



264  
5111

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
I Z T A C A L A

# La Importancia de la Diabetes en la Odontología

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

María Marcos Martínez Vázquez

SAN JUAN IZTACALA, MEXICO 1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	PAG.
TEMA I INTRODUCCION	1
TEMA II BREVE HISTORIA DE LA DIABETES	2
TEMA III A) DEFINICION DE LA DIABETES	7
B) HERENCIA Y OTROS FACTORES EN DESARROLLO DE LA DIABETES.	23
TEMA IV RETROALIMENTACION	
A) METABOLISMO EN EL SUJETO NORMAL Y EN EL DIABETICO	30
B) INSULINA	38
C) REGULACION DE LA GLUCOSA Y OTRAS SUSTANCIAS EN LA SANGRE	45
D) INFLAMACION E INFECCION DEL ENDOPERIO.	60
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFIA	64

## T E M A I

### I N T R O D U C C I O N

La diabetes es un padecimiento del cual existen descripciones clínicas desde el año 1700 A.C., en el papiro de Ebers. El nombre de diabetes se debe a Arateus y el de mellitus a Tomas Willis. Diabetes significa literalmente correr a través de un sifón.

La diabetes es un padecimiento congénito crónico, que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia y glucosuria. En este padecimiento existe deficiencia insulínica ya sea en su producción, o en su liberación o aprovechamiento; en una palabra, esta hormona no cumple su función.

Actualmente se acepta que la etiología de la Diabetes Mellitus es la hereditaria, de tipo autosómico recesivo. No se conocen los factores exactos que la determinan, así como la causa de las complicaciones que a través del tiempo presentan los pacientes.

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades más comunes, y debido a su carácter hereditario, se calcula que una de cuatro personas son portadoras de uno o dos genes, a través de los cuales el padecimiento pasa de padres a hijos.

## T E M A II

### BREVE HISTORIA DE LA DIABETES

La diabetes es una asombrosa afección no muy frecuente en el hombre, que consiste en un derretimiento de la carne y miembros del cuerpo en la orina, su vía es la común, es decir, los riñones y la vejiga; los pacientes nunca paran de orinar y el flujo es incesante, así como la apertura de acueductos. La naturaleza de ésta enfermedad es entonces crónica y toma un largo período para formarse, pero el paciente tiene poco tiempo de vida si la constitución de la enfermedad está completamente establecida; cuando el derretimiento es rápido, la muerte es pronta. Por otro lado, la vida es disgustante y dolorosa, la sed inextinguible y aunque se toma agua exesivamente, la gran cantidad de orina que se produce es desproporcionada y el enfermo no puede ni dejar de tomar agua ni dejar de orinar y si por un tiempo los enfermos se abstienen de tomar agua, sus bocas se secan al igual que sus cuerpos, las víceras parecen quemarse y ellos son afectados con náuseas, insomnio y una sed quemante y al poco ellos mueren. Por lo tanto me parece que la enfermedad adquiere el nombre de "DIABETES", como si proviniera de la palabra griega (la cual significa sifón), debido a que el fluido no permanece en el cuerpo, sino que utiliza el cuerpo humano como un escalón ( ), por el cual lo abandona. Estas características resaltan por algún tiempo, pero no por mucho, ya que la orina es pasada con dolor y la emaciación es desagradable, además de que no hacen que una gran porción de carne salga lento con la orina.

La causa de esto puede ser que algunas de las agudas enfermedades pueden haber dejado alguna calamidad en el área. También no es improbable que algo pernicioso derivado de otras enfermedades que ataquen a la vejiga y los riñones, puede ser algunas veces la causa de esta afección.

( ARETAFUS THE CAPPADOCIAN A.D.)  
81-138

Conocida desde hace más de 2,000 años, la diabetes, mencionada ya en el papiro de Ebers, en el cual se enuncian algunas de sus manifestaciones, al igual que Celsus (30 a 50 a.c.) las mencionó y fué el primero que dió una certada descripción de la misma.

Galeno consideró la poliuria base de una debilidad renal dentro de la diabetes.

Artius de Amida, simpatizante de la escuela de Galeno, recomendó (siglo VI) un tratamiento a base de sangrías, narcóticos y heméticos, tratamiento seguido por mucho tiempo después.

Sirsuta, que data también del siglo VI, en la India, menciona a la Diabetes como la enfermedad de la orina dulce.

Avicena, medico árabe (980-1037) dió una casi completa descripción de la Diabetes, mencionando algunas complicaciones asociadas a la misma, como la furunculosis y la tisis. Subrayó la presencia a la miel en la orina del Diabético.

Thomas Willis, médico inglés, encontró que la glucosuria además de tener valor diagnóstico, era constante.

Brunner, en 1968 después de varios experimentos posteriores a la extirpación, observó poliuria y polidipsia, pero no lo asoció con la Diabetes.

Thomas Cawley, en 1788 fué de los primeros en asociar a la Diabetes con el páncreas, pues en autopsias de pacientes diabéticos encontró destrucción del tejido pancreático y cálculos múltiples.

Johann Peter Frank, médico alemán, hizo la diferenciación de la Diabetes Mellitus y la Diabetes Insípida.

Michel E. Caurel, químico francés que en 1976 hizo la identificación del azúcar de la orina como glucosa. En 1841 Trommer y en 1848 Von Fehling, idearon el desarrollo de las pruebas de óxido -

cúprico como detección para el azúcar urinaria. Al unísono Bou - chardt, reemplazó dietas comunes por dietas específicas, de las - cuales cambiaba la ingestión de hidratos de carbono por grasas, señalando además, dietas bajas en calorías e indujo al ayuno.

Todos estos principios generales fueron seguidos por Allen, - Cautani, Falta, Naunynn, Von Norden y muchos otros.

La mitad del siglo XIX es notable por todas las básicas contribu - ciones que aportó sobre los hidratos de carbono, Claudio Bernard, quién también comprobó la existencia de glucosa en el hígado y - pudo asegurar una sobreproducción de glucosa hepática, por lo cual se encontraban niveles elevados de glusemia.

Paul Langerhans, descubrió en 1869, los islotes pancreáticos -- así llamados en su honor posteriormente por Langerhans.

Elliot P. Joslin; sus estudios sobre diabetes lo llevaron a pu - blicar su clásico tratado sobre la terapéutica de esta enfermedad en 1898.

Opie, en 1900 , encontró lesiones de los Islotes de Langerhans en un caso de Diabetes mortal.

Frederick M. Allen, perfeccionó en 1914 el tratamiento a base de dietas ya empezado por Bouchardat, además de los ayunos; sostiene - que la dieta está caracterizada por una laceración metabólica to - tal y no exclusivamente de los hidratos de carbono.

Banting y Best, en 1922, publicaron el descubrimiento de la in - sulina; a raíz de éste descubrimiento, que vino a revolucionar y a - brir una nueva era para este padecimiento, se incrementó el estu - dio de todas y cada una de las complicaciones que atañen a la -- Diabetes , principalmente las alteraciones vasculares, las cuales - fueron descubiertas hace aproximadamente un siglo, y cuyo estudio fué relegado hasta el descubrimiento de la insulina cuyo uso au - mentó la longevidad de los diabéticos , a raíz de ello fué cuando adquirió relevante importancia la comunicación o alteración vas - cular debido a su elevada frecuencia.

El primero que estudió las lesiones de retina asociada a la Diabetes Mellitus fué Henry Dewey Noyes,quién en 1867 hizo estudios a este respecto ;pero quién descubrió la patología retiniana del diabético o retinopatía diabética en 1877 fué Mac Kenzie.

Posteriormente vino un período en el cual no hubo publicaciones hasta el año de 1929, en el que Woltman, conjuntamente con Wilder, encontraron anomalías en los vasa-vasorum; del diabético, dentro de los cuales sobresalieron una proliferación endotelial y un pequeño engrosamiento dentro de la membrana basal capilar.

Armani publicó en 1875, vacuización hialina del epitelio -- tubular del riñon del diabético, y posteriormente, ocho años más tarde Frerich y Erlich descubrieron que las vacuolas contenían glucógeno; pero no fué sino hasta 1936 en que Kimmesstiel y Wilson describieron una lesión renal en el paciente diabético, que se caracterizaba por el depósito de una substancia hialina, y formaba uno o más nódulos de variable tamaño, de 20 a 100 Micras de diámetro situados en la periferia del glomérulo, éstos aparecen laminados y rodeados de una o más capas llenas de núcleos picnóticos.

En fases tempranas la presencia de capilares dilatados es frecuente que llenos de sangre, rodeen al nódulo. Según Kark y Guellman en dichos nódulos se pueden demostrar la presencia de fibras laminadas, las cuales también contienen mucopolisacáridos, lípidos y hemoglobina; ésta lesión es patognomónica de la Diabetes Mellitus.

Laippi y colaboradores, en 1944 describieron la glomeruloesclerosis difusa. Bell y Spulher la describieron nuevamente como lesión característica de la Diabetes Mellitus vino enseguida la publicación de las lesiones exudativas, que consistían en el depósito de sustancias eosinófilas y Schiff positivas presentes entre las células endoteliales del capilar glomerular y de la mem-

brana basal, dentro de la luz de éste y entre las células endoteliales de la cápsula de Bowman.

### T E M A III

#### A) DEFINICION Y DIAGNOSIS DE LA DIABETES

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica sistemática caracterizada por desórdenes en (1) el metabolismo de la insulina y los carbohidratos, grasas y proteínas y (2) la estructura y función de los vasos sanguíneos. Los principales síntomas y signos iniciales están usualmente relacionados a defectos metabólicos; posteriores descubrimientos demuestran que la enfermedad está unida con complicaciones resultantes de defectos vasculares.

La Diabetes Mellitus ordinariamente aparece como uno de dos reconocidos cuadros clínicos (a) la juvenil o de inicio en la Juventud propensa a la cetosis y (b) la del tipo más común, la del inicio en la madurez, resistencia a la cetosis. La incidencia de estas dos clases de diabetes son mostradas con sus características y comparadas en la tabla 1.

Las anomalías esenciales de la diabetes del comienzo en la juventud propensa a la cetosis está relacionada con la deficiencia absoluta de insulina, mientras que las de la diabetes de inicio en la madurez son más frecuentemente el resultado de una liberación retardada de endógeno en relación a la liberación de los carbohidratos, sin embargo, algunos pacientes con diabetes de comienzo en la madurez, de resistencia a la cetosis podrían tener capacidad anormal para la liberación y síntesis de la insulina.

Estas anomalías vasculares asociadas con la diabetes son frecuentemente referidas como complicaciones de la diabetes. Ellos consisten en cambios microangiopáticos, los que incrementan las lesiones características en la retina y los riñones.

Hay un tercer miembro en la triada diabética - la neuropatía - es pensado por algunos que es debido al defecto metabólico y por otros, ser el resultado de enfermedad vascular.

## PRUEBAS DE TOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS

Aunque varias pruebas pueden ser utilizadas en el diagnóstico de la diabetes, la más comúnmente aceptada es la prueba oral de tolerancia a la glucosa; esta puede consistir meramente en la determinación del azúcar en la sangre, en un estado de ayuno y después de dos horas de haber ingerido una comida que contenga aproximadamente 100 gm. de carbohidratos. (En un no diabético el azúcar en la sangre regresa a su nivel normal a las dos horas de la descarga de la glucosa). Un método más satisfactorio es la prueba standard de tolerancia a la glucosa, en la cual 100 gm de carbohidratos (01.75 gm. por cada kg de peso corporal) son administrados y el azúcar en la sangre es determinada a 30, 60, 90, 120 y 180 minutos y, en casos selectos, en cuatro, cinco y seis horas.

Debido a que es menos caro y más conveniente que la prueba oral de tolerancia a la glucosa, la determinación del azúcar dos horas después del postprandial, después del alimento, es comúnmente usada como un procedimiento de selección. Esto implica menor tensión en los pacientes cuya diabetes es de moderada a marcadamente severa. Sin embargo, cuando la intolerancia a los carbohidratos es benigna por ejemplo, (de niveles normales de azúcar en la sangre en el estado del ayuno y/o en el postprandial son por debajo de 200 mg por 100 ml.), la prueba oral de tolerancia a la glucosa es usada. En aproximadamente 75% de los pacientes observados en un estudio reciente, el valor de las dos horas de la prueba standard de tolerancia a la glucosa fue encontrada ser menor que la prueba del azúcar dos horas después del postprandial, después del alimento.

El criterio para el diagnóstico de la diabetes por medio de la prueba oral de tolerancia a la glucosa, difiere de clínica a clínica y de autor a autor. Los niveles críticos de azúcar en la sangre usados por varias autoridades son comparados en la tabla 2.

Cuatro factores deben ser considerados en la interpretación de éstos resultados:

PRIMERO .- Cuando un diagnóstico de real Deabetes Mellitus es hecha, varias condiciones y situaciones que podrían resultar en la disminución de la tolerancia a los carbohidratos, deben ser excluidas. Estas son listadas en la tabla 3.

SEGUNDO.- Debe ser reconocido que el criterio en la tabla 2 podría disminuir su valor en pacientes de edad avanzada. El estudio Tecumseh y otros, han demostrado que la incidencia de la tolerancia anormal de los carbohidratos, se extiende de 53 a 100 % en pacientes más viejos. El trabajo de Streeten y colaboradores, ha demostrado que la intolerancia a los carbohidratos ocurre en un 77% en sujetos de mayor edad. Investigaciones posteriores, afirman que esta tolerancia a normal de los viejitos no está relacionada ni con la retardada absorción de la glucosa administrada ni con el deterioro en la secreción de insulina, pero sí con la circulación de un alto nivel de insulina adversaria o con alguna otra forma de defectos periféricos en la glucosa tomada de la sangre.

Pozefsky y colaboradores, usando la prueba de tolerancia a la cortisona glucosa, notaron que durante la segunda hora de prueba, la tolerancia declinaba progresivamente con el avance de la edad. La pérdida de la tolerancia por la relación en la edad, fue mayor de 120 minutos, aumentando el incremento del promedio en el nivel de la glucosa en 17.6mg sobre 100 ml. por cada década sucesiva de vida. Ellos concluyeron que debido a esta influencia de la tolerancia a la glucosa, los niveles de normalidad para personas jóvenes no pueden ser aplicados a personas mayores. Ellos propusieron un plan por medio del cual los valores normales para la prueba de tolerancia a la cortisona glucosa pueden ser establecidos tomando como referencia la representación en individuos que son de edad similar.

TERCER.- El tercer punto a ser considerado en la interpretación de los resultados en una prueba dada de tolerancia a la glucosa, es la falta de su reproductividad en sujetos normales y diabéticos. Mc.-Donald y colaboradores, usando el criterio modificado en Fajans y -

Donn, encontraron una incidencia del 1% en las pruebas de anormales, en al menos una de seis pruebas dadas durante el período de un año a 334 sujetos normales. También en la diabetes el grado de intolerancia a los carbohidratos puede fluctuar; una prueba puede ser normal en un tiempo, pero marcada intolerancia puede ser notada en otro. Este fenómeno es demostrado en la tabla 4, la cual presenta el grado de variabilidad de la tolerancia a los carbohidratos en varias etapas de la diabetes. La situación extrema está representada por reportes ocasionales de la remisión de diabetes severa. La ocurrencia de estas variaciones indica que una sola prueba de tolerancia a la glucosa puede no necesariamente manifestar la presencia o ausencia de diabetes. Sin embargo, en muchos casos, tres o cuatro pruebas adicionales a intervalos de dos o tres meses usualmente resolverán la cuestión.

CUARTO .-El cuarto factor está relacionado al origen del ejemplar sanguíneo y al método de análisis empleado para determinar su contenido de glucosa. por ejemplo, cuando el método Folin-Wu (el cual mide todas las sustancias reducidas) es usado, cerca de 20mg. por 100 ml. deben ser sustraídos con el fin de convertir el valor obtenido al nivel real de glucosa. Además hay diferencias en el contenido de azúcar de la sangre capilar y venosa. por tanto, cuando un espécimen de (sangre capilar) es colectado por medio del piquete en el dedo, 30Mg. por 100 ml., deben ser deducidos para convertir el valor al nivel real de glucosa, figura No. 3 En adición desde que la concentración de la glucosa es considerablemente más alta en el plasma que en las células rojas, el hematocrito de los ejemplos que están probando debe ser tomado en consideración. Ha sido reportado que un 10% de variación en el hematocrito resultará en un cambio en el azúcar de 3.6 mg. por 100 ml. en la dirección opuesta. Por lo tanto, anomalías benignas en la tolerancia a la glucosa observadas en la anemia, podrían ser aparentes y no reales. Otras pruebas usadas en el diagnóstico de la diabetes son la de la tolerancia intravenosa a la glucosa, la de la tolerancia a la cortisona-glucosa y la de la tolerancia intravenosa a la tolbutamida. La prueba de tolerancia a la glucosa es usada en situaciones tales como desórdenes del intestino delgado, hipertiroidismo y para cierta investigación cuando es deseable evitar variaciones en la absorción de la glucosa, lo

que puede ocurrir con las pruebas orales.

La técnica de la prueba de la tolerancia intravenosa a la glucosa, varía. La dosis de la glucosa es usualmente .5 gm. por kg. esto puede ser administrado como un 20% de solución durante un período de 20 minutos o como una solución al 50% durante un período de tres minutos. En ambos métodos, múltiples especímenes de sangre capilar son tomados en un período promedio de una a dos horas. La interpretación de resultados depende del método usado, pero se basa principalmente en la tasa de crecimiento en el nivel de la glucosa, del piquete obtenido después de la infusión de la glucosa.

Los detalles de esta prueba han sido revisados por Amatuzio.

La prueba de tolerancia a la cortisona-glucosa se describe en el tema de "Diabetes y Herencia". El uso de la prueba de la tolerancia a la - tolbutamida ha sido discutido por varios autores. Posteriores procedimientos pueden tener especial valor en la determinación de la presencia o ausencia de la diabetes cuando no ha sido resuelto por medio del límite de la prueba de la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, debido a que la ruta oral de la administración de la glucosa puede simular - condiciones fisiológicas, la prueba oral de la tolerancia a la glucosa continúa en investigación para el diagnóstico de la diabetes.

#### DIABETES STEROIDES.

La Diabetes Steroides es el nombre dado a un deterioro en el metabolismo de los carbohidratos que resulta de uso de varios corticoesteroides adrenales. Aunque este efecto colateral es el que con frecuencia más se observa cuando los agentes son usados sistemáticamente, en casos raros puede ocurrir siguiendo la aplicación limitada de Steroides en el tratamiento de desórdenes dermatológicos. Aquellos gluco-corticoides aparentemente asociados con el mayor grado de deterioro del metabolismo de los carbohidratos están caracterizados por la presencia de un grupo 11-óxido.

La disminución a la tolerancia de los carbohidratos es el resultado de varios mecanismos. El principal es el incremento de la producción de glucosa por el hígado como resultado de la gluconeogénesis (por ejemplo, formación de glucosa, de grasas y proteínas). No hay evidencia de

que el efecto diabético de los esteroides sea debido a la destrucción o mayor degradación acelerada de la insulina. Otro mecanismo responsable por el decremento de la tolerancia a la glucosa es la movilización de ácidos grasos del almacén de los tejidos. No hay evidencia, sin embargo, de que los glucocorticoides tengan un efecto en el metabolismo intermedio de los lípidos. Otro mecanismo que ha sido postulado incluye una acción antagónica a la insulina por medio de la hormona del crecimiento y el decremento de la utilización de la glucosa por los tejidos.

La diabetes Steroides ha sido reportada en en 14% de los pacientes tratados con glucocorticoides por más de tres días. Esta forma de diabetes puede tener varias características incluyendo (1) glucosuria con hiperglicemia de grado variado, (2) tolerancia normal o disminuida de tolerancia a la glucosa, (3) ausencia de acidosis y cetonuria aun cuando la hiperglicemia es marcada, y (4) elevados niveles séricos de piruvato.

En muchos casos la Diabetes Steroides es invertida cuando la droga es descontinuada. De acuerdo con Fajans y Conn y otros, sin embargo, la ocurrencia de hiperglicemia y glucosuria en un paciente cuyo pretamien- to de tolerancia a los carbohidratos era normal, podra ser indicativo de real Diabetes Mellitus.

## DIABETES DE LA TIACÍDICA

"Diabetes de la Tiacídica" es el nombre aplicado a una forma de deterioro en el metabolismo de los carbohidratos que resulta de la administración de algunos diuréticos tiacídicos. La incidencia de este efecto colateral es variable y la respuesta de la hiperglicemia puede ser inconsistente. En algunos diabéticos conocidos aparentemente ocurrido inmediatamente en la iniciación de la terapia tiacídica mientras que ha permanecido benigna o es totalmente ausente en otros. Ordinariamente el incremento de hiperglicemia que se desarrolla en éstos diabéticos, puede ser contrarrestada por medio del incremento de la dosis del agente de hiperglicemia que el paciente está recibiendo por ejemplo, compuesto de sulfonilurea o insulina. Aunque este deterioro en la intolerancia a los carbohidratos raramente causa serias consecuencias. Diabetes acidosis fue encontrada en dos mujeres embarazadas, después de un tratamiento diurético. Pancreatitis ocurrida en cuatro pacientes después de un tratamiento de largo período con los tiacídicos y un fatal caso de diabetes tiacídica inducida ha sido reportado.

A pesar de toda investigación que se ha realizado, el mecanismo por medio del cual este tipo de intolerancia a los carbohidratos es producido, no ha sido claramente definido. Rapoport y Hurd han asociado la dificultad con Hipokalemia relativa. Ellos encontraron que pacientes tratados con tiacídicos mostraron mejoramiento en la tolerancia a la glucosa que seguía a la administración de dosis sustanciales de potasio. La reducción en la actividad de la insulina sérica fue encontrada que aceleraba o empeoraba de diuréticostiacídicos en cuatro pacientes con Diabetes Mellitus. Este valor se elevó solo parcialmente después de la discontinuación de droga.

Por otro lado, el efecto diabetogénico de estos agentes, puede ser atribuido al incremento de gluconeogénesis asociado con el levantamiento de la función adrenal como es indicado por el aumento en los niveles de 17 cetosteroides e hidrocorticoesteroides. Los efectos de los diuréticos tiacídicos en el metabolismo de los carbohidratos fueron medidos en nueve diabéticos y tres personas normales. Ninguna anomalía fue demostrada en la respuesta de la actividad de la insulina sérica a la glucosa. La prueba de la tolerancia a la insulina, la excre-

ción neurina, los esteroides, el potasio sérico, los ácidos grasos séricos no esterificados o la amilasa sérica. Sin embargo, una reducción del glucógeno en toda la sangre fue reportado en seis de siete pacientes.

Sobre las bases de esta información disponible, agregado deterioro de la intolerancia a los carbohidratos entre sujetos diabéticos o deterioro benigno entre sujetos no diabéticos debe ser anticipado cuando los tiazídicos son usados.

En muchos diabéticos la tolerancia a los carbohidratos es disminuida cuando la dosis de la hipoglicemia es incrementada. La frecuencia de este efecto colateral no vence la utilidad de los tiazídicos.

#### ETAPAS DE LA DIABETES

La historia natural de la diabetes, particularmente en sus principios cuando las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos eran medianas o ausentes, se están convirtiendo en un campo cada vez más importante. La Diabetes es como un drama en el cual la genética de los individuos determina su propio estado; su habilidad para resistir al inicio de la enfermedad, el héroe y el stress de la vida, la obesidad, el embarazo, la infección, cirugía, el envejecimiento, las enfermedades serias o ciertas endocrinopatías el villano .

El primer acto del drama es llamado "prediabetes" o por algunos, llamado "Diabetes pre-mellitus". Estrictamente hablando, estos términos denotan la presencia de algunos puntos que pueden ser asociados con el eventual desarrollo de diabetes clínica. Notablemente ausente, sin embargo, es evidenciada por la disminución de la tolerancia a los carbohidratos como se indica en la glucosa standard o en la prueba de tolerancia a la cortisona-glucosa.

Desde que el concepto de la pre-diabetes es relativamente reciente y la especificación de la mayoría de las características no han sido firmemente establecidas este diagnóstico es usualmente hecho retrospectivamente, por ejemplo, después de que los pacientes desarrollan franca -- diabetes clínica.

Hallazgos indicativos de pre-diabetes en un paciente dado incluyen diabetes en un gemelo idéntico o en los menos parecidos. Diabetes en ambos

padres o en parientes cercanos; ceguera; diabetes con manifestaciones vasculares y en la hembra una historia de abortos de bebés grandes, y otras más controvertidas asociaciones obstétricas. El cambio físico más significativo parece ser un incremento en la relación arterio-venular en la conjuntiva. El microscopio electrónico de aguja de biopsia de especímenes tomados del lóbulo de la oreja que muestra dilatación-venular con derrame.

En adición especiamente de la membrana basal glomerular ha sido encontrada en gran porcentaje de pacientes con una predisposición genética hacia la diabetes. También estudios bioquímicos indican que pacientes pre-diabéticos han incrementado la actividad de insulina sérica en la sangre. Finalmente, ha sido demostrado en un número limitado de familias con un alta incidencia de diabetes, una sustancia-humoral, antagonista sinalbumínica, la que se opone a la acción de la insulina.

El siguiente paso en la progresión de la enfermedad es la diabetes clínica. En este punto la tolerancia a la glucosa ordinariamente es normal, pero la intolerancia a los carbohidratos puede ser demostrada por medio de la prueba de tolerancia a la cortisona-glucosa. También la prueba de tolerancia a la glucosa puede mostrar resultados anormales durante el embarazo o la tensión. La diabetes subclínica es la primera etapa en la cual la descomposición de los islotes de Langerhans puede ser dicha a ocurrir.

Cuando la prueba de tolerancia a la glucosa se hace normal aun cuando los niveles de glicemia en el ayuno permanecen normales, diabetes latente es considerada estar presente. ( El grupo clínico Joslin no diferencia entre diabetes subclínica y latente. Estos investigadores combinan diabetes subclínica y latente en una categoría que ellos llaman "Diabetes Química" ). Finalmente, cuando los niveles de glucemia en el ayuno son constantemente anormales, el término "Diabetes evidente" es usado. Las cuatro etapas resumidas en la tabla No. 4

El tratamiento de los períodos iniciales de la diabetes consisten en el mantenimiento del peso normal del cuerpo por medio de una dieta razonable, ejercicio diario y la eliminación de infecciones y de factores conocidos como causas de tensión diabética. No es recomendado un-

TABLA No. 1

DIABETES ( Da comienzo en edad adulta) Resistencia a la cetosis compa  
rada con la diabetes (Juvenil) propenso a la cetosis.

	DIABETES RESISTENCIA A CETOSIS	LA DEABETES PROPENSA A LA CETOSIS.
EDAD DE INICIO	Frecuentemente <u>des</u> pués de los 35 años	Usualmente durante la niñes, pubertad, pero no siempre.
TIPO DE INICIO	Usualmente gradual	Repentino
HISTORIA FAMILI - AR DE LA DIABETES	Comunmente positiva	Frecuentemente positiva
ESTADO NUTRICIONAL	Obesidad usualmente presente.	
SINTOMAS	Tal vez ninguno	
HEPATOMEGALIA	No común	Más común
ESTABILIDAD	Las fluctuaciones - del azúcar en la san gre son menos marca- das	Grandes Fluctuaciones de azúcar en la sangre.
CONTROL DE LA DIABETES	Fácil, especialmente si el paciente se adhiera a la dieta adecuada	
CETOSIS	No común exepcto en la- presencia de unusual- tensión o sepsis desmo- derada a severa.	
INSULINA DEL PLAS- MA (ENDOGENOS)	La respuesta de la in- sulina del plasma pue- de ser 1) Adecuada pe- ro retardada de tal - modo que hipoglucemia postprandial puede es- tar presente cuando la diabetes es descubier- ta ó 2) Disminuida pe- ro no ausente.	

COMPLICACIONES VASCULARES DE LA DIABETES Y CAMBIOS DEGENERATIVOS

DIETA

INSULINA

AGENTES ORALES

Frecuente	
Si la dieta es utilizada enteramente la terapia hipoglucemiante puede no ser necesaria.	
Necesaria del 20 al 30% de los pacientes.	
Eficaz	Raramente eficaz

tratamiento específico para pre-diabéticos y diabéticos subclínicos sin embargo, la terapia sulfonilurea está siendo usada en el manejo de pacientes jóvenes no obesos con diabetes subclínica. Los resultados presentes indican mejoramiento en la tolerancia a los carbohidratos en la mayoría de estos pacientes. Los diabéticos evidentes, por su puesto, deben tener sus dietas ajustadas, ya sea que ellos estén en terapia hipoglicémica o no.

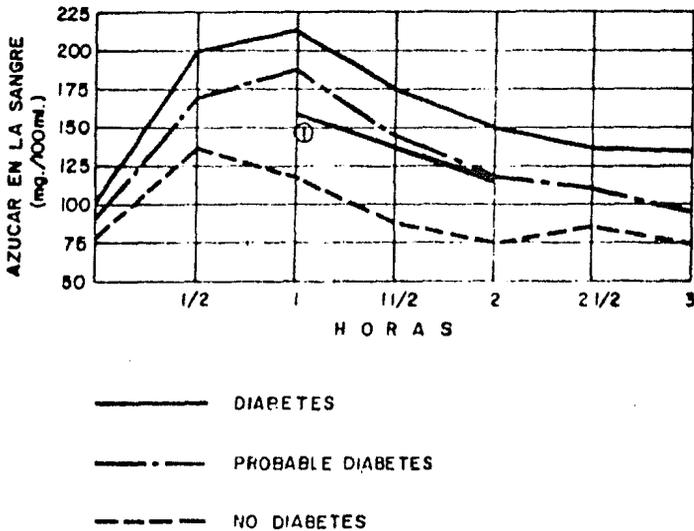
TABLA No. 2

CRITERIO PARA LA DIAGNOSIS DE LA DIABETES EN LA PRUEBA STANDARD DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

Azúcar en la sangre venosa ( Real glucosa en mg. por 100 ml.)

	AYUNO	½ Hr.	1hr.	1½ hrs.	2 hrs.
NORMAL	100	160	160	-	100
	100	160	160	-	100
PROBABLE-Normal	0	130-159	160-185	135	110-120
DIABETES	100-120	-	160	-	100
DIABETES-Normal	0	150	160	140	120
	110	160			

Los valores escritos en tipo regular fueron proporcionados por Ducan y los oscuros por Fajans.



① MARCA EL AREA DEL LIMITE ENTRE RESULTADOS NORMALES Y ANORMALES

TABLA No. 3

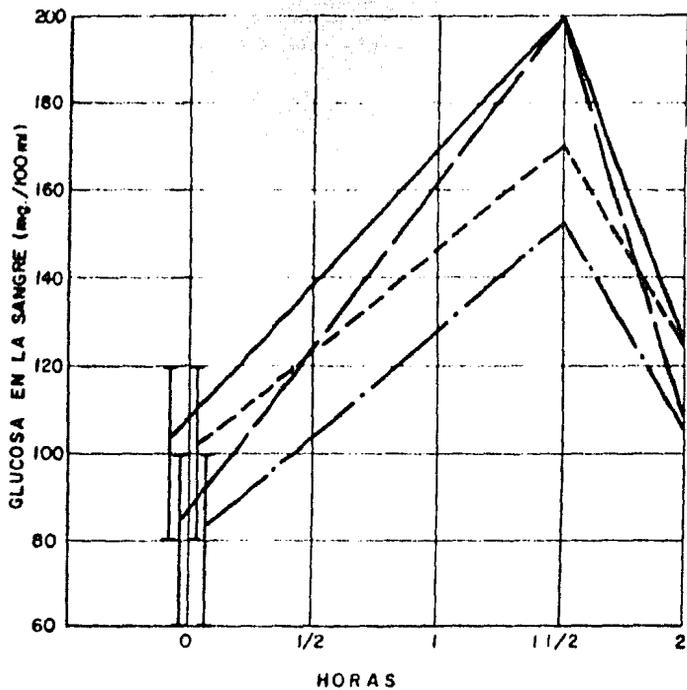
CONDICIONES CLINICAS QUE PODRIAN CONducIR A UNA PRUEBA ORAL ANORMAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

ALIMENTACION INADECUADA ANTES DE LA PRUEBA	ENFERMEDADES NEOPLASICAS
Malnutrición	Medicaciones tales como diuréticos tiacídicos, esteroides, epinefrina y morfina.
Obesidad	Condiciones no hereditarias asociados con la diabetes.
Infección	Hemocromatosis
Fiebre	Pancreatitis
Anormalidades endócrinas	Carcinoma del páncreas
Hipotiroidismo	Trauma pancreático
Hipertiroidismo	Síndrome de postgastrectomía
Desórdenes de la pituitaria	Tumores de los islotes celulares.
Acromegalia	Desórdenes en los lípidos -- incluyendo diabetes lipopatófica.
Hiperfunción adeno-cortical	Cauterizaciones y cirugías
Feocromocitoma	Factores psicológicos.
Enfermedad renal	
Tumores intracranianos	
Edad avanzada	

En el punto de vista de este factor representa tensión, un resultado anormal de la prueba de tolerancia a la glucosa probablemente indica la presencia de real diabetes.

FIGURA No. 3

VALORES NORMALES PARA LA PRUEBA STANDARD ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.



- ARTERIAL O CAPILAR
- - - - - ARTERIAL O CAPILAR (REAL GLUCOSA EN LA SANGRE)
- VENOSA
- . - . - VENOSA (REAL GLUCOSA EN LA SANGRE)

TABLA No. 4

CAMBIOS METABOLICOS Y VASCULARES EN VARIAS ETAPAS DE LA DIABETES.

ETAPA DIABETICA	TOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS			ACTIVIDAD CON INSULINA Y ANTAGONIS- TAS DE LA SI- NABULMINA	CAMBIOS VASCULA- RES.
	GLICEMIA DEL AYUNO	TOLERANCIA A LA GLUCOSA	TOLERANCIA A LA CORTISONA- GLUCOSA		
Prediabetes	Normal	Normal	Normal	Puede ser incrementado	+
Subdínica	Normal	Normal anor- mal durante el embarazo	Anormal	Incrementada	+
Latente	Normal ó Incrementada	Anormal	Prueba no necesaria	Incrementada	++
Evidente	Incrementada	Prueba no necesaria	Prueba no necesaria	Incrementada	+++

## B) HERENCIA Y OTROS FACTORES EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES.

La herencia ha sido ampliamente reconocida como un factor importante en la ocurrencia de la diabetes. Nuevas técnicas de investigación y una alta incidencia de esa enfermedad han estimulado los esfuerzos para encontrar formas de predecir qué individuos son los mayormente propensos a convertirse en diabéticos debido a que la literatura concerniente a la genética de la diabetes ha sido voluminosa, solamente estudios y conceptos representativos son incluidos en la siguiente discusión.

El primer estudio objetivo que indica un factor hereditario en la diabetes fué publicado por Pincus y White, quienes compararon la incidencia de la Diabetes Mellitus en padres, hermanos y otros parientes con controles diabéticos y normales. (TABLA 5)

La indicación adicional de que la diabetes es heredada está proveída por el análisis de la incidencia de la diabetes en gemelos de diabéticos. Este tipo de estudio es especialmente ventajoso ya que desde que los gemelos idénticos son genéticamente idénticos, mientras que los gemelos no idénticos no tienen gran similitud genética que la que tendrían con otros hermanos. Sin embargo, factores ambientales para ambos tipos de gemelos parecen ser más similares que para aquellos hermanos no gemelos. Sin embargo, una alta incidencia de diabetes quizás podría esperarse entre gemelos idénticos de diabéticos - que entre gemelos no idénticos. Un estudio reveló que la incidencia de la diabetes evidente en ambos gemelos en 33 pares de gemelos idénticos monocigóticos era de 48.5 % pero solo el 3.2 % en 63 pares de gemelos no idénticos dicigóticos. En otra investigación, la diabetes evidente fue demostrada en un 65 % de 46 pares de gemelos monocigóticos y en un 21% de 87 pares de dicigóticos. Es de gran importancia que cerca de la mitad de los monocigóticos habían desarrollado diabetes; esto llama la atención al fenómeno de penetrancia aún cuando hay una formación genética para la diabetes, la fundamental expresión clínica de un nivel elevado de azúcar en la sangre o de intolerancia a la glucosa ( Las marcas de la diabetes) pueden no estar presentes.

Es una teoría ampliamente aceptada de la genética de la diabetes que se transmite como un rasgo recesivo. Si esto es correcto habría tres tipos de individuos en la población con respecto al gene (d) de diabetes.

DD-homocigote , normal no diabético

Dd-homocigote , clínico normal (Transportador)

dd-homocigote , afectado (prediabético o diabético)

Estudios genéticos de la diabetes están basados en varias suposiciones incluyendo las siguientes:

- (1) que todos los individuos se convertirán en diabéticos evidentes a la edad de 80 años ( completa penetración ocurre a esta edad)
- (2) que el gene es un gene de frecuencia de equilibrio, es decir, el gene es estable en la población.
- (3) que los pacientes diabéticos homocigóticos tienen una tasa de mortalidad no mayor que la que tiene la generalidad de la población .
- (4) que hay casorio casual en la población del cual la información es formada y no hay selección en favor o en contra de diabéticos.
- (5) que la edad de inicio de la enfermedad no está influenciada por la formación del paciente .
- (6) que la Diabetes Mellitus es una singular enfermedad resultante de un singular gene .

Usando estas suposiciones, Pincus y White y otros fueron capaces de correlacionar lo actual con la incidencia derivada de la diabetes en familia de diabéticos y encontraron que eran aproximadamente idénticas. La cercana correlación entre la ocurrencia de diabetes observada y la esperada ha tenido a verificar estas suposiciones y los resultados, por lo tanto, han sido usados para soportar la hipótesis del gen recesivo.

Una hipótesis alternativa para un tipo intermedio de herencia sugiere que el recesivo dd-homocigótico representa la diabetes de inicio tardío. Si tal es el caso, la frecuencia de diabetes entre los padres de diabéticos juveniles podría ser el doble de mayor que entre de diabéticos maduros.

De cualquier modo, ya que esto no ha sucedido se ha disminuido la aceptación general de esta hipótesis.

Ya que los investigadores sienten que la inherencia multifactorial explica mejor el desorden, otra teoría que concierne con la genética de la diabetes la cual está ganando mayor aceptación, está basada en el estudio de un número de diabéticos y sus parientes. Los diabéticos que desarrollaron su enfermedad antes de la edad de los 20, tuvieron un gran número usual de parientes de primer grado diabético como comparación con aquellos que desarrollaron la enfermedad posteriormente en la vida. Esto ha sugerido de esta y otra información que la estimulación de factores de alto riesgo está presente en familias en las cuales el inicio de la diabetes ocurre tempranamente, mientras que podría no estar en familias de diabéticos de posterior inicio.

La mayoría de los estudios mencionados han concernido con diabetes juvenil. Una gran dificultad para los genetistas es la de explicar el aparente incremento general en la diabetes como está indicado por los reportes del Servicio Público de Salud de Estados Unidos. - Aún cuando la población de los Estados Unidos se está expandiendo y la diabetes diagnosticada más frecuente debido a mejoramiento de los sistemas de detección y la mayor longevidad de los diabéticos, estos factores aparentemente no son suficientes para explicar el gran repentino incremento de la incidencia de esta enfermedad. Neel ha propuesto que la diabetes es debida a un gene potencial el cual en tiempos Prehistóricos sirvió para mejorar la supervivencia del hombre, pero el cual ahora, trabaja en contra de él.

El basa su teoría en tales hallazgos como la menarca temprana numerosas familias gran fertilidad entre pacientes diabéticos así como el hecho de que podrían haber acelerado su desarrollo en la niñez y posteriormente una tendencia hacia la obesidad.

No solo tales características permitirán al hombre reproducir y -- obtener una estatura normal durante un breve lapso de vida, sino que le permitirán soportar los efectos de la inanición.

Debido a que el obstáculo que bloquea la determinación de la manera de transmisión de la diabetes ha sido la falta de entendimiento de el defecto químico específico responsable de esta enfermedad y el problema de la penetrancia (la variabilidad de edad de inicio de la etapa evidente) los investigadores han buscado otras marcas genéticas o pruebas específicas para esta enfermedad que puedan identificar correctamente a los individuos que podrían convertirse en diabéticos clínicos. Tales pruebas serían clínicamente importantes porque esto permitiría la detección independiente de la presencia o ausencia de la enfermedad evidente. Aunque un apropiado indicador para seleccionar grandes números de personas, no es todavía disponible, dos pruebas comunes en particular son útiles para la temprana detección de la diabetes. Una es la prueba de la sinalbumina antagonista de Vallance y Owen y la otra es la prueba de la tolerancia a la cortisona-glucosa de Fajans y Conn .

Vallance Owen y colaboradores han demostrado la presencia de un factor proteico en el plasma, el cual impide la acción de la insulina agregada al diafragma de la rata en un experimento. Aunque este factor está presente en el plasma de sujetos normales, aparece en excesivas cantidades en pacientes diabéticos y miembros de sus familias, quienes podrían convertirse en diabéticos. Debido a que este factor proteico en el plasma se mueve electroforéticamente con la albúmina y no puede ser separado de la albúmina, Vallance-Owen lo llama sinalbúmina. El ha postulado pero no ha probado que este antagonista de la insulina es de la cadena de la serie "B" la cual se separa de la molécula íntegra de la insulina. Algunos investigadores han dudado de la ocurrencia actual de tal antagonista, otros han confirmado su existencia pero la han encontrado también en la acromegalia y en el embarazo avanzado, por esta razón antes de que la presencia de niveles excesivos de sinalbúmina antagonista puedan ser aceptados como el marcador genético válido debe ser establecido que su ocurrencia no es el resultado del daño en la intolerancia de la glucosa y que es específica de la diabetes. -

La prueba de tolerancia a la cortisona-glucosa como es utilizada por Fajans consiste en la administración de acetado cortisona antes que la prueba standard de tolerancia de la glucosa.

Los detalles de esta prueba están descritos como sigue:

El acetado cortisona es administrado 8 y 2 horas antes de la prueba de tolerancia a la glucosa (50 mg. cada vez si el peso del cuerpo es menor de 72.6 Kg. y 62.5 mg. cada vez si el peso corporal es de 72 kg. o más). Para la carga oral 1.75 gm. de glucosa por kilogramo del peso ideal del cuerpo es administrado en una solución del 25% .por tres días antes de la prueba el sujeto toma una dieta preparatoria de carbohidratos de 300 gm. usando sangre venosa y un método confiable de azúcar en la sangre el criterio para la respuesta positiva a la prueba es: Si el nivel de una hora es de 160mg. por 100 ml. o más y en un nivel de dos horas de 140 mg. sobre 100 ml. o más. Este criterio es aplicable solamente a individuos saludables, ambulatorios, no embarazadas y menores de 45 años.

Cuando la prueba de tolerancia a la cortisona-glucosa fue dada a conocer a 128 hijos de diabéticos, los siguientes resultados fueron obtenidos:

TABLA DE RESULTADOS

128		
parientes no	<u>Positivo CGTT</u>	Desarrollo de la diabetes Mellitus dentro de 7 años
diabéticos	57	<u>después de la prueba.</u>
	<u>Negativo CGTT</u>	<u>15</u>
	71	2

A pesar del hecho de que este factor parece permitir la identificación temprana de parientes predispuestos a la diabetes, Neel y colaboradores llamaron la atención a varios defectos el principal es el efecto de la edad.

La incidencia de respuesta positiva en sujetos menores de 18 años - fué cerca del 50 %.

Como ha sido indicado, la correcta predicción de la diabetes en familias particulares es impedida frecuentemente por el hecho de que se - mostro en el 80% de los casos estudiados, la enfermedad no ocurre sino hasta después de la edad de los 40. Sin embargo, el diagrama en la tabla 6 podría ser usado por médicos en la estimación del riesgo de diabetes en miembros de familia de diabéticos.

TABLA No. 5

INCIDENCIA DE LA DIABETES ENTRE PARIENTES DE DIABETICOS Y SUJETOS A CONTROL.

INCIDENCIA DE DIABETICOS %

523	PACIENTES DIABETICOS	}	1,032	PADRES	8.33
			1,809	HERMANOS	5.53
153	SUJETOS NO DIABETICOS	}	306	PADRES	1.96
			651	HERMANOS	0.61

La diabetes fue el doble de frecuente en los pacientes de familias de diabéticos que en aquellos con controles normales.

T A B L A 6

## PREDICCIÓN DE RIESGO DIABÉTICO

PARIENTES CON DIABETES		PARIENTE DIABÉTICO EN EL OTRO LADO DE LA FAMILIA.	RIESGO MÁXIMO (%)
PADRES	más	ABUELO Y TIA O TIO	85
PADRES	más	ABUELOS Y TIO O TIO	60
PADRES	más	PRIMER PRIMO	40
PADRES			22
ABUELOS			14
PRIMER PRIMO			9

## T E M A      I V

### R E T R O A L I M E N T A C I O N

#### A) METABOLISMO EN EL SUJETO NORMAL Y EN EL DIABETICO

La vulnerabilidad del hombre al desarreglo del metabolismo de la glucosa es apreciada cuando se considera cuan esencial es la glucosa al funcionamiento del cuerpo y cuan pequeña es la cantidad que hay en el cuerpo en relación al total de cantidades de proteínas y grasa. Por lo tanto, aunque solamente de 350 a 400 gm. de glucosa están presentes como tales o como glucógenos, es suficiente fuente de recurso de energía para todas las células y el único combustible para el cerebro y el sistema nervioso. La glucosa (carbohidratos) que es fácilmente convertida a grasa supliría los átomos de carbono para ciertos aminoácidos y es el más probable precursor de la pentosa de los ácidos nucleicos DNA y RNA y es el mayor recurso de glicerol (glicerofosfato-alfa) requerido para la esterificación de ácidos grasos en el tejido adiposo.

#### SISTEMA DE ENERGIA Y COMBUSTIBLE EN LA FUNCION CORPORAL

Es necesario entender el mecanismo por medio del cual la comida ingerida, especialmente la glucosa, es usada como combustible. Cuando cualquier substancia conteniendo carbón es quemada en experimentos in-vitro (por ejemplo en calorímetro de combustión), varias cantidades de energía son liberadas como calor, dependiendo de la entereza de la combustión

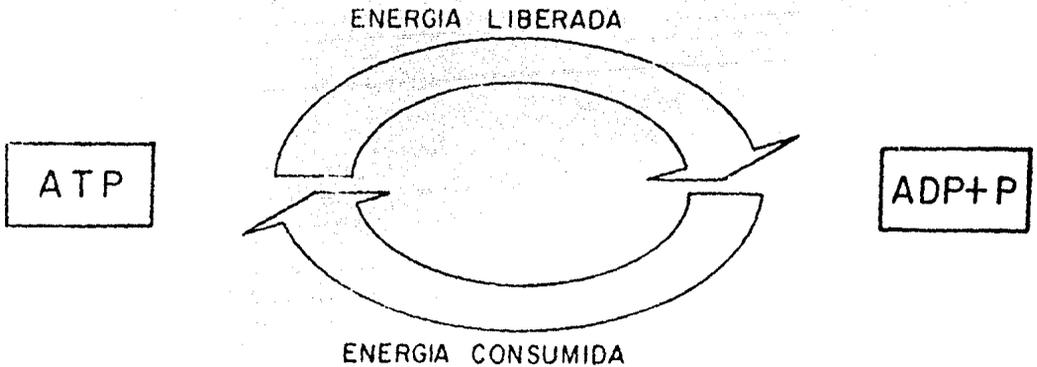
El recurso original del calor en estas sustancias es por supuesto el sol, la energía termal la cual ha sido convertida en energía química. En vez de liberación directa de energía como calor, de cualquier modo el cuerpo es capaz de retener la energía química de las sustancias que son quemadas, por medio de transformarlas en otros componentes.

Esta es la función de los mecanismos de transferencia de electrones lo cual ocurre en conjunción con el sistema de enzimas respiratorias en la mitocondria. Tales sistemas son los mitocromos y las flavoproteínas, las cuales están en estados constantes de cambios de oxidación y reducción. El significado preciso, por supuesto, por medio del cual la energía química es retenida como tal y no liberada como calor, es uno de los principales misterios de la vida.

En el cuerpo, el metabolismo de la glucosa es acompletado químicamente a través de una sustancia de alta energía llamada "trifosfato adenosina" (ATP), la cual provee de energía para la conversión de la glucosa a glucosa -6- fosfato y de allí a ácido láctico y a dióxido de carbono.

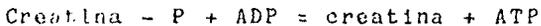
Este es un proceso que resulta en la fosforilación de la glucosa en la conversión de "trifosfato adenosina" (ATP) a "difosfato adenosina" (ADP). La utilidad de estos remarcables grupos de fosfato al cuerpo residen en su inherente contenido de alta energía y del hecho de que ellos pueden ser reconstruidos como sigue:

## DIBUJO ADP Y ATP



Uno de los depósitos para los grupos fosfato de alta energía en el músculo por ejemplo, es el fosfato creatina.

Durante el ejercicio, cuando el ATP está siendo utilizado, el fosfato creatina es roto para producir grupos fosfato de alta energía, por ejemplo;



En adición a estas fuentes de recursos las direcciones y tasas de varias reacciones químicas que ocurren en un metabolismo normal y anormal son influenciadas por la cantidad de sustrato y por el número de hormonas, tales como la insulina, la hormona de crecimiento, la cortisol, la tiroxina y el glucagon. La química del cuerpo es un estado dinámico de flujo. Dependiendo de las necesidades del cuerpo algunas reacciones químicas liberan energía como calor, mientras que otras rellenan fuentes de energía químicamente vacías a través de varios sistemas de transferencia de electrones y energía.

Los carbohidratos que nosotros comemos son convertidos a componentes de monosacáridos por medio de la acción de las enzimas pancreáticas y las enzimas salivarias, la unidad fundamental de los carbohidratos (almidones polisacáridos) son los monosacáridos, una estructura de azúcar con teniendo cinco, seis o siete átomos de carbono.

Los más comunes de los monosacáridos son la glucosa, la fructosa, la galactosa. Cuando dos de estas unidades son combinadas, el resultado es un disacárido, tal como la lactosa (Glucosa y galactosa). Los carbohidratos entran a la circulación casi enteramente en la forma de monosacáridos. El transporte a través de las células de la luz del intestino a la vena porta es realizada a la tasa de 1 gm. por Kg. por hora, después de una carga de carbohidratos.

La elevación del azúcar en la sangre directa o indirectamente estimula las células betas del páncreas para la producción de insulina, la presencia del cual es una situación incuestionable para una normal metabolismo de los carbohidratos.

Una importante función de la insulina es proveer moléculas de glucosa al flujo sanguíneo con un pasaje a través de células barreras las cuales de otra forma serían esencialmente impermeables a ellos. El mecanismo exacto por medio del cual esto es realizado, es desconocido, es desconocido, sin embargo información disponible sugiere que las moléculas de insulina de alguna manera interactúan con las moléculas clavas de identidad desconocida en la superficie de ciertas células y por lo tanto, mejoran la transportación de la glucosa dentro de las células pero no dentro de otras. Por ejemplo; el esqueleto y el músculo del diafragma y el músculo del corazón requieren insulina para eficiente transferencia de azúcar. El tejido adiposo es también de esta categoría. Por otro lado las células rojas, las células del cerebro, las células del intestino, hígado y túbulos renales todas permiten el paso de la glucosa a través de sus células barreras sin ninguna ayuda de insulina. La sensibilidad de estos tejidos a la insulina es sumariada en la tabla No. 7.

Si siguiendo su transporte al hígado por medio de la vía vena porta, los variados monosacáridos entran a la célula hepática, donde ellos son fosforiados; esto es, un grupo de fosfato es agregado al átomo de carbono No. 6 para producir glucosa-6-fosfato.

La fosforilación de la glucosa es realizada por medio de la acción de una enzima llamada "glucoquinasa", la actividad de la cual es mejorada por la insulina.

El paso de fosforilación encierra la glucosa en la célula y la prepara para su participación en las reacciones la cual sigue; como resultado de la fosforilación la glucosa (ahora glucosa-6-fosfato) se coloca en el centro de varios caminos.

En el hígado en la etapa de alimentación (después de la descarga de los carbohidratos como resultado de la acción de la insulina), la glucosa es convertida a glicógeno.

En el estado de ayuno el glicógeno es roto. Esto resulta de la re-formación de las moléculas glucosa-6-fosfato; estas a su vez son operadas por la glucosa-6-fosfato la cual remueve el fósforo y por lo tanto permite a la glucosa dejar la célula. De ahí ésta viajará a través del sistema circulatorio a otras partes del cuerpo donde es necesitado, - por ejemplo, las células de los músculos o grasa .

Hay otros caminos importantes para el metabolismo de la glucosa en la etapa de alimentación; por ejemplo, la síntesis de ácidos grasos ocurre en las células del hígado y también el tejido adiposo. Esto es realizado por medio de la conversión de la glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico y de ahí a acetil coenzima; la posterior subsecuencia va a través de varios pasos de condensación y eventualmente ácidos grasos son formados. Los ácidos grasos son conjugados con glicerol, el hácido producido de la dehidroxiacetona-fosfato . Los resultantes triglicéridos son unidos a las lipoproteínas para transportarlos en la sangre - a los sitios donde ellos son necesitados.

Átomos de carbono de la glucosa pueden ser incorporados a los aminoácidos. A la inversa, los aminoácidos pueden entrar al círculo Krebs y - son dirigidos a la formación de glucosa.

En el estado de alimentación una porción de la glucosa es liberada - del hígado por la acción de los fosfatos arriba mencionados y está disponible para el metabolismo muscular así como para las células grasas, para el sistema nervioso central, etc. Como resultado de la acción de -- la insulina, la glucosa atraviesa la membrana celular del músculo y es - convertida inmediatamente a glucosa-6-fosfato dependiendo de las necesidades de la célula, el glicógeno puede ser formado o la glucosa puede -- ser metabolizada a ácido pirúvico y finalmente a bióxido de carbono y - agua por medio de los círculos de Krebs.

Desde que muy poca insulina es secretada durante el estado de ayuno, solamente hay una mínima entrada de glucosa a las células grasas o al tejido muscular. Los ácidos grasos entonces dejan el tejido grasoso y son metabolizados en otros tipos de células (hígado, músculos, etc.).

Excesiva movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, resulta en su incrementada conversión en el hígado a cuerpos cetónicos y -- por lo tanto a acidosis metabólica.

La bioquímica del estado de ayuno está manifestada más correctamente en la cetoacidosis. Como resultado de la deficiencia de insulina -- suceden los siguientes eventos:

- 1.- La glucosa que entra a las células sensitivas de insulina (por ejemplo, músculos y grasa) es drásticamente reducida.
- 2.- El glucógeno del hígado es convertido a glucosa.
- 3.- Las deficiencias intracelulares de glucosa liberan ácidos grasos del tejido adiposo, resulta en su incrementada conversión en el hígado a cuerpos cetónicos y por lo tanto a acidosis metabólica.

La bioquímica del estado de ayuno está manifestada más correctamente en la cetoacidosis. Como resultado de la deficiencia de insulina -- suceden los siguientes eventos:

- 1.- La glucosa que entra a las células sensitivas de insulina (por ejemplo; músculos y grasa) es drásticamente reducida.
- 2.- El glucógeno del hígado es convertido a glucosa.
- 3.- Las deficiencias intracelulares de glucosa liberan ácidos grasos de los triglicéridos de tejido graso. Estos son usados como combustible e incrementan los cuerpos cetónicos.

Además la carencia de glucosa en las células, provoca la elaboración -- de un número de hormonas particularmente la hormona del crecimiento -- epinefrina, glucagon y cortisol, la suma de efectos los cuales parecen ser la movilización adicional de ácidos grasos y gluconeogénesis. La -- hormona del crecimiento y el cortisol también tienen un indeseable efecto colateral de incremento a la resistencia del cuerpo a la administración de insulina.

En el tejido adiposo durante el estado de alimentación, la insulina acelera el transporte del azúcar al espacio intracelular. Ahí los caminos metabólicos sirven para convertir la glucosa a ácidos grasos -- por medio de reacciones químicas similares a aquellas del hígado. La transformación de la glucosa a glucosa-6-fosfato y de ahí a piruvato y acetyl coenzima. Las dos unidades de carbón del acetyl coenzima A forman un intermedio malonil coenzima A, la cual es polimerizada a ácido -- graso de cadenas largas 6 .

Por lo tanto, la glucosa provee de átomos de carbono y por medio de otro camino de derivación de pentosa el hidrógeno para la reducción -- del malonil coenzima A a ácidos grasos.

Siguiendo su síntesis los ácidos grasos son esterificados con gliserol el cual es formado de alfa glicerofosfato.

Las reservas de carbohidratos en el cuerpo son limitadas. Consecuentemente, después de un ayuno de 12 a 24 hrs. y si no es ingerida glucosa, las reacciones del metabolismo del cuerpo descritas para el estado de alimentación son cambiadas para suplir glucosa y el combustible necesario para el metabolismo.

La glucosa es producida de recursos que no son carbohidratos ( un proceso llamado "gluconeogénesis"), y los ácidos grasos son utilizados como el mayor combustible metabólico . Los principales substratos para la gluconeogénesis son los aminoácidos y el gliserol. El gliserol es convertido a través de una serie de reacciones a fructuosa 1.6 difosfato y eventualmente a glucosa. Dependiendo de su estructura química, algunos aminoácidos pueden entrar al círculo de Krebs por uno de tres medios y ser convertido a ácido fosfoenolpirúvico. De este componente como componente de varias transformaciones, la glucosa es formada.

Cuando la glucosa no está disponible de recursos extracelulares, el glucógeno de los músculos es movilizado y metabolizado. Cuando el glucógeno es agotado la energía para la contracción muscular debe venir de la combustión de los ácidos grasos.

TABLA No. 7

SENSIBILIDAD DE DIFERENTES TEJIDOS A LA INSULINA

SENSITIVO A LA INSULINA ( Requiere insulina para transferencia de glucosa)

Músculos	Glándula Mamaria
Esqueleto	Pituitaria anterior
Cardiaco	Cristalino del ojo
Fibroblastos	Aorta

NO SENSITIVO A LA INSULINA ( No requiere de insulina para transferencia de glucosa).

Tejido Nervioso	Túbulos Renales
Eritrocitos	Hígado
Células de la mucosa intestinal	

## B) I N S U L I N A .

### LA FUENTE DE INSULINA

Es ahora conocido que los islotes de Lagerhans del páncreas consisten al menos de dos tipos de células, sin embargo, parecen ser alguna - variación de especie.

En 1962, Ukai desarrolló un procedimiento el cual lo habilitaba para teñir algunas células de rojo (las llamó "células A" y otras de azul ( las llamó células B" y de este modo diferenciar dos tipos distintos en los islotes del conejo. En 1931, usando fijativos especiales Bloom Observó un tercer tipo de células en el páncreas humano y lo denominó "célula D".

La típica célula B (beta) tiene muchos lados y es irregular, pero es de alguna manera extendida y grande en tamaño. Cda tipo de célula contiene gránulos pero en particular número y tamaño. Con el fin de presentar las características distintivas de los gránulos y otras estructuras de las células islotes es necesario aplicar ciertos procedimientos de orden y tinsión al tejido.

Un método exitoso usado por Gomori, e inventado por él, hace uso del aluminio cromo ploxima hematoxilina. Con este procedimiento los gránulos de la célula beta se tiñen de azul obscuro del cromo hematoxilina. Ellos son bastante ordinarios y su número por célula varía grandemente. En algunas células, las células islotes están literalmente llenados con gránulos; otras están casi vacías. Además los gránulos no están distribuidos igualmente en toda la célula están frecuentemente empaquetadas densamente en la porción de la célula que está en el borde capilar.

En contraste, los gránulos de la célula alfa se tiñen de rojo con -- proxina (usada en la técnica Gomori) y son más menudas que los gránulos de las células beta. Ellas son también más numerosas y más igualmente distribuidas dentro de la célula y están sujetas a una mejor variación en número de una célula a otra.

## ULTRAESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS CELULAS BETA.

Las micrográficas electrónicas obtenidas a considerable mayor (i.e., 24,000 X a 40,000X) ampliación que aquellas útiles para propósitos de orientación han revelado la estructura ultrafina de los varios tipos de células encontradas en el páncreas.

En esta gran ampliación el retículo endoplasmático semeja canales ligeramente punteados a lo largo de la superficie extrema con gránulos electrodensos que son los ribosomas.

Muchos de estos canales están frecuentemente arreglados en aproximadas líneas paralelas. Individualmente o en grupos ellas parecen abarcar una distancia considerable a través del citoplasma sin interrupción. Allí así como la mitocondria solamente una delgada sección de una gran entidad puede ser observada. Los canales son realmente rebanadas de sandwich, los lados externos están rociados con ribosomas con burbujas.

Los "sandwiches" varían en dimensión, y no están necesariamente orientados en filas paralelas.

En cualquier célula en que esté presente el retículo endoplasmático está considerado ser el lugar de la síntesis de la proteína. Su función en las células beta es probablemente no diferente. Algunas proteínas de las células están formadas en sus confines, incluyendo la insulina, las cuales son únicamente un producto de retículo endoplasmático de la célula beta.

Posiblemente debido a que la insulina es una proteína altamente especializada con poderosa acción hormonal es asociada a una estructura especial en la célula beta. Estas estructuras y las actividades que ellas engendran, parecen ser necesariamente para la síntesis, almacenamiento, liberación final de insulina en el flujo sanguíneo.

Las células beta exceden en número a todos los otros tipos de células del islote. Están generalmente distribuidas en todo el islote pero pueden estar concentradas en su orilla. Muchas células beta descansan cerca de los capilares no aparece membrana intermedia que separa estas dos estructuras.

#### ULTRAESTRUCTURA DE LAS CELULAS DE LOS ISLOTES

Penetrar más allá de los pobres detalles revelados en las secciones teñidas como es necesaria determinada relación de los componentes particulares de las células a la síntesis de las secreciones internas de la célula, requiere un diferente método de preparación del tejido y un instrumento con mayor poder para analizar que el que tiene el microscopio óptico- el microscopio electrónico.

En micrográficas electrónicas tomadas en una ampliación relativamente baja, las células islotes sobresalen del contorno del tejido acinar- debido a la abundancia del retículo endoplasmático, el cual en sección - y bajo una baja amplificación semeja aproximadamente filas paralelas - de cuerdas distribuidas con irregularidad en nudos espaciados de varias tallas. Los ensanchamientos con nudos se cree que son ribosomas. Ninguna otra célula en el páncreas está tan ricamente dotada con retículo endoplasmático. La célula acinar contiene estructuras que generalmente se presentan en todas las células, tales como núcleo y mitocondria.

Las células islote se ubican cerca una de la otra, con solo un espacio ocasional entre ellas. Cada célula está aparentemente rodeada por su propia membrana plasmática sin embargo, algunas veces es difícil determinar los límites de las membranas individuales, especialmente a lo largo de las porciones de las células que se adhieren a las porciones adyacentes.

## LA SINTESIS DE LA INSULINA Y EL RETICULO ENDOPLASMATICO

La más temprana evidencia morfológica de la síntesis de la insulina es observada en las alteraciones características del retículo endoplasmático. Estos cambios comienzan con leves inflamaciones las cuales dilatan la pared del retículo del canal.

Como áreas esparcidas irregulares gradualmente incrementan en tamaño, la conexión de los segmentos se muestran menos visibles; ellos finalmente desaparecen totalmente y dejan solamente estructuras ovoides o globulares. Esta acumulación semeja al delgado típico retículo endoplasmático con canal, pero ellos llevan marca de su origen, esto es, cada glóbulo tiene adherido a él un número de ribosomas.

Los glóbulos parecen pálidos en las micrográficas electrónicas y hasta podrían parecer estar vacíos desde que el material en ellos no impide grandemente el paso de los rayos electrónicos, la naturaleza química de este material no es conocida, pero es generalmente considerada ser el precursor de la insulina.

### ALMACENAMIENTO DE LA INSULINA, LOS GRANULOS BETA

La substancia en los glóbulos cambia rápidamente en apariencia (y probablemente en composición química) mediante convertirse acrecentadamente en electrodensos. El proceso es descrito como una condensación, porque cuando esta es completada, los gránulos bien definidos conteniendo insulina han sido formados. Estos son virtualmente opacos al rayo electrónico y parecen tomar menos volumen que el que tomó el material precursor. Los gránulos y el espacio claro son circundados por la membrana que en las etapas del desarrollo del gránulo (por ejemplo, en la condensación), son punteados con ribosomas, como fueron punteados los glóbulos. Finalmente los ribosomas desaparecen lo que coincide quizás con la maduración de los gránulos beta, y la membrana lisa externa permanece.

Las cápsulas de insulina, de apoyo, o sacos, han sido observados en varios animales, incluyendo al hombre. Ellos tienen una membrana lisa en todos los ejemplos, pero la actual forma de los gránulos es característica de todas las especies. En el hombre, el gránulo puede ser rectangular en la línea exterior y cristalino en apariencia.

La variación en la forma del gránulo puede reflejar diferencias de estructura en insulina o en los tipos de los materiales con los que la insulina es asociada en los gránulos. Los gránulos son muy largos para representar moléculas individuales de insulina. De este modo, la actual secuencia de aminoácidos en la insulina podría influenciar la forma en que las moléculas pueden ser arregladas en el gránulo. Similarmente, la estructura de la proteína que liga la insulina, puede compartir ciertas características de forma de gránulo.

#### LA LIBERACION DE INSULINA EMIOCITOSIS

La insulina parece funcionar como una hormona solo cuando está en determinados tejidos para alcanzar estos sitios de acción se debe primero desatar de su cápsula y dejar la célula beta. Entonces debe negociar una ruta a través de varias clases de barreras las cuales están entre éstas y un capilar. Solo después de alcanzar el lumen de el capilar es transportado vía flujo sanguíneo al apropiado tejido muscular el tejido graso.

Los eventos que traen finalmente insulina a su "tejido nuclear" comienza con la emigración de sacos de insulina enteramente formados de sus lugares de elaboración a la superficie de las células beta. El mecanismo de este movimiento no es conocido, y tampoco es claro como los granos de insulina son liberados de la cápsula cuando ésta alcanza la superficie de la célula. De cualquier modo, ha sido propuesto que la membrana de las células del plasma y la membrana de la cápsula se funden al contacto y que estas membranas se rompen en el punto de fusión. Como resultado, un camino es con esto proveído para el gránulo de insulina a través de las dos membranas y por lo tanto, afuera de la célula beta. En la ruptura en el punto de fusión de la membrana del plás-

ma y de la cápsula se puede esperar que dejen fragmentos de estas estructuras al lado de cada espacio ocupado antiguamente por el gránulo de insulina. El hallazgo de estos fragmentos (o microvilli", como son llamados) en asociación con espacios que asemejan cápsulas vacías es la base para la idea de los gránulos de insulina son liberados o lanzados, de la célula beta en la manera descritas. El proceso del lanzamiento es llamado " emiocitosis".

Por lo tanto, es probable que cada gránulo de insulina que constituido de muchas moléculas de insulina sostenidas en una matriz de la protefina sufra una transformación drástica al momento de la emiocitosis. Consecuentemente, la insulina que vincula al lumen del próximo capilar está probablemente en una forma no granulada o hasta podría estar en estado soluble, aunque quizás ligado a la protefina.

Cualquier forma de insulina semejante ha sido lanzada de la célula beta; debe pasar a través de varios espacios y membranas antes de entrar en el flujo sanguíneo. Las dos membranas basales la superior y la inferior están entre la célula beta y el capilar. Estas membranas están separadas entre ellas mismas por medio de un ancho espacio en el cual pueden ser vistas porciones de fibroblastos o células nerviosas.

La pared del capilar está compuesta por dos capas, teniendo una membrana de plasma interna y externa, las cuales separadas por una substancia ferrosa.

Entre la pared del capilar y la membrana basal superior hay un pequeño espacio, como el que hay entre la membrana basal inferior y la membrana del plasma de la célula beta.

Es obvio, por las declaraciones anteriores que el microscopio electrónico no ha revelado todos los detalles necesarios para un entendimiento completo de la síntesis, almacenamiento y liberamiento de insulina.

De cualquier modo, es igualmente claro que nuestro conocimiento actual en esta materia puede ser atribuido grandemente al microscopio electrónico, el cual ha sido de gran importancia en relación a la estructura a la función. El futuro indudablemente traerá mayor esclarecimiento.

## LA QUIMICA DE LA INSULINA.

La insulina, hormona antidiabética producida en el páncreas por las células de las islas de Langerhans, es una proteína consistente en 51 aminoácidos y tiene un peso mínimo molecular de 6.000 es muy estable - en soluciones de ácido diluido en PH de 2.5 a 3.5.

La molécula de insulina esta compuesta de dos cadenas polipeptídicas designadas "A" y "B" que están conectadas por medio de dos puentes -- intercadenas de disulfato de cistina.

La cadena "A" de insulina contiene un puente intercadena de disulfuro, en el cual diferentes clases de composiciones de aminoácidos ocurre. Fundamentalmente en las condiciones 8,9 y 10. La insulina de Puerco, perro y la humana tienen una composición similar de aminoácido en estas posiciones y difieren solamente el final de la terminal de carboxil - de la cadena "B". La insulina de puerco como la de res tiene alanina - en esta posición; la insulina humana tiene Threonine.

La mayoría de las preparaciones comerciales en este país son hechas de una composición de cristales de insulina Zinc de res y puerco. Sin embargo, Semilente y Ultralente que son insulinas, son preparadas solamente de los cristales de la insulina de res. Regular NPH sin protamina e insulina Lente, están disponibles como insulinas puras de res y puerco.

## C) REGULACION DE LA GLUCOSA Y OTRAS SUSTANCIAS EN LA SANGRE

### 1) SECRECION DE INSULINA CON SALUD Y CON ENFERMEDAD

La disponibilidad de métodos exactos para medir la insulina en la sangre, ha sido el mayor avance sensacional en el estudio de la secreción de insulina tanto en sujetos sanos como enfermos. En particular ha sido posible identificar un número de estímulos que afectan la respuesta de secreción de insulina a la glucosa y otras sustancias y además estimar la importancia de los factores de insulina y contra-insulina en varias etapas y grados de severidad de diabetes. Finalmente, el ensayo inmunológico para la insulina ha sido el prototipo para la medición exacta de otras hormonas polipeptídicas las cuales son importantes en la Homeostasis de carbohidratos.

La medición del plasma de insulina ha llevado a una mayor revisión del punto de vista formal de que el principal, si no el único, estímulo para la secreción de insulina es la concentración de glucosa en la sangre proporcionando la célula Beta.

En experimentos en los que se comparan los niveles de Plasma de insulina y glucosa sanguínea después de la administración intravenosa e intragástrica (por medio del tubo gástrico) de glucosa; los niveles de plasma de insulina son más altos y sostenidos siguiendo el último método de administración de glucosa.

Perley y Kipnis confirmaron y agregaron más datos a estos resultados mediante la infusión de glucosa intravenosa a la razón calculada para simular los niveles de glucosa sanguínea alcanzada por la trayectoria oral. Ellos encontraron que, en sujetos diabéticos, tanto normales como obesos, y en sujetos no diabéticos, la respuesta a la glucosa intravenosa fue del 30 al 40% de la obtenida con la glucosa oral. El hecho de que este fenómeno ocurriera también en pacientes cuya circulación portal está conectada con la circulación del sistema, hizo posible encontrar los factores que aumentaban la secreción de insulina en

el sistema intestinal debido a la glucosa oral. Estos factores habi-  
an sido revisados por Dupré y Chisholm.entre ellos estan La Secretina,  
La Pancreozimina-colecisto-quinina,La Gastrina,El "Glucagon Intestinal"  
y otros factores neutrales que han demostrado tener algún efecto sobre  
la secreción de insulina. Aunque hasta la fecha,el efecto de ninguno -  
de estos factores,en forma aislada,ha demostrado ser suficiente para -  
tenerse en cuenta en la incrementada respuesta de insulina a la gluco-  
sa oral con respecto a la intravenosa,los datos disponibles sugieren -  
que varios de estos factores puedan trabajar en concierto,quizas con -  
otras sustancias asociadas con el sistema Gastrointestinal,para aumen-  
tar la liberación de insulina y disposición de la glucosa administrada  
oralmente.

Unger y otros identifican un material de tejidos Gastrointestinales  
de varias especies,incluyendo el hombre,que reaccionaba cruzadamente -  
con los anticuerpos en contra del glucagon pancreático. Debido a que -  
este material no reaccionaba consistentemente con los antisueros de --  
Glucagon Pancreático,estos investigadores,supusieron que era afín al -  
Glucagon y no precisamente Glucagon. Aunque incrementadas concentracio-  
nes de este material ocurren en el plasma después de la administración  
de glucosa,algunos monosacáridos tienen un efecto similar.

Sin embargo,la importancia potencial de esta sustancia es minimiza-  
da en algo por el hecho de que falla para estimular la secreción de --  
insulina en ausencia de glucosa y es un débil estímulo en concentracio-  
nes encontradas bajo condiciones Fisiológicas.

Además de la glucosa y los factores intestinales ciertos aminoácidos  
han demostrado también de ser capaces de estimular la liberación de -  
insulina pancreática. Por ejemplo,después de la administración oral ó  
intravenosa de Leucina,el plasma de insulina es incrementado.Así estu-  
dios posteriores han descubierto que el más potente de los aminoácidos  
esenciales es la Arginina y el menos potente es la Histidina . Estos  
efectos pueden ser demostrados en la ausencia de la glucosa. Sin em--

bargo, ningún aminoácido es más potente como estimulador de secreción de insulina, que una mezcla de todos los diez ácidos esenciales. Estos resultados indican que varios aminoácidos ejercen sus efectos sinérgicamente.

Así mismo también el sinergismo ha sido reportado entre la glucosa y los aminoácidos. Así, bajo condiciones fisiológicas, la glucosa y los aminoácidos trabajan juntos para efectuar la liberación de insulina por la célula Beta, y esto a su vez habilita la disposición metabólica de tales nutrientes.

Ahora bien, cualquiera de los mecanismos completos que inician la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de carbohidratos por sujetos normales, funcionan casi instantáneamente y se desactivan una vez que la necesidad ha sido satisfecha. (fig. 8)

En individuos normales, con dietas standards y durante los análisis de tolerancia a la glucosa, los niveles de plasma de insulina se elevan rápidamente, alcanzando un pico después de treinta a sesenta minutos (fig. 9), y entonces caen a su nivel normal. En diabéticos adultos, la secreción de insulina es retardada, y al final de dos horas el nivel es considerablemente más alto que el normal. Estos resultados han sido interpretados no como una indicación de una respuesta secretoria exesiva de plasma de insulina, sino como "un reflejo del deterioro de la sensibilidad a la insulina, que provoca una persistencia de Hiperglicemia y un continuo estímulo para la secreción de insulina".

La notable sincronización de la liberación de insulina con la necesidad metabólica, ha sido estudiada tanto 'IN VITRO' como 'IN VIVO' -- Groasky y otros, habían perfusado preparaciones aisladas de páncreas de ratas con soluciones de glucosa (conteniendo 300mg por ml) y otras -- sustancias por períodos de hasta cincuenta minutos, y observaron una -- respuesta multifasética. Durante los primeros cinco a seis minutos, una enérgica secreción de insulina ocurrió.

Esto fue seguido por una reducción de liberación de insulina, después de lo cual la insulina lentamente se incrementó hasta su nivel-pico inicial.

En base a estos estudios, estos investigadores propusieron que el sistema de liberación de insulina está compuesto de un compartimento pequeño y un grande. El compartimento pequeño contiene alrededor del 2 % de la insulina que pueda ser extraída del páncreas y que responda inmediatamente al envío de pulsos de estimulantes tales como la glucosa y la Tolbutamida.

El compartimiento mayor, almacena alrededor del 98% de la insulina en el sistema pancreático estudiado y reaprovisiona de insulina el compartimento pequeño en respuesta a un prolongado período de exposición a una concentración incrementada de glucosa en el Perfusato.

Los estudios 'IN VIVO' han sido realizados tanto en sujetos normales como diabéticos inmediatamente después de la administración intravenosa de glucosa y/o Glucagon y otras sustancias.

Los sujetos normales respondieron a la glucosa y al Glucagon en un tiempo de tres a cinco minutos con un rápido incremento en el plasma de la insulina.

Los diabéticos potenciales (descendientes de dos padres diabéticos) tienen una respuesta subnormal en la fase primaria de liberación de insulina, y los diabéticos no obesos y no dependientes de insulina no tuvieron respuesta a la glucosa. Así los modelos experimentales que han sido diseñados pueden tanto detectar y explicar en parte, las primeras anomalías en la función de la célula beta.

Debido a que los niveles del plasma de insulina también son elevados en la obesidad, se ha especulado que el hiperinsulismo reportado se deba a la obesidad. Para que pueda ser examinado este punto, los investigadores han establecido categorías para los sujetos no diabéticos y los pacientes diabéticos no Quetóticos sin tratamiento de a-

cuando con su peso y su respuesta de plasma de insulina durante los análisis de tolerancia de glucosa. Este estudio confirmó que la obesidad combinada con una tolerancia anormal de glucosa produciera los mas altos niveles de insulina, sin embargo, cuando las respuestas de insulina fueron examinadas bajo la base de la tolerancia de glucosa (una tolerancia severamente deteriorada a la glucosa esta definida como una razón de azúcar sanguínea mayor de 300mg. por 100 ml. a las horas), se encontró que los pacientes con el mayor deterioro con la tolerancia de glucosa, tuvieron los más bajos niveles de plasma de insulina y esto tanto en los grupos obesos como los no obesos .

Los niveles de plasma de insulina fueron encontrados en los pacientes obesos y no obesos que tuvieron una mejor habilidad para metabolizar los carbohidratos.

Seltzer y otros, confirmaron que, durante la última parte de los análisis de tolerancia de glucosa, los niveles de plasma de insulina en diabéticos adultos pueden ser mas altos que aquellos encontrados en individuos normales. Sin embargo, ellos señalan que en relación al valor del azúcar sanguínea, la cantidad de insulina secretada es menor que la normal.

La medición de la insulina por el método "Fat Pad" ha producido un número de interesantes y curiosos resultados. La insulina medida por este método es denominada "Insulina por actividad" (\*ILA, insulina como activador), debido a que los valores alcanzados exceden a menudo aquellos obtenidos por los métodos del Diafragma y el ensaye inmunológico y sugieren la presencia de otros factores ó sustancias además de la insulina. En los prediabéticos cuando son comparados con sujetos de control se han observado niveles elevados de ILA, tanto en el estado de ayuno como después de una carga intravenosa de glucosa. En otro estudio, niveles de ILA anormalmente elevados fueron encontrados en pacientes adultos, pero no en perros después de practicar una pancreatectomía. Asimismo, dos de cada siete sujetos "normales" (de un grupo de veintisiete) los cuales tenían un nivel de ILA elevado, desarrollaron subsecuentemente Diabetes.

EL descubrimiento de Hiperinsulina por ambos métodos después de una carga de glucosa proporciona una explicación para el reporte de que - la Hipoglicemia Postpandrial es una manifestación de una diabetes adulta temprana.

La glucosa sanguínea en ayuno y postpandrial y en nivel de ILA --- fueron medidos en pacientes diabéticos con y sin tratamiento de insulina Reaven y Salans notaron que la Hiperglicemia persistió en ambos -- grupos en la presencia de valores de ILA. Estos descubrimientos sugieren que la interferencia con el efecto Hipoglicémico de la insulina puede representar una característica importante de la diabetes.

Muy bajos niveles de plasma de insulina fueron observados en pacientes con diabetes avanzada y con Pancreatitis crónica. Cuando se utiliza el método inmunológico, se observan también bajos niveles de plasma de insulina en Quetosis diabética.

Sin embargo, cuando el método del diafragma de rata es utilizado, la insulina ha sido detectada en el suero y en fracciones de proteína en la mayoría de los pacientes, con Quetosis diabética.

Por medio de un método inmunológico; se encontró que los hijos de madres diabéticas tienen elevados niveles de insulina al nacer; y en dos de cada cinco casos, este alto nivel persistió por más de veinte horas.

## 2) HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia Postpandrial es el síndrome de postgastrectomía. Varios investigadores han reportado altos niveles de insulina como -- resultado de la hiperglicemia observada con la absorción de glucosa, - en pacientes a los que se les ha practicado una gastrectomía.

La hipoglicemia ocurre debido a un "sobretiro" de la respuesta de - insulina, es decir, después del estímulo inicial, existe una insuficiencia de glucosa para eliminar la insulina que había sido elaborada.

## HIPOGLICEMIA EN AYUNO

Se había pensado que las determinaciones de insulina podrían eliminar la necesidad de repetidos y extensivos análisis de tolerancia de glucosa, en aquellos pacientes con hipoglicemia debida al tumor de célula islote. Sin embargo, los niveles de plasma de insulina en ayuno se han elevado en solo el 50 % de los casos. La variabilidad de estos niveles de insulina en ayuno, ha sido explicada por el hecho de que la concentración del plasma esta sujeta a rápidas y espontáneas fluctuaciones.

Ahora afortunadamente, se ha establecido bastante bien que la secreción de insulina en pacientes con tumor de célula islote, puede ser estimulada mediante la Tolbutanida.

Entonces, por los tres métodos de ensaye 'IN VITRO' discutidos aquí se puede demostrar en la mayoría de los casos que los niveles de plasma de insulina pueden ser elevados. En los tumores diferentes de los de célula islote, que estan asociados con la hipoglicemia, generalmente se determinó por métodos inmunológicos, que no contienen insulina. Sin embargo en reciente estudio, Ginsberg registró varios casos de alta actividad insulínica que determinados por ensayes de los métodos del diafragma y de "Fat Pad". A pesar de todo esto, el mecanismo de la hipoglicemia no se conoce en la mayoría de los casos.

Una de las iniciales de la ILA es que la Hipofisectomia en los perros produce una reducción del 50 % en suero de ILA y que la subsecuente pancreatectomía falla al reducir el ILA aún más. Los perros Hipofisectomizados no tiene insulina mediable por ensaye inmunológico.

Otra paradoja acerca de la ILA, es que la actividad no es que la actividad no es suprimida por anticuerpos de insulina.

### 3) PROINSULINA HUMANA "GRAN" Y "PEQUEÑA" INSULINA

Si muestras de suero humano u orina son extraídas con ácido Etanol y filtradas sobre sephadex G-50. Se pueden detectar dos picos de actividad inmunológica, uno de los cuales corresponde a la insulina y el otro a la proinsulina.

Cuando Roth y otros encontraron también los dos picos, ellos llamaron a uno "GRAN" insulina y al otro "PEQUEÑA" insulina. La conclusión de que la "Gran" insulina es la proinsulina y la "pequeña" insulina es la insulina, está apoyada por el descubrimiento de que la digestión triptica del pico de proinsulina convirtió la proinsulina en componentes - insulínicos.

La experiencia con la separación Sephadex G-50 y el ensayo inmunológico para la insulina, llamó la atención sobre varios problemas de ensayo en la evaluación de los niveles de insulina y proinsulina circulante. Primero, debido a que la proinsulina humana es bastante difícil de obtener, la cantidad disponible ha sido insuficiente para permitir la preparación de suero proinsulínico para utilizarse en un ensayo--inmunológico. Segundo, aún si el suero humano de proinsulina estuviera disponible, la reactividad cruzada entre la insulina y la proinsulina hace necesario la separación de ambas sustancias antes del ensayo.

Otra dificultad con los métodos actuales para medir la proinsulina humana, es que la proinsulina y algunas de las formas intermedias entre proinsulina e insulina que pueden estar presentes en el suero tienen una reacción casi idéntica al suero antiproinsulínico. Estas formas - intermedias no pueden ser removidas por filtración Gel.

En el estado de ayuno, los sujetos normales tienen valores de proinsulina en el rango de 0.05 a 0.4 mg. por ml. y esto equivale a varias razones del 5 al 48 % de la concentración de insulina en ayuno. Durante la realización de los análisis de tolerancia de glucosa. Los niveles de proinsulina se elevan junto con el nivel de insulina. En sujetos

obesos con hiperinsulinemia, la razón insulina-proinsulina es comparable a la encontrada en individuos normales, y aún más en sus análisis de tolerancia de glucosa oral, el porcentaje de proinsulina tiene a disminuir durante la primera hora del análisis, pero se incrementa durante la segunda hora hasta el nivel de ayuno.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos por Gorden y Roth, quienes explican que la insulina liberada durante la primera hora del análisis de tolerancia de glucosa, representa material ya sintetizado, pero que los niveles de proinsulina encontrados a las dos horas, representan insulina nuevamente sintetizadas.

Los datos sobre la proinsulina y la "Gran" Insulina han llevado a muchas interrogantes acerca de la significancia de los resultados pasados del ensayo inmunológico. Golosmith y otros, realizaron la separación Sephadex seguida por ensayo inmunológico, sobre muestras de un número de pacientes, incluyendo tanto normales y sanos como diabéticos (delgados y obesos), además de un paciente con Adenoma de célula ISLET aunque la fracción de la "GRAN" Insulina constituyó de un 24 a un 55% de la inmunoreactividad de insulina, en las muestras de sangre del paciente con adenoma de células islotes, en ninguno de los otros sujetos analizados, la cantidad de preinsulina excedió del 20 %.

Debido a que se ha reconocido que la proinsulina es sustancialmente menos potente que la insulina, basándose en su peso (3 unidades por mg - contra 25 unidades por mg.), Yalow y Berson investigaron la posibilidad de que la falta de sensibilidad a la insulina, observada en algunos pacientes diabéticos, podría deberse a los incrementos desproporcionados en los niveles de proinsulina. Sin embargo, en ninguno de los veinticinco pacientes obesos con hiperinsulinismo, la "gran" insulina no alcanzó más del 10 al 12% de la total concentración de insulina, cuan-

to es medida por la rutina del ensaye inmunológico de insulina, utilizando como norma insulina cristalina. Cuando fueron realizadas las correcciones de la diferencia en potencia del antisuero de insulina para sujetar la proinsulina, la cantidad total de proinsulina medida bajo una base normal fue menor del 15 al 18 % de la insulina presente. Aunque tales estudios han producido muchos datos interesantes, ellos no han descubierto una consistente anormalidad de proinsulina en la Diabetes.

#### 4) PEPTIDA - C EN LA SALUD Y ENFERMEDAD.

Como fue indicado anteriormente, la conversión de proinsulina a insulina, en la célula beta, da como resultado de cantidades equimocares de insulina y peptida-C (Peptida coneciora). Debido a que las concentraciones de insulina y peptida-C se correlacionan sobre un amplio rango, y que la insulina comercial está esencialmente libre de peptida-C la evaluación de Peptida-C en pacientes diabéticos dependientes de insulina proporciona un útil índice de la cantidad de insulina Endogenia residual producidas, la peptida-C humana es medida por ensaye Radio-Inmunológico de acuerdo con procedimientos similares a los descritos anteriormente, debido a que este material reacciona con anticuerpos a la proinsulina y otras sustancias presentes en el suero de pacientes tratados con insulina, estas sustancias son separadas por medios cromatográficos de la peptida-C antes de que el ensaye inmunológico sea realizado.

La fuente de peptida-C para el ensaye puede ser material extraído del páncreas humano ó peptida sintetizada.

Estudios clínicos han descubierto que, durante hiperglicemia aguda con Quetosis, concentraciones de suero de Peptida-C son despreciables. Sin embargo, cuando la glucosa sanguínea es regresada a sus niveles normales, las concentraciones de Peptida-C se elevan, en los diabéticos adultos el suero de peptida-c puede estar a nivel normal ó a niveles casi normales, y esto está asociado con la diabetes Benigna. En diabéticos juveniles, durante el tiempo que ocurre la fase inicial de hipoglicemia aguda, las concentraciones de peptida-C son excesivamente bajas, pero pueden incrementarse aún a niveles normales durante la-

disminución . Sin embargo en la fase de disminución la peptida-c se eleva en respuesta a proteína pero no a estímulos por carbohidratos. Después de la disminución, el patrón general en la diabetes juvenil es que la peptida-c se decremente durante los primeros años de la enfermedad, concentraciones inmedibles de peptida-c son la regla con diabetes juvenil inestable ó delicada.

La medición del suero de peptida-c es un útil procedimiento para distinguir pacientes que van de hipoglicemia secundaria a hiperinsulinismo endógeno (por ejemplo; tumores de células islotes), de aquellos con hiperinsulinismo artificial resultante de insulina exógena. Normalmente la hipoglicemia interrumpe la secreción de insulina, pero los tumores de célula islote se comportan autónomamente. Bajo esta condición la glucosa sanguínea será reducida, pero tanto el suero de insulina como la peptida-c serán elevados. En el hiperinsulinismo , la glucosa sanguínea y el suero de peptida-c serán reducidos, pero el suero de insulina se elevará.

Las mediciones de peptida-c han proporcionado nuevos avistamientos en la historia natural de la secreción de insulina tanto en sujetos normales como con pacientes con diabetes de diferentes grados de severidad. Se espera que una extensión de tales estudios conducirá a formas de preservar la secreción endógena de insulina y por lo tanto reducir la severidad del desórden metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus.

##### 5) GLUCAGON Y OTRAS HORMONAS

Muy poco después del desarrollo del ensaye inmunológico para la insulina, Unger ideó un ensaye similar para el Glucagon, el cual había sido utilizado para elucidar el rol de esta hormona, tanto en sujetos normales como diabéticos. Aunque por umitación de espacio, es imposible tener una discusión detallada acerca de los resultados de Unger y otros investigadores, el concepto actual (al menos para la diabetes tipo 1), es que el glucagon ejerce muchas acciones que se oponen a la insulina.

Esto lleva a ver la diabetes no solo como una enfermedad de deficiencia de insulina. Sino también con exceso de Glucagon, es decir, un desorden bihormonal. La deficiencia de insulina es la causa principal de la Hiperglicemia y otras anomalías vistas en la diabetes, pero estas aberraciones se complican más con el exceso de glucagon. Consecuentemente, una diabetes descontrolada está asociada no solo con la insulinopenia, sino también con la hiperglucagonemia; sin embargo, la extensión con la hiperglucagonemia contribuye a la hiperglicemia, es controversial. (Es interesante saber que el control estricto de la diabetes, no cambia significativamente la elevada concentración de plasma de glucagon, en los diabéticos.)

Otras dos hormonas gluco-regulatorias en la sangre, que han sido medidas por el ensayo inmunológico son la hormona del crecimiento y el Lactógeno placental. La hormona del crecimiento está en cantidades -- elevadas en los diabéticos, pero puede ser normalizada por ejercicio y control perfeccionado. El lactógeno placental tiene un número de -- acciones contra-insulínicas, cuyo efecto conjunto es asegurar un adecuado flujo de glucosa hacia el feto.

Su concentración en la circulación maternal es una función del tamaño de la placenta.

#### 6) S O M A T O S T A T I N A

Una sustancia gluco-regulatoria recientemente descubierta e intensamente estudiada es la Somatostatina. Primeramente fué aislada por Guillemin y sus colaboradores, quienes estaban investigando la actividad de liberación de la hormona del crecimiento de varios extractos Hipotalámicos. Tal sustancia tuvo un efecto opuesto (la inhibición de la liberación de la hormona del crecimiento de las células pituitarias anteriores).

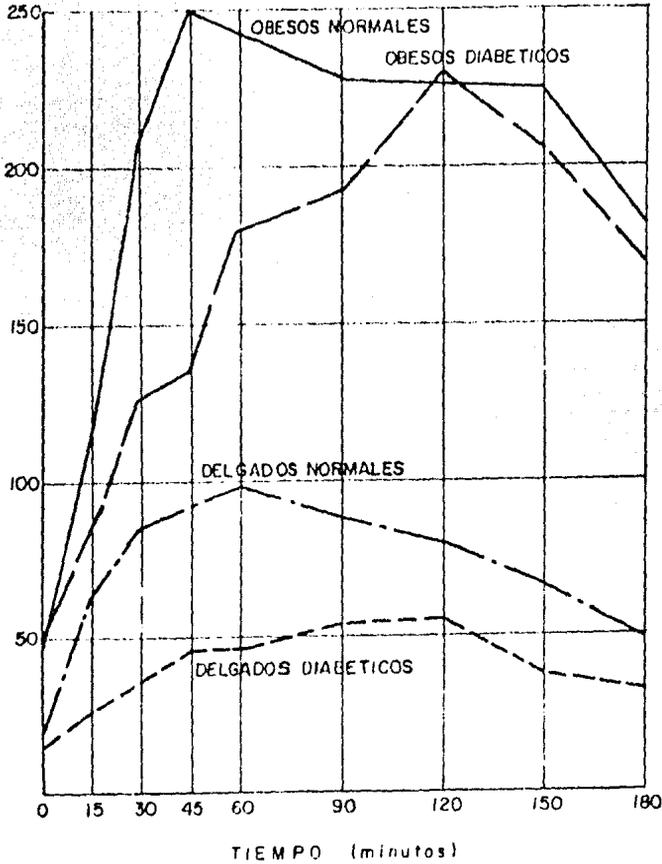
Estudios posteriores descubrieron que era una cadena simple de Tetrapeptide que contenía un puente de Disulfuro.

Debido a que los estudios iniciales sugirieron que este material era una hormona hipotalámica específica, fue denominado "Factor Inhibidor de liberación de la hormona del crecimiento (somatopina) (S.R.J.F. por sus siglas en inglés) ó "somatostatina".

Las investigaciones han descubierto que la Somatostatina se encuentran una variedad de tejidos humanos, incluyendo el páncreas, y que tiene una gran cantidad de efectos; por ejemplo, la supresión del Glucagon Endógeno, la hormona del crecimiento y la insulina. Aunque aún no ha sido demostrada una indicación clínica bastante clara de la Somatostatina, se espera que una sustancia derivada de ella, que pueda suprimir específicamente el Glucagon, será eventualmente desarrollada y quizás sea encontrada de gran utilidad en el tratamiento de la diabetes humana.

FIGURA No. 8

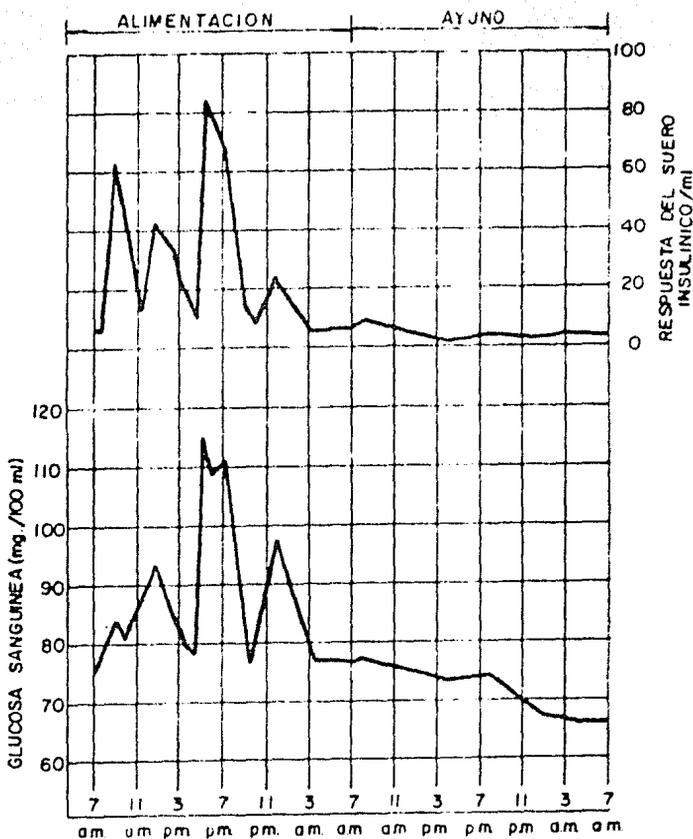
Respuestas de sueros insulínicos a la glucosa oral en sujetos obesos y normales, obesos diabéticos, delgados normales y delgados diabéticos (según BAGDADE y otros.)



Estos resultados muestran que (1) la respuesta de insulina en diabéticos en peso normal es menor que la de los sujetos normales. (2) Que la respuesta de los diabéticos obesos es menor que la de los obesos normales, y (3) La obesidad está asociada con altos niveles de insulina. Nótese que tanto los diabéticos delgados como obesos, la concentración de insulina crece lentamente con relación a sus contrapartes normales.

FIGURA No. 9

Glucosa sanguínea y respuesta del suero insulínico en sujetos normales durante los estados de alimentación y de ayuno.



Seis hombres normales recibieron una dieta diaria balanceada consistente de 30 calorías por cada kilograma de peso: 2/7 con el desayuno (b) 2/7 con el almuerzo (1) con la cena y 1/7 como alimentación durante el sueño.

Esta figura muestra la respuesta de insulina tanto al ayuno como a la alimentación.

## B) INFLAMACION E INFECCION DEL ENDOPERIO

Seiffert describió en 1862, una relación entre la diabetes Mellitus y las alteraciones patológicas en la cavidad bucal. A pesar de la voluminosa literatura sobre el tema respecto a la relación entre la diabetes y la enfermedad Parodontal. En enfermos diabéticos se describió la variedad de cambios bucales, como sequedad en la boca; eritema difuso de la mucosa bucal; lengua saburral y roja con indentaciones marginales y tendencia a formación de abscesos Parodontales; Parodontoclasia diabética y Polipos GIngivales Sésiles o Pendiculados; papilas gingivales sensibles, hinchadas, que sangran difusamente; Proliferaciones gingivales, aflojamiento de dientes y mayor frecuencia de las enfermedades periodontales con destrucción Alveolar tanto vertical como horizontal.

La enfermedad periodontal no sigue patrones fijos en pacientes diabéticos. Es frecuente que halla inflamación gingival de intensidad poco común, bolsas periodontales profundas y abscesos periodontales en pacientes con mala higiene bucal y acumulación de cálculos. En pacientes con diabetes juvenil hay destrucción periodontal amplia que es notable a causa de la edad. En muchos pacientes diabéticos con enfermedad periodontal, los cambios gingivales y la pérdida ósea es grande.

En la diabetes, la distribución y la cantidad de irritantes locales y fuerzas oclusales afectan a la intensidad de la enfermedad periodontal. La diabetes no causa gingivitis o bolsas parodontales, pero hay signos de que altera la respuesta de los tejidos parodontales o los irritantes locales y las fuerzas oclusales, que acelera la pérdida ósea en las enfermedades del Endoperio y retarda la cicatriz acción postoperatoria de los tejidos periodontales.

En estudios generalizados de la susceptibilidad a las infecciones y a las inflamaciones intensas en la diabetes algunos investigadores no reconocen relación alguna entre diabetes y enfermedades bucales y sostienen que cuando los de dos estados existen juntos es más una coincidencia que una relación específica de causa y efecto. Otros registran un aumento de la severidad de la gingivitis y la enfermedad paro-

dental, con mayor movilidad dentaria sin relación con el aumento de la cantidad irritantes locales y la pérdida correspondiente de dientes.

Las alteraciones microscópicas que se describen en la encía de diabéticos incluye lo siguiente: Hiperplasia con hiperqueratosis, con la transformación de la superficie punteada en lisa, con menor queratinización; vacuolización intranuclear en el epitelio; mayor intensidad de la inflamación infiltración de grasa en los tejidos inflamados; aumento de cuerpos extraños calcificados, ensanchamiento de la membrana fundamental de arteriolas capilares y precapilares pero no cambios osteoscleróticos; engrosamiento fucsínófilico de pequeños vasos sanguíneos y menor tensión de mucopolisacáridos ácidos. El consumo de oxígeno de la encía y la oxidación de la glucosa decrecen.

Encías de pacientes con diabetes o enfermedad cardiaca hipertensiva, o ambas se registraron cambios arterioclavares que consisten en el aumento de la fucsínofilia, ensanchamiento de paredes, engrosamiento de paredes, engrosamiento de la luz, degeneración y vacuolización medial.

Estos cambios microscópicos no son específicos o característicos de la diabetes, y la severidad de la inflamación gingival no se correlaciona con el estado de control de la diabetes.

La comparación de los niveles de azúcar en saliva y sangre con el estado parodontal del diabético reveló que según los niveles de glucosa de la saliva (una hora después del desayuno) eran altos en diabéticos pero no en grado como para ser diagnósticos. Los niveles de azúcar en saliva y sangre fueron comparados con los de no diabéticos pero solo en mujeres diabéticas. En diabéticos y no diabéticos ni el azúcar en saliva ni el azúcar en sangre se correlacionan con la enfermedad periodontal o con la higiene bucal. En diabéticos la higiene bucal es más deficiente y la enfermedad periodontal es más intensa.

En los diabéticos la resistencia a la infección está disminuida, no se conocen las causas, pero la disminución de la resistencia fué atribuida a trastornos en la formación de anticuerpos, reducción de la ac-

Evidencia fagocitaria y disminución de la nutrición celular.

## C O N C L U S I O N E S

Se puede explicar la mayoría de las anomalías metabólicas observadas en la diabetes por la incapacidad de la glucosa de atravesar algunas membranas celulares (músculo, tejido adiposo y fibroblastos). Esto puede deberse a insuficiencia de insulina o a alguna anomalía que interfiere con su eficacia periférica.

Las anomalías metabólicas generalmente ceden a medidas dietéticas - insulina y/o hipoglucemiantes de administración oral.

La iniciación y gravedad de las complicaciones, en su mayoría vasculares, no pueden atribuirse categóricamente al rigor con que se regula el metabolismo. Su aparición (en forma inicial) antes de la fase metabólica y su desarrollo o falta de desarrollo, según el caso, sin relación aparente con la regulación de la glucosa, hace sospechar que las anomalías metabólicas y la microangiopatía son fenómenos secundarios a un defecto básico hereditario. Este es el terreno en el que una investigación profunda puede conducir a la eliminación de la invalidez y muerte producidas por esta enfermedad.

La Diabetes Mellitus no es una causa especificada de enfermedad periodontal ya que en realidad hay muchos diabéticos que poseen estructuras periodontales normales.

En diabéticos no controlados hay múltiples factores predisponentes a la infección e inflamación del Endoperio y por lo tanto es más común la destrucción periodontal que en personas sanas.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- FISIOPATOLOGIA BUCAL  
Ticocke - Stuteville - Calandra  
Editorial Interamericana, S.A. 1960
- 2.- FUNDAMENTOS DE ENDOCRINOLOGIA CLINICA  
Malacara - García Viveros - Valverde  
Editorial "La Prensa Médica Mexicana" 1980
- 3.- ENDOCRINOLOGIA CLINICA  
Karl E. Paschkis - Abraham E. Rakoff  
Abraham Cantarosc
- 4.- MANUAL DE QUIMICA FISIOLÓGICA  
Harold A. Harper  
Editorial "El Manual Moderno", S.A. 1966
- 5.- ODONTOLOGIA Y MEDICINA INTERNA  
H. Mathis - W. Wincler  
Editorial Labor, S.A. 1948
- 6.- DIABETES MELLITUS  
Eighth  
Edition Indianapolis Indian 1947-1967
- 7.- TRATADO DE PATOLOGIA BUCAL  
Shaffer - Hine - Levy  
Editorial Interamericana, S.A. 1979
- 8.- TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA  
Arthur C. Gayton  
Editorial Interamericana, S.A. 1978
- 9.- PATOLOGIA BUCAL  
Dr. Fernando Quiroz Gutierrez  
Editorial Porrúa, S.A. 1959
- 10.- EL RIO VIVIENTE  
Issac Asimov  
Editorial Limusa 1982
- 11.- PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL  
Dr. Stanley L. Robbins  
Editorial Interamericana, S.A. 1977
- 12.- ANATOMIA Estudio por regiones del cuerpo humano  
Ernest Gardner, M.D.  
Donald J. Gray Ph.D  
Ronan O'RAHILLY, M.Sc., M.D.  
Editorial Salvat Editores, S.A. 1968

- 13 - BIOQUIMICA  
José Laguna  
Editorial la Prensa Médica Mexicana 1963
- 14.- PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISILOGIA  
Gerard J. Tortora  
Nicholas Peter Anagnostakos  
Editorial Harla, S.A. de C.V. 1978
- 15.- NOVEDADES MEDICAS  
Boletín del Departamento Científico 17  
Editorial CIBA/ MEXICO
- 16.- PERIODONTOLOGIA  
Periodontología Clínica  
Irving Cleckman  
Editorial Nueva Editorial Interamericana 1964