la alteración de las membranas basales, dan lugar primero a la microangiopatía de los "vasa vasorum" después a la aterosclerosis. La secuencia patogénica no se ha determinado, ni en los diabéticos ni en los no diabéticos.

El tratamiento se presta a incertidumbre, debido a que la mayor parte de las dietas para los diabéticos restringen carbohidratos, con aumento de ingestión de grasas, lo que puede contribuir a la aterosclerosis. Se sugiere generalmente, que la dieta contenga la mitad de calorías procedentes de grasas, siempre que sean poliinsaturadas. En las dislipidemias específicas, se utiliza el clofibrato, el ácido nicotínico y colestiramina. Como hecho interesante, se ha demostrado que los exudados grasos en fondo de retina disminuyen significativamente - usando clofibrato en el tratamiento, pero se ha demostrado la mejoría visual. Lo más importante es el efecto sinérgico de fumar en el aumento de la afección vascular; con la predisposición del diabético, hace que la abstinencia de cigarrillos constituya una de las partes más importantes en la terapéutica de cualquier diabético. Finalmente aunque se ha demostrado que el control óptimo de la diabetes puede contribuir a mitigar las complicaciones microvasculares, existen pocos datos de - que el control tenga efecto sobre la aceleración de la aterosclerosis, indica que la predisposición puede ser una anomalía inherente a la - relación estrecha con la herencia de la diabetes, pero independiente - de las anomalías en la homeostasia insulina-glucosa.



**Infección:** en cualquier etapa de la diabetes las infecciones con signo diagnóstico y amenaza constante. Las razones son múltiples y variadas, incluyen disminución en movilidad y potencia de los macrófa---gos, para fagocitar las partículas infecciosas, y el substrato relativamente rico por la hiperglucemia para los microorganismos. Añádanse - a estos factores, disminución en la vascularización, particularmente - en extremidades inferiores, causa infecciones de mayor consideración. Los organismos invasores, como diversos hongos, encuentran en el diabético, un organismo único para desarrollarse favorablemente, igual que en pacientes con inmuno deficiencias por afecciones hereditarias o adqueridas. El diabético está no sólo predispuesto a infecciones de tejidos blandos, como furunculosis, abscesos gingivales, o abscesos perinefríticos sino también meningitis, osteomielitis y muchas otras. La mucormicosis se presenta casi exclusivamente en diabéticos no controlados, o con cetoacidosis: manifiesta por rápida invasión y destrucción de órbitas y senos nasales: erosiona después los vasos más grandes y - penetra en el ojo mismo, y aún en la sustancia cerebral.

**Acromegalia.** La administración de hormona del crecimiento provoca una resistencia a la insulina, y de la misma manera el exceso de secreción endógena de dicha hormona requiere concentraciones elevadas de insulina para elevar o mantener la homeostacia de la glucosa. En algunas series de casos, 20 a 50 por 100 de los pacientes con acromegalia han mostrado tener diabetes franca o intolerancia a la glucosa. En todos los pacientes existe depresión de la sensibilidad a la administración de insulina como se ha comprobado por la importante disminución - de los efectos hipoglucemiantes de 0.1 unidad de insulina por kg de peso corporal administrada intravenosamente. Antes de contar con las -- pruebas inmunológicas para demostrar la hormona del crecimiento, el --

diagnóstico se hacía en base a clínica y signos de agrandamiento de la silla turca elevación de fosfatos séricos y resistencia a la insulina. Actualmente cualquier paciente con características sugestivas de acromegalia o signos de crecimiento pospuberal de extremidades y mandíbulas, engrosamiento y aspecto tosco de la cara y piel, particularmente de los dedos, aumento de sudación o síntomas de exceso de hormona del crecimiento, deben ser sometidos a pruebas para demostrar la diabetes y tratados a base de dieta con o sin insulina a lo que deba sumarse el tratamiento de la acromegalia.

Síndrome de Cushing: el exceso de glucocorticoides, administrados o de secreción, endógena, puede producir intolerancia a la glucosa o signos clínicos de diabetes franca en uno de cada cinco adultos. Aunque existe ligera resistencia a los efectos metabólicos de la insulina, la intolerancia a la glucosa se presenta también en relación al aumento de gluconogénesis y posiblemente a disminución de la capacidad de las células beta para liberar insulina.

En cualquier diabético, particularmente con características iniciales, sugestivas de faces de luna llena, joroba de búfalo u obesidad en tórax, con estrías abdominales, osteoporosis, hipertensión o psicosis, debe investigarse hiperactividad suprarrenal. La dificultad para el diagnóstico está en formas incipientes difícilmente demostrables de síndrome de Cushing, posibilidad que debe tenerse siempre en mente en cualquier diabético recientemente diagnosticado. Estos casos también requieren que la diabetes se trate de acuerdo con los signos y síntomas, hasta que la causa primaria del exceso de glucocorticoides se corrija. Se piensa que muchos de estos pacientes que requieren insulina tiene diabetes sacarina independiente, que se agrave por el exceso de

glucocorticoides.

Feocromocitoma. Frecuentemente se asocia con la diabetes sacarina por la supresión de la liberación de insulina de las células beta y también por la capacidad de los catecoles suprarrenales, para desdoblar el glucógeno hepático o inhibir la incorporación periférica de glucosa. Como en los pacientes contrauma grave y niveles altos de catecolaminas, este tipo de diabetes probablemente pueda presentarse en individuos sin diabetes verdadera que nunca vuelva a presentarse después de que el tumor ha sido resecado. La tirotoxicosis, por otro lado, parece ser capaz de desenmascarar una diabetes sacarina latente, pero su efecto directo sobre el metabolismo de los carbohidratos es mínimo, y posiblemente este relacionado con el ayuno relativo de los pacientes hipermetabólicos. También el vaciado y la absorción aceleradas del estómago puede causar hiperglucemia notable al principio, en las pruebas de tolerancia a la glucosa ingerida semejante a lo que se ve en los individuos con gastrectomía.

Otras endocrinopatías que son diabetógenas incluyen el embarazo y el falso embarazo que se presenta en pacientes que reciben estrógenos exógenos. Muchos diabéticos latentes pueden hacerse diabéticos manifiestos si se les administran sustancias anticoncepcionales por vía bucal: el término medio estrogénico parece ser más diabetógeno que la progesterina. La hipopotasemia por hiperaldosterismo o durante la terapéutica diurética disminuye la liberación de insulina del páncreas y puede contribuir a la diabetes o una intolerancia a los carbohidratos.

Otro factor que conduce a la intolerancia a la glucosa es la hiperlipidemia pero, como ya se dijo, muchos de estos pacientes tienen probablemente diabetes independiente, y la relación fisiopatológica es desconocida.

Finalmente, gran número de enfermedades metabólicas y endocrinas se asocian con mayor frecuencia a la diabetes de lo que puede esperarse por la frecuencia en la población general. Esto incluye síndrome de Prader Willi, enanismo sexual ateliótico, síndrome de Schmidt, síndrome de Werner, síndrome de Refsum, ataxia de Friedreich, atrofia óptica y sordera nerviosa, síndrome de Turner y muchos otros.

Da mucho que pensar la frecuencia tan elevada de diabetes en casi todas las anormalidades cromosómicas y errores inatos del metabolismo. No hay aparente una respuesta clara que satisfaga.

**Diabetes lipostrófica.** Los pacientes con este síndrome, relativamente raro, tiene una forma peculiar de diabetes mínimas o sin cetoacidosis, pero netamente resistente a la insulina, con hipermetabolismo y ausencia congénita o adquirida de tejido adiposo demostrable macroscópicamente. Otras características importantes incluyen hiperlipidemia abundante y hepatomegalia, que causan cirrosis y, ocasionalmente varices esofágicas. También hay frecuentemente hipertrofia muscular, acatonsus nigricans, flebomegalia, pelo chino, piel engrosada y otras anomalías peculiares, como lesiones angiomasos quísticas en los huesos, agrandamiento de los genitales y ovarios poliquísticos. Se desconoce cómo estas características diversas (síndrome de Lawrence o síndrome de Lawrence Seip) están genéticamente o metabólicamente relacionadas. El tratamiento es sintomático, y la resistencia a la insulina suele ser ineficaz. La terapéutica con insulina; sin embargo, muchos pacientes se adaptan a sus intensas, polidipsia, poliuria y glucosuria. El examen histológico puede demostrar diseminación y reducción del número de células adiposas pequeñas, con pequeñísima cantidad de grasa.

En la variedad congénita, la escases del tejido adiposo es evidente, desde el nacimiento o poco después, pero la diabetes y otras secuelas pueden no aparecer hasta años más tarde. En las formas adquiridas o tardías, el tejido adiposo puede atrofiarse gradualmente a través de la infancia y la diabetes se presenta varios años después. Ambas formas parecen ser hereditarias a través de genes autosómicos recesivos. Las hipótesis sobre estas peculiaridades de la enfermedad incluyen falta de receptores celulares para la insulina, falta de efectos intracelulares de la insulina que responden por sí mismo, o posiblemente uno o más factores producidos en exceso por hipotálamo o hipófisis capaces de inhibir el efecto metabólico de la insulina.

**Diabetes secundaria, Hemocromatosis:** la hemocromatosis es una enfermedad hereditaria que se produce por depósito de hierro en diversos tejidos como el hígado, piel e hipófisis: también afecta páncreas endocrino. El tratamiento se dirige a la hemocromatosis por depleción de hierro mediante flebotomias y a la diabetes con insulina y dieta, dependiendo de la gravedad de la diabetes. Muchos pacientes requieren más insulina de la que puede esperarse por la simple destrucción de las células beta: la relativa resistencia a la insulina puede ser causada por una enfermedad hepática concomitante.

**Pancreatitis:** El páncreas endocrino también es afectado por la destrucción y la cicatrización consecuencia de pancreatitis aguda o crónica. Por tanto, la diabetes puede presentarse después de dolor abdominal episódico, periumbilical, que atraviesa hasta la espalda, asociado con la elevación de amilasas urinarias circulantes, que hace la pancreatitis más probable, particularmente si el paciente es alcohólico. El tratamiento de la diabetes es también como se ha indicado de -

acuerdo con la gravedad de la alteración de la homeostasia de los carbohidratos con amplia destrucción del páncreas, está indicada la total sustitución de insulina con dosis divididas (dos dosis, diarias) o intermedias (con o sin insulina de acción rápida). La mal absorción resultante de deficiencias exócrinas puede requerir de terapéutica con encimas pancreáticas por vía bucal. En pacientes con resección quirúrgica del páncreas debido a tumores, u ocasionalmente la sustitución del páncreas por tumor o infección, la terapéutica es semejante a la que se les da a los pacientes pancreatomizados después de pancreatitis. Muchos pacientes con cetoacidosis diabética aguda pueden tener elevaciones transitorias de la amilasa, posiblemente causadas por pancreatitis ligeras concomitante con la descompensación metabólica aguda pero no se observa la insuficiencia exócrina pancreática residual.

C A P I T U L O VII

## MANIFESTACIONES EN BOCA

La diabetes mellitus es uno de los trastornos endócrinos mejor conocidos. Para valorar el efecto de la diabetes sobre las estructuras orales, debe hacerse una distinción entre pacientes no controlados y controlados.

En los pacientes juveniles no controlados, la diabetes conduce a una rápida destrucción del periodonto. Dado que existe alguna formación de la alteración periodontal en el 75% de todos los adultos diabéticos no controlados, se encontrará una similar destrucción de los tejidos periodontales. Sin embargo, las lesiones se desarrollan durante un mayor período de tiempo, dependiendo de los hábitos higiénicos generales del diabético. Sin duda alguna, existe una relación entre alteración periodontal y trastorno diabético en el sistema vascular. En las paredes de los vasos sanguíneos de los cortes histológicos se encuentra material PAS positivo.

En los pacientes de edad juvenil, las alteraciones clínicas en el periodonto no son patognomónicas en el estudio histológico. Sin embargo las encías asumen a menudo un color rojo intenso, y los tejidos parecen adematosos y agrandados. La pérdida o sea es rápida y los dientes se apelotonan y se aflojan. La formación de bolsas periodontales profundas origina abscesos periodontales recidivantes. Se produce una abundante deposición de despojos y de sarro, y la susceptibilidad a las caries aumenta en los casos de higiene bucal descuidada. Una disminución en el flujo salival contribuye a la caries de evolución rápida.

Los pacientes diabéticos muestran una disminución en la resisten-

cia a las infecciones generalizadas y locales. Los niños a menudo han sido llevados al hospital en un estado de coma diabético tras una simple extracción de un diente abscedificado o una infección periapical - aguda corriente de un diente caduco. Los focos orales de infección de origen periodontal o periapical deben ser eliminados. Si se requiere una intervención quirúrgica, hay que valorar el estado diabético e insistir un adecuado tratamiento.

La diabetes mellitus es una enfermedad que, según muchos, pueden causar un incremento en las caries dental, posiblemente a causa de su conocida asociación con la excreción de glucosa en los casos no controlados. Actualmente, los datos disponibles no apoyan la opinión de que la diabetes es cariogénica. Esto quizá se deba a que la mayoría de -- los pacientes diabéticos se estabilizan pronto mediante una dieta que probablemente es menos cariogénica que la dieta normal. Los experimentos en animales han dado resultados dudosos, pues se encontró un aumento de caries en animales con diabetes por aloxán, mientras que en ---- otros hubo poco.

La utilización insuficiente de la glucosa causada por hipoinsulina interviene en la génesis de las lesiones periodontales registradas y mal definidas que acompañan a la diabetes mellitus, a saber, osteoporosis endóctica y disminución de la capacidad para la síntesis de - colágeno. Este último efecto se ha observado especialmente en forma de un retraso de la capacidad del paciente diabético no controlado o inestable para cicatrizar las heridas traumáticas o quirúrgicas. Se pensó que la reducción de la formación de colágeno y hueso tal vez sea el resultado de una hialinización vascular que produce una relativa in suficiencia vascular.



Se ha observado una microangiopatía en la vasculatura gingival - de pacientes prediabéticos y diabéticos, la aproximación de las células endoteliales, acumulación de una sustancia PAS positiva y sin estructura en una zona que correspondía a la membrana basal endotelial, y construcción del lumen vascular. Manifiestan la lesión microcirculatoria. También puede haber depósito de lípidos en la pared vascular.

La microangiopatía se extiende a veces por los vasos nutrición -- que conducen a fibras o troncos nerviosos y producen una neuropatía -- diabética dolorosa urgente. Así ocurren síntomas hiperestésicos en la encía y mucosa. También puede haber zonas de disminución de la sensibilidad.

Se ha dicho también que el trastorno de la actividad del ácido ascórbico y disminución de los niveles del complejo vitamínico B en los tejidos y sangre del paciente diabético son factores que hay que tener en cuenta en la patogénesis de los defectos periodontales. Se incluye - dentro del grupo de periodontopatías asociadas con diabetes los abscesos periodontales recidivantes, masas fungosas de tejido de granulación en los orificios de las bolsas periodontales, pérdida de hueso de soporte y alveolar y aflojamiento de los dientes.

El flujo salival se halla a veces disminuido en pacientes con diabetes mellitus, lo cual provoca xerostomía. Esto favorece la acumulación y retención de alimentos, restos de placa y cálculo disminuye la autoliempieza bucal y facilita a causa de ello, la inducción o agravación de una inflamación gingival. La disminución del flujo salival -- también permite la proliferación excesiva de microorganismos indígenas bucales o de los surcos, como estreptococos, que producen o agravan la inflamación gingival.

Es raro que la diabetes se revele por signos bucales y dentarios: trastornos del gusto, olor acetonémico del aliento, gingivitis congestiva, edema de la mucosa bucal, cicatrización retardada de una herida de extracción, parodontitis, glosodina, parestesia lingual, neuralgia facial, etc.

Por otra parte, las lesiones bucodentarias no son frecuentes en la diabetes; pues no se hallan en relación con la intensidad de la glucosuria entre las que pueden observarse, es preciso mencionar sequedad bucal, aumento de la viscosidad salival, acidez del pH, disminución -- del poder diastásico de la saliva, glucosialia, etc; abundancia en sarro, trastornos del gusto, sabor azucarado, boqueras, la mucosa de una comisura se engruesa, formando una película blancusca, dividida en dos porciones por una fisura transversal: a veces existen varias fisuras. El diabético molesto por la sensación penosa de esta película, pasa -- frecuentemente la punta de la lengua sobre los labios y las comisuras, con lo que se provoca maceración e infección: existe glositis superficial; aftas bucales, excepcionalmente estomatitis gangrenosa; parodontitis generalizada; ninguna correlación entre diabetes y caries; se ha señalado la hipertrofia-parotídea; las hemorragias espontáneas o después de la extracción no son más frecuentes y persistentes en los diabéticos, a menos que existan lesiones hepáticas o de hipertensión.

Lo que importa saber particularmente es que, como en toda otra infección; las infecciones bucodentarias son una causa de agravación para la diabetes (coma). Es preciso proscribir el concepto del diabético intangible desde el punto de vista estomatológico; las supuraciones deben ser drenadas y suprimidas.

Antes de intervenir, es conveniente, sin embargo, esperar a que --

el diabético esté equilibrado, excepto en caso de urgencia; en efecto, si bien la intervención presenta peligros en el diabético, la absten-- ción, cuando existe una urgencia, implica infinitamente más peligros. De todas formas, es necesario actuar de acuerdo con el médico corres-- pondiente.

C O N C L U S I O NMANEJO DE UN DIABETICO POR EL ODONTOLOGO.

- 1.- Control de la diabetes.
- 2.- Rayos X.
- 3.- Uso de antibióticos antes y después del tratamiento.
- 4.- Examinar frecuentemente al paciente.
- 5.- Rigurosa higiene bucal.
- 6.- Tratar focos infecciosos.
- 7.- En caso de tratamientos urgentes, intervención quirúrgica, cerciorándose del control que sigue el paciente.
- 8.- Evitar emociones desagradables.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad muy frecuente que está estrechamente ligada al área que nosotros manejamos, ya que un gran número de síntomas se presentan en la boca, por lo tanto, se debe tener la capacidad para reconocerlas y valorarlas adecuadamente.

En esta enfermedad se encuentra limitada la permeabilidad celular para el paso de la glucosa al interior de la célula mientras que la glucemia puede ser normal. La permeabilidad de las células para el paso de glucosa es permitida por la acción de una hormona que se produce en el páncreas, precisamente en los islotes de Langerhans por las células B llamada insulina.

En el diabético joven se le llama diabetes juvenil, el problema principal que existe en este caso es el déficit de insulina, mientras que en el adulto la producción de insulina es normal en cuanto a cantidad, pero su acción no es adecuada.

Los síntomas más comunes en la diabetes mellitus son: poliuria, - propensión a infecciones, pérdida del peso, debilidad muscular, y en - mujeres, prurito en la región vaginal y aborto espontáneo. Su trata-- miento se lleva a cabo mediante dietas especiales de 1,500 calorías se - gún el estado de gravedad. Se usará insulina de acción rápida, insuli - na intermedia o prolongada en caso de enfermedad. Se diagnostica que en sus comienzos se administran hipoglucemiantes orales como la tolbu - tamida, biguamida y dibencilamida.

Los síntomas orales que se presentan son: Boca seca, ardor de mu - cosa, abscesos gingivales y periodontales, persistentes y residivan-- tes, movilidad dental, olor dulzón. El diagnóstico se orienta, además de síntomas generales y dentales por algunas técnicas de laboratorio, la cantidad de glucosa en la sangre tomada en ayunas puede ayudarnos, mucho mejor es la prueba de curva de tolerancia a la glucosa, que es - cuando se debe terminar la gluemia (cantidad de glucosa en sangre) -- Otras complicaciones son: daños a nivel vascular desarrollando altera - ción arteroesclerótica retinopatías y nefropatías.

Si el enfermo no es tratado adecuadamente por el Cirujano Dentis - ta al administrar anestecia con vasoconstrictor (adrenalina), pone en peligro la vida del paciente al elevarse la curva de glucosa provocan - do el coma diabético.

De ahí que el Cirujano Dentista trata cada día de ampliar sus co - nocimientos enfocando su interés hacia la Diabetes Mellitus debido a - la frecuencia de casos a los que se enfrenta al tratar pacientes con - éste tipo de padecimientos ya que para ello debe instruirse o profundi - zar en lo que, hasta ahora, de ésta enfermedad se conoce, al igual que debe comprometerse con el paciente orientándolo acerca de los cuidados

que debe tener si es que padece este mal porque esto también forma parte del tratamiento que se proporciona para evitar así, que recurra al médico en carácter de urgencia por no haber sido tratado adecuada y oportunamente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anatomía Humana. M. Prives et. al. editorial Mir de Moscú. tercera edición 1978 Tomo I.
- 2.- Diabetes Explicada. Dra. Ira J. Laufer Herbert Kadison. editorial Diana. México 1980.
- 3.- Estomatología. Michel Dechaume. editorial Toray Masson. España 1969.
- 4.- Histología. Roy Greep. editorial El Ateneo. Argentina 1968.
- 5.- History of Diabetes Mellitus. N.S. Papaspiros. editorial Stuttgart Alemania. segunda edición 1958.
- 6.- Lesion del Sistema Nervioso en la Diabetes Mellitus. V.M. Prijozhan. editorial Mir de Moscú, 1979.
- 7.- Manual de Fisiología Médica. William Ganong. editorial El Manual Moderno. quinta edición. México 1970.
- 8.- Medicina Interna. Harrison et. al. editorial La Prensa Médica Mexicana. cuarta edición, México 1971.
- 9.- Patología Oral. R.J. Gorlin, H.M. Goldman. editorial Salvat. primera edición.
- 10.- Principios de Fisicoquímica, Química Orgánica y Bioquímica. John R. Holum. editorial Limusa - Wiley. primera edición, México 1971.
- 11.- Tratado de Endocrinología. Robert Williams. editorial Salvat. tercera edición - México 1969.
- 12.- Tratado de Medicina Interna. Cecil - Loeb. Besson McDermott. editorial Interamericana. Tomo II, España 1972.

#### FE DE ERRATAS

Pág. 2 renglón 11 dice Temores, debe decir Tenores.

Pág. 5 renglón 4 dice pernos, debe decir perros.

Pág. 8 renglón 2 dice ensimas, debe decir enzimas.

Pág. 20 a 26 renglón 2 páncreas exócrino se encuentra en fisiología y debe estar en -  
histología.

Pág. 44 fig. 21 dice diajetarios, debe decir dictarios.