

# **Síntesis Fisiopatológica y Terapéutica de la Diabetes Mellitus**

*Prof. Agr. Mario Sánchez Medina*

En realidad hablar sobre la diabetes mellitus y su tratamiento representa un gran esfuerzo para quien hace la síntesis y para quienes tratan de entenderla, por lo árido y vasto del tema y porque él mismo está basado sobre principios biológicos y químicos experimentales.

Presento un esquema del "síndrome diabético", exponiendo los descubrimientos hechos por los fisiólogos en los últimos tiempos y la bibliografía más reciente sobre la patología del metabolismo glucídico.

Primero, sintetizo la fisiología del metabolismo hidrocabonado, luego, doy algunos detalles de su fisiopatología y, por último, hago un esbozo clínico terapéutico.

## *I - FISIOLOGIA DEL METABOLISMO GLUCIDO FUNCIONES DE LA INSULINA*

### *1ª Función:*

Regula la glucemia y la formación y descomposición del glucógeno, acción que se demuestra y comprueba:

a) Porque la insulina en virtud de su acción reguladora sobre la función homeostática hepática (Soskin) mantiene la glucemia normal y evita la hiperglicemia; recuérdese que el hígado almacena azúcar, forma glucosa o vierte a la circulación una cantidad adecuada de azúcar, para mantener la glucemia normal;

b) Porque frente a la homeostasis, la insulina regula la formación o descenso del glucógeno hepático; sólo una parte de hormona insular es la encargada de la regulación gluco homeostática del hígado;

c) Porque la insulina acelera la velocidad de resíntesis del glucógeno muscular, después de que se ha agotado por la fatiga (Cory y Lukens) y favorece su depósito cuando aumenta la glucemia; y

d) Porque la insulina modera la desaminación y desdoblamiento excesivo de proteínas, para formar azúcares a expensas de los aminoácidos (Bach, Holmes, Stadie, Lukens, Zapp, Mirsky, Levine, Hetcher).

Estos son los hechos fisiológicos ya demostrados, en orden a la participación de la insulina en la regulación de la glucemia y en la formación y descomposición del glucógeno.

#### *2ª Función:*

La insulina favorece la utilización y depósito de azúcar en el organismo, lo cual se ha comprobado:

a) Porque la insulina aumenta el depósito de glucosa alimentaria en menor parte al estado de glucógeno hepático y muscular y, en cantidad mayor, al estado de grasa, en el hígado y en el resto del organismo (MacKay, Drury, Pauls, Stetten, Boxer, Klein);

b) Porque la insulina aumenta la oxidación de la glucosa (Sosky) y favorece así su utilización en el organismo;

c) Porque la insulina favorece la fijación de aminoácidos en los tejidos para la formación de proteínas en los procesos de crecimiento (Gaebler, Robinson, Mirsky, Young, Galbraith).

#### *3ª Función:*

La insulina regula indirectamente la cetogénesis hepática por aumento de la utilización de la glucosa y por la consecuente disminución proporcional del catabolismo de ácidos grasos; esto lleva lógicamente a una menor producción de cuerpos cetónicos (MacKay, Mirsky, Stadie).

## II - DEFICIT DE INSULINA

La insuficiencia de insulina produce la diabetes mellitus, en la cual, de acuerdo con lo dicho anteriormente, se encuentran las siguientes alteraciones metabólicas:

### 1ª Alteración:

Aumento de la glucemia y disminución de la capacidad para almacenar y utilizar hidratos de carbono.

La hiperglicemia de por sí, acarrea un trastorno en la homeostasis hepática y coincide con la disminución en la capacidad de oxidar glucosa.

Por otra parte en la diabetes hay incapacidad para depositar hidratos de carbono alimentarios (Houssay) en parte porque se forma un menor depósito glucogenado y, sobre todo, hay un gran descenso en la formación de ácidos grasos (Stetten).

Por último el diabético, tiene menor velocidad para resintetizar glucógeno muscular, después de agotarlo por actividad intensa (Dambrosi, Lukens) y deposita menos glucógeno muscular al inyectarle glucosa endovenosa (Foglia, Fernández).

### 2ª Alteración:

La insuficiencia de insulina lleva al aumento del catabolismo de ácidos grasos en el hígado, con formación excesiva de Stadié).

cuerpos cetónicos (MacKay, Mirsky, Nelson, Rapaport, Guest,

### 3ª Alteración:

El déficit de insulina produce aumento de la desaminación protéica y excesivo desdoblamiento de amino-ácidos para formar glucosa.

### 4ª Alteración:

Houssay y colaboradores han probado que si la insulina es relativamente insuficiente en el tratamiento antero-hipofisiario de crecimiento, esta terapia produce poca o ninguna ganancia de nitrógeno; o bien el balance nitrogenado se hace negativo y no hay crecimiento (Gaebler, Galbraith, Mirsky, Houssay, Young). Además la insulina ayuda a incorporar los amino-ácidos de la san-

gre al estado de proteína en los tejidos y, según Young, la formación protéica durante el crecimiento exige la presencia de la hormona insular.

#### 5ª Alteración:

Está demostrada (Houssay) la inhibición de la oxidación hidrocarbonada y el aumento de nitrógeno y de la combustión de la grasa, con el extracto antero-hipofisiario. Young ha comprobado que, cuando el extracto de antero-hipófisis deja de producir crecimiento y depósito de proteínas, se desarrolla en el individuo la diabetes.

#### 6ª Alteración:

La acción más conocida de la insulina por todos, es el descenso rápido y marcado que produce del azúcar sanguíneo. La sensibilidad del organismo a la acción hipoglucemiante de la insulina, aumenta con una dieta previa hiperhidrocarbonada y, es muy grande en la insuficiencia hipofisaria y suprarrenal. Esta acción existe pero es menos marcada en la insuficiencia tiroidea. Por el contrario la sensibilidad a la acción hipoglucemiante de la insulina, disminuye en el ayuno hidrocarbonado y por la acción de algunas hormonas antero-hipofisarias y córtico-adrenales (Houssay).

### III - EXPRESION CLINICA DESPUES DE LA INYECCION DE INSULINA

La administración de insulina a diabéticos o a animales pancreatoprivos mejora los síntomas de la enfermedad por las siguientes razones:

*Primero:* desaparecen la hiperglucemia y la glucosuria.

*Segundo:* aumenta el cociente respiratorio de los principios alimenticios (Houssay).

*Tercero:* hay descenso de la relación glucosa nitrógeno (Escudero, Fernández).

*Cuarto:* hay recuperación del ahorro protéico por influencia de la normalización del metabolismo hidrocarbonado (Houssay).

*Quinto:* hay mejoría del desequilibrio ceto-anticetónico (cetonemia y cetonuria) de la hiperlipemia y demás signos del metabolismo graso (Houssay).

*Sexto:* hay recuperación de glucógeno en el hígado, músculo y otros tejidos cuando se administra glucosa.

#### IV - MECANISMO INTIMO DE ACCION DE LA INSULINA

Es imperfectamente conocido. Price, Cori y Colowick en 1945 observaron que la acción de la hexoquinasa, mediante la cual el adenosintrifosfato convierte la glucosa en glucosa 6-fosfato, para que pueda ser luego metabolizada, es inhibida "in vivo" o "in vitro" por el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis. Esta inhibición es contrarrestada por la insulina en ambas condiciones.

Gemmill 1941, Levine, Feinstein, Soskin, han demostrado que durante la acción de la insulina:

a) El fósforo inorgánico de la sangre disminuye y aumenta el fósforo inorgánico del hígado (Fenn, Nelson, Rapaport, Guest, Mirsky); hay además transferencia del fósforo al músculo estriado (Cori, Sacks, Soskin).

b) Disminuye el potasio del plasma que entra a los tejidos en proporción con los hidratos de carbono de depósito tisular (Fenn 1938).

La insulina es segregada en forma continua; por eso la pancreatectomía produce un aumento de la glucemia que es inmediato y continuo y llega a su máximo en el curso de las 48 horas (Houssay).

La secreción basal de la insulina ha sido apreciada entre 5 y 35 milésimas de unidad por kilo de peso (Houssay, Lewis, Foglia, Greeley, Drury). En el hombre pancreatoprivo, se han necesitado menos de 50 unidades de insulina por día para mantener la normo-glucemia (Houssay).

#### V - EL GLUCAGON

Fundamental es tener en cuenta que la cantidad necesaria de insulina para la diabetes del hombre y del perro totalmente privados de páncreas, es menor que al necesaria en muchos diabéticos que tienen la glándula (Coldner, Clark, Waugh, Dixon, Claget, Bollman, Sprague, Comfort). Se cree que esto se debe a que el páncreas pudiera retener parte de la insulina, o bien, a la producción de una substancia antagonica a ella, el "glucagón".

Burger en 1950, describe originariamente al factor hiperglucémico del páncreas con el nombre de glucagón. Explica su acción glucogenolítica sobre el hígado, la cual es confirmada posteriormente por Abel, Scott y Fisher quienes aislan preparados de insulina, libres de glucagón; por otra parte, preparados "contaminados" de glucagón no tienen el mismo poder glucogenolítico del primer preparado.

Se presume que el glucagón es una proteína, pues las proteasas lo destruyen (Banting). El glucagón reduce el nivel de los eosinófilos de la sangre (Banting) y su efecto es diferente a la adrenalina ya que el glucagón no tiene acción sobre el corazón, la presión sanguínea y el metabolismo glucogenado muscular. El páncreas fetal es rico en glucagón. Lo mismo sucede con el páncreas del perro con conducto ligado (De Duve).

Estos hechos sugieren que el glucagón está presente en los islotes del páncreas.

Se puede definir la importancia clínica del glucagón por su participación en las diabetes pancreáticas por deficiencia de las células alfa y beta y en las diabetes pancreáticas con deficiencia exclusiva de las células beta, que se produce destruyendo estas células con aloxano.

El primer tipo de diabetes requiere menos insulina, mientras que el segundo (el de las células beta) requiere mucha mayor cantidad. Candela y sus colaboradores en España han pretendido destruir esta suposición, pero en 1952 Cavallero y Malandra de Italia, lograron aumentar la cantidad requerida de insulina de una rata pancreatectomizada injertándole el páncreas de una rata aloxano-diabética.

El glucagón sigue siendo el antagónico natural más efectivo de la insulina y recientemente Tybergein ha informado taxativamente que su actividad anti-insulínica podría producirse sin pérdida alguna del glucógeno del hígado.

Por último McQuarrie, 1952, ha demostrado dos casos de hipoglucemia en los cuales la anatomía patológica no halló células alfa en el páncreas.

## VI - REGULACION DE LA SECRECION

No entro a detallar la regulación secretoria de la insulina, pues es suficientemente conocida desde las épocas de Grafe y

Meythaler, 1918. Factores humorales y nerviosos la rigen. El sistema nervioso extrínseco del páncreas (vago y simpático) es indispensable, puesto que estando el páncreas denervado o injertado, no se modifica la glucemia normal y se mantiene normal la recuperación de glucemia después de inyectar glucosa e insulina (Houssay). Esto es fundamental para demostrar que no existe teoría absoluta ni relativa de la regulación secretora e insulínica en las diversas alternativas del sistema psico-neurovegetativo, (Escudero 1954); sin embargo, en casos de emergencia diversos factores fisiológicos o farmacológicos pueden producir estimulación de la secreción de insulina, por acción sobre los centros nerviosos, que se transmiten por los nervios vagos (Houssay). Los estímulos que producen este efecto son: la hiperglucemia encefálica (Zunz y La Barre), la asfixia o anoxia; la excitación del hipotálamo; los agentes farmacológicos (metrazol, cocaína y bulbacapmina), el frío, la hipertermia (calor, vacunas tíficas) y las grandes excitaciones emocionales (Gellhorn y colaboradores). Estas acciones se revelan en animales sin medula supra-renal y desaparecen al cortar los nervios vagos.

Como conclusión tenemos: la secreción de insulina está regulada para mantener normal la glucemia y a su vez la glucemia, regula la secreción de insulina. En casos patológicos (diabetes o hiperinsulinismo) esta regulación normal de la secreción interna del páncreas está alterada. Y en todas las diabetes queda demostrada la insuficiencia insular pancreática para la segregación de insulina, necesaria para normalizar la glucemia de un organismo diabético (Houssay 1945).

## VII - ANATOMOPATOLOGIA DIABETICA

Naturalmente, no hay patología específica de la diabetes, pero he entresacado de varias consultas los siguientes hechos que llaman la atención y aclaran muchos problemas oscuros sobre todo en la patogenia del síndrome Kimnestiel-Wilson.

### a) *Hallazgos microscópicos:*

Opié demostró en 1948 que la hialinización es la lesión típica y exclusiva de los islotes de los diabéticos pero respeta los acinos; las células beta están en íntima relación con el plejo capilar insular. Las alfas se ubican en la periferia de los islotes y parecen ser la fuente del glucagón.

El metabolismo de las células beta, depende de la cisteína (la insulina contiene también aproximadamente un 12% de cisteína). El aloxano destruye selectivamente las células beta; el cloruro de cobalto, destruye selectivamente las células alfa. La substancia hialina está en relación con los amiloides, (es un complejo de polisacárico-proteína que la sangre parece que deposita o tal vez la sangre es el vehículo de depósito).

En niños que sufren infecciones, se hallan infiltraciones leucocitarias de los islotes, luego necrosis, cicatriz y fibrosis; esto es lo que se ha hallado en niños diabéticos y ya algunos estudios patológicos en Bogotá, han encontrado el mismo hecho. La única etiología definida para la diabetes o para su producción, es la hemocromatosis por déficit del metabolismo férreo. La hemosiderina se acumula primero en varios tejidos y selectivamente en el hígado; cuando se extiende al páncreas y afecta un número suficiente de islotes, aparece la diabetes bronceada. Los cuales pueden regenerarse, aunque no es lo frecuente. El color cutáneo se debe en parte, al depósito de hierro y también al depósito férrico en las cápsulas suprarrenales que llevan a trastornos de la pigmentación melánica.

b) *Anormalidad en el depósito del glucógeno:*

El diabético no tratado, disminuye el depósito de glucógeno en el citoplasma y solo pequeñas cantidades en el núcleo de la célula hepática se pueden encontrar.

Antes de la era insulínica se decía que el glucógeno se hallaba depositado en donde normalmente no se halla: núcleos hepáticos, tubos contorneados, proximales y asa de Henle; hoy la distribución es normal porque ya casi todos los diabéticos han recibido insulina y no se presenta este fenómeno.

c) *Manifestaciones de los trastornos lipóidicos:*

Se encuentran xantomas articulares que son reversibles, distintos a la retención del colesterol y lípidos asociados (el colesterol con los lípidos), pues se sabe que la causa de la retención del colesterol, no es la ingesta de él, sino por la ingesta lipídica (Ancel Keys).

d) *Cambios patológicos en el riñón:*

El material hialino se acumula en los glomérulos (parte ex-

terna) y poco a poco lo ocluye todo. (Kimnestiel-Wilson fueron los primeros que en 1938 lo estudiaron).

Esta sustancia hialina a la luz polarizada es diferente de la que se ve en la glomérulo-nefritis crónica y en la esclerosis renal, pero los globos de Kimnestiel-Wilson pueden coexistir con cambios arterio-escleróticos de los glomérulos y con pielonefritis.

La nefropatía es una de las causas más importantes de muerte en el diabético. Las infecciones que hoy controladas por los antibióticos y los quimioterápicos no son raras de hallar.

### VIII - COMPLICACIONES DE LA DIABETES

#### 1) ATEROESCLEROSIS DIABETICA

El depósito de lípidos, en la íntima de las grandes y pequeñas arterias difiere substancialmente en la distribución topográfica de la ateroesclosis no diabética. Hay extensas complicaciones de las arterias musculares, es decir, las arterias que irrigan los músculos son de tipo ateromatoso y sugieren la ateroesclosis diabética. Lo mismo ocurre si hay arterioesclosis ateromatoso en el joven.

La arterioesclosis es el 75% de causa de muerte en el diabético; la arterioesclosis coronaria, está frecuentemente complicada, la arteria puede estar rodeada de placas ateromatosas con o sin calcificación y la luz residual puede ser ocluida por un trombo. Casi siempre hay múltiples oclusiones; Schlesinger lo demostró con inyecciones opacas.

#### 2) RETINOPATIA DIABETICA

En el diabético hay microaneurismas de los vasos retinianos, demostrados por Freidenwald y otros; se desarrollan siguiendo las paredes de los vasos y están formados por el mismo tipo de mucopolisacáridos renales del Kimnestiel-Wilson; es la típica retinopatía. Hay cataratas, entre las cuales existe un tipo especial que aparece en el diabético joven y evolucionan rápidamente dando opacidades lechosas como copos de nieve y otras en radios de rueda que acompañan a la diabetes con hiperglucemia elevada.

### 3) OTRAS LESIONES OCULARES

Hemorragias puntiformes, profundas, pericapilares, otras superficiales, siguen a las venas y están dispuestas en pinceles.

Exudados de tipo duro, pequeños, con bordes netos, brillantes, redondos, blanco-amarillentos, pulverulentos y situados en el polo posterior, a veces perimaculares; son de naturaleza hialina (mucopolisacáridos) y de colesterol.

Hemorragias del vítreo, desprendimiento de la retina, proliferación del conectivo retinitis proliferante), destrucción del tejido retiniano por repetidas hemorragias. Estas son las lesiones oculares que más frecuentemente se hallan.

Hay diabéticos bien controlados, con lesiones degenerativas y otros mal controlados, sin ellas; pero es axioma que la diabetes mal controlada durante muchos años, lleva a lesiones degenerativas múltiples y graves.

Las modificaciones físico-químicas del medio interno, que ya hemos estudiado, el sobre-esfuerzo del páncreas y de los órganos y factores endocrinos, tóxicos, infecciones y sobrealimentación, son los principales responsables de las lesiones degenerativas, cuyo diagnóstico precoz es definitivo para la vida del diabético.

Vale la pena detenerse breves momentos en el estudio de las lesiones renales que se presentan en el diabético, por su frecuencia en la práctica diaria.

### 4) COMPLICACIONES RENALES

#### EL SINDROME DE KIMNESTIEL - WILSON

Hay alteraciones que coinciden o complican la diabetes. Son las denominadas nefropatías no diabéticas las cuales se excluyen de este estudio, pues corresponden al tratamiento definido de una glomérulo-nefritis aguda, sub-aguda o crónica de una pielonefritis, de la nefroesclerosis, o de la enfermedad de Volhard.

El segundo grupo, que sí es una lesión complicativa de la diabetes, es la denominada nefropatía diabética o síndrome de Kimnestiel - Wilson, que se desarrolla en los diabéticos de larga evolución, generalmente incontrolados y que tienen el substracto anatómico y anatomo-patológico que acabamos de estudiar. Estos dos autores en 1936, luego Lukens y Donan en 1946 y Foglia,

Mancini y Cardeza en 1948, demostraron las lesiones renales de la rata diabética por pancreatectomía subtotal.

Todos estos autores llegan a las siguientes conclusiones, que son resumidas por Laudabure así:

1º—"La diabetes provocada por extirpación del 95% del páncreas en ratas machos y hembras produce lesiones histológicas del glomérulo renal en el 88% de los animales".

2º—"Solo aparecen si la diabetes es prolongada —2 a 12 meses— y la glucemia alta y mantenida".

3º—"Las lesiones glomerulares son más graves cuanto más tiempo transcurra desde la operación y la glucemia sea mayor".

4º—"Las ratas operadas del páncreas, pero no diabéticas, no presentan lesiones".

5º—"La diabetes intensa, pero de corta duración —1 a 2 meses— no provoca alteración del glomérulo".

6º—"Histológicamente las lesiones son, en los primeros meses, de espesamiento hialino de la arteriola yuxtahiliar y de los capilares; y en los últimos meses, de esclerosis de los mismos vasos por fibras de reticulina".

De la descripción de este autor se desprende, que las lesiones son evolutivas y se pueden diferenciar netamente en dos períodos:

a) De pre-esclerosis, caracterizado por: hipertrofia glomerular; hialinización capilar y de los mesos; refuerzo del retículo mesial. Después de los 6 meses, hay aumento de las lesiones anteriores, fusión de las membranas visceral y parietal de la cápsula de Bowmann.

b) De esclerosis después de un año de evolución de la diabetes, aparecen, retracción, colapso, isquemia de los capilares, con reducción, esclerosis y atrofia glomerular; aumento de las fibrillas de reticulina que desde el hilio se extienden por los mesos e invaden los capilares glomerulares.

En el hombre, se han descrito dos tipos de lesiones:

a) Las difusas (Laiply), (parecidas a las que se desarrollan en las ratas) y

b) Las circunscritas, en forma de globos o masas de material hialino.

Se acepta hoy, contra la primitiva idea de Kimnestiel-Wilson que, las lesiones del glomérulo son intra y no intercapilares.

Si bien lesiones parecidas han sido encontradas en la hipertensión, nefro-esclerosis y glomérulonefritis, no se puede dejar de reconocer que ellas constituyen un hallazgo anatómico-patológico muy frecuente y característico en la diabetes de larga evolución y mal controlada.

También es preciso señalar, que las nefropatías no diabéticas, sumadas a la desnutrición, pueden en un diabético dar un cuadro clínico semejante al descrito por Kimnestiel-Wilson. Y, finalmente, recuérdese que a veces se asocian en su evolución, la nefropatía diabética con otras lesiones vasculorenales.

Después de hechas estas reservas, para demostrar que en la clínica, más que etiologías definidas hay factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos, considero necesario aclarar el panorama y presentar una esquematización clínica basada en la experimentación y en la anatomía patológica que se ajuste a la realidad.

De acuerdo con esta orientación, Landabure distingue en la nefropatía diabética, dos períodos evolutivos:

1º—“*Período subclínico* de larga evolución, que correspondería a la faz de pre-esclerosis en las ratas, de Foglia. Durante este lapso, el diabético vive mal controlado; la glucosuria y la poliuria son índices de una desviada función renal, consecutivas a la perturbación metabólica. En este período la capacidad funcional renal es normal, según Hageman (Acta Médica Scandinávica. Supl. CCXVI, b, 1948). El diabético puede morir durante este período por una causa cualquiera; o bien las lesiones quedan detenidas por un correcto tratamiento. El hecho es que en estos enfermos, la nefropatía pasa inadvertida o ignorada”.

2º—“*Período clínico* con dos sub-períodos: a) *de nefropatía benigna*, caracterizada por: disminución de la densidad urinaria, pequeñas albuminurias, cilindruria hialina y granulosa intermitente; a veces disminución de la glucosuria por elevación del umbral renal. No hay retención nitrogenada”.

“Existe una insuficiencia renal compensada, producto de las lesiones anatómicas, que lesionando los glomérulos, van disminuyendo el número de nefrones”.

“Este subperíodo evoluciona también lentamente y puede no pasar al subsiguiente. En algunos enfermos se agrega hipertensión moderada e inclusive, pueden producirse lesiones oculares”.

“Constituye la forma más común, de lesión renal, de origen diabético”.

3º—*Subperíodo de nefropatía maligna*, que realiza el síndrome de Kimnestiel-Wilson, caracterizado por:

1º—*Un componente urinario*

Baja densidad  
Albuminuria + + +  
Cilindruria hialina y granulosa  
permanente + +

2º—*Un componente Cardio-vascular*

Hipertensión tipo maligno.  
Insuficiencia cardíaca —  
Claudicación o trombosis vasculares (coronarias; miembros inferiores; cerebro, etc.

3º—*Modificaciones humorales*

Hipoproteinemia  
Retención nitrogenada  
Hipercolesterinemia  
Anemia

4º—*Retinopatías y cataratas diabéticas*

5º—*Edemas o anasarca.*

“No todos los diabéticos, con nefropatía, presentan este cuadro clínico. A pesar de su poca frecuencia, va en aumento. Lo vemos más que antes. El uso indiscriminado de la insulina, que les permite vivir subjetivamente bien, hace que descuiden la dieta y los lleve a través de 10 o más años de descompensación, a tales lesiones degenerativas, dentro de las cuales los componentes del síndrome de Kimnestiel-Wilson se combinan de múltiples maneras en cuanto a su intensidad y época de aparición, creando así formas frustras o incompletas del mismo”.

“Una vez iniciado el síndrome de Kimnestiel-Wilson, el tiempo de sobre-vida es corto, 2 o 3 años como máximo. Por esta razón se ha denominado a este subperíodo nefropatía maligna por su evolución corta, por la gravedad y por su irreversibilidad”.

“Conviene recordar que la lesión anatómica puede encontrarse sin exteriorización clínica y que lesiones semejantes pueden hallarse en el nó diabético. Las lesiones de glomeruloesclerosis se las encuentra en el 22 al 50% de los diabéticos de larga evolución y se acompañan de lesiones oculares; en ausencia de antecedentes renales, adquieren el valor de una lesión degenerativa y específica de la diabetes”.

## 5) NEUROPATIAS

“El mal control de la diabetes, con las modificaciones físico-químicas de la sangre, sumadas a la mala utilización de la glucosa y al déficit de irrigación por lesiones de arterioesclerosis, determinan en los diabéticos lesiones del sistema nervioso central, periférico y vegetativo, que han sido denominados neuropatía diabética”.

“Las alteraciones más comunes corresponden a los nervios periféricos, bajo la forma de neuralgias o neuritis, con manifestaciones sensitivas o motoras. Pueden afectarse nervios viscerales, como los de la vejiga o sensoriales (óptico, acústico, etc.)”.

“No corresponde señalar la sintomatología ni el diagnóstico de estas neuropatías, que todo médico conoce. Pero no está por demás recordar que entre las manifestaciones más comunes figuran las parestésicas y dolores nocturnos de las extremidades inferiores y la alteración de los reflejos rotulianos y aquilianos”.

“Por la forma de responder al tratamiento pueden distinguirse netamente dos tipos:

1º—La neuropatía diabética que mejora y cura rápidamente con la normalización de la diabetes.

2º—La forma tórpidas que no responde en igual forma al tratamiento. Aquí cabe, a su vez una subdivisión”.

a) “La forma diabética pura, con lesiones degenerativas serias, que requieren muchas semanas o meses de tratamiento específicamente diabético”.

b) "Las formas de etiología mixta, en que intervienen: la diabetes, carencias, tóxicos, infecciones o trastornos de irrigación. Estas formas, tal vez las más frecuentes, requieren un cuidadoso estudio del enfermo para descubrir los diversos factores que en ellas participan".

Sintetizando todo lo dicho respecto a las complicaciones de la diabetes, se pueden clasificar éstas en cuatro grandes grupos que tienen interés para el práctico y especialmente para el clínico diabetólogo:

1º—Complicaciones para-específicas.

2º—Complicaciones médicas.

3º—Complicaciones quirúrgicas.

Las complicaciones para-específicas se ven ahora con mayor frecuencia, una vez que se ha estudiado la anatomía patológica y ellas son: aterosclerosis, hipertensión arterial, cataratas, iritis, retinitis, infecciones localizadas especialmente la parodontosis, piodermitis y las infecciones bronquiales crónicas.

Las complicaciones médicas están encabezadas por la tuberculosis como síndrome de desnutrición que afecta socabadamente al diabético; las enfermedades infectocontagiosas, las lesiones del aparato hepatobiliar, las afecciones digestivas y los síndromes intestinales que tan a menudo afectan al diabético.

Entre las complicaciones quirúrgicas hay una que merece especial interés que es la gangrena de los miembros producida por múltiples factores pero especialmente por la disminución de las reducciones locales frente a la infección y las alteraciones circulatorias que afectan las extremidades del diabético.

Tres factores intervienen en proporciones variables de acuerdo a su importancia en las gangrenas e infecciones del miembro inferior de estos enfermos:

a) La isquemia por déficit de la irrigación arterial y su consecuencia, la escasa defensa de los tejidos, este factor da la pauta en la mayoría de los casos en el pronóstico y orienta la conducta terapéutica del cirujano. Interesan estudios oscilométricos radiográficos arteriales etc., para establecer con certeza la extensión del árbol arterial comprometido;

b) La infección. Este factor no está siempre presente ya que inicialmente las gangrenas son ascépticas; sin embargo es común que al abrirse una brecha cutánea y con un mínimo descuido se infecte una lesión que se encuentra amparada con la fragilidad de los tejidos;

c) Terreno diabético para el cirujano. El diabético es un enfermo frágil e inquietante, cuya intervención encierra incógnitas difíciles de preveer. Su equilibrio moral, poco estable fácilmente vira hacia la acidosis, la alcalipemia y la deshidratación. Los parénquimas nobles del diabético degeneran precozmente restándole resistencia frente a toda complicación que los somete a prueba. Basta recordar su miocardio en déficit, su hígado graso y sus riñones generalmente en déficit.

Las complicaciones del tratamiento son: los abscesos, las infiltraciones hipertróficas y lipodistróficas de la insulina, la alergia a los preparados insulínicos y los trastornos acarreados por el régimen disarmónico especialmente si es cetónico.

Es imposible en una charla tan breve enumerar la semiología, diagnóstico y tratamiento de cada una de estas complicaciones. Por esta razón Escudero ha dicho que antes que un buen diabetólogo el médico debe ser un verdadero clínico.

Cualquier complicación exige atención especial jerárquica de acuerdo con la gravedad del síndrome.

## IX - TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Tres eras pueden considerarse en el tratamiento de la diabetes. la primera, la etapa pre-insulínica o alimentaria, es decir, antes del descubrimiento de la insulina; la segunda, la era insulínica; y la tercera, la etapa actual como lo dice Joslin, de educación del diabético.

Todos los conocimientos ya expuestos nos permiten establecer lo que Escudero ha denominado el factor D. I. T. (Dieta, Insulina, Tiempo) en lo que se resume la única tríada terapéutica de esta entidad.

Si la secreción basal de insulina se demuestra suficientemente para cubrir las necesidades de la glucólisis, el diabético no necesita insulina. De lo contrario, la diabetes debe ir aparejada con

insulinoterapia espaciada en el tiempo. Con la denominación tiempo, se comprende no sólo al horario de la medicación insulínica (Escudero) sino que yo expreso también el tiempo durante el cual el diabético puede compensarse mediante una ayuda terapéutica de complemento inyectable. Tengo diabéticos compensados mediante la dieta que llevan 8 años sin inyectarse insulina y siguen un control rígido y periódico.

## DIETOTERAPIA

En general, se administran dietas que oscilan entre 120 y 200 gramos de hidratos de carbono; 1 a 3 gramos por kilo de peso, de proteínas y el resto en grasas para completar el valor calórico total, calculado entre 25 a 70 calorías por kilo de peso. Todas estas cantidades, como se comprende, varían de acuerdo con la intensidad de la enfermedad y la presencia o nó de complicaciones; la niñez y el crecimiento, la pubertad, la adultez, la senectud, el trabajo físico, el reposo, etc.

Los hidratos de carbono se dividen en tres partes aproximadas, para desayuno, almuerzo y comida, dando una pequeña cantidad antes de que el enfermo se acueste por la noche, si es tratado con insulina de acción retardada.

Las proteínas se aumentan hasta 150 y 200 gramos diarios en casos de desnutrición protéica, de acuerdo con el balance del N. Se administran amino-ácidos por inyección endovenosa y también plasma, cuando el total de proteínas indicado sea difícil de totalizar en forma de alimentos; entonces es preciso dar proteínas en polvo, sosinato y productos a base de amino-ácidos.

Las cuotas minerales y sobre todo las vitamínicas sobrepasan las necesidades y requerimientos habituales.

En la dieta que corresponde al niño diabético, el requerimiento calórico debe establecerse por la superficie corporal; pero para simplificar los cálculos, la Dra. White asigna mil calorías para los niños de un año, aumentando cien calorías por año, hasta la pubertad.

La repartición entre hidratos de carbono, proteínas y grasas se efectúa en la proporción de 2:1:1.

Joslin dice: "Hay que tener siempre en cuenta, que los niños en crecimiento requieren proporcionalmente mayores cantidades

de calorías, proteínas, minerales y vitaminas que los adultos. Es posible mantener normal la glucemia y evitar la glucosuria a un niño diabético con una dieta equivocada, pero al cabo de un tiempo, se observarán sus resultados desastrosos. La alimentación del niño diabético debe acercarse a la del niño normal y la de este último, debe recordarse que no es igual a la del adulto”.

## INSULINOTERAPIA

La insulino terapia varía según que la diabetes sea: compensada, juvenil o descompensada.

*Diabetes compensada:* La P. Z. I. (protamina-zinc-insulina), permitió regular la glucemia durante las 24 horas con una inyección diaria y única, y mantener el nivel glucémico normal durante la noche. Pero muchas veces no era suficiente para controlar casos graves de mayor requerimiento insulínico. Vino entonces el uso clínico de las mezclas (Cowel 1942) hoy en desuso total y después de muchos ensayos fué producida en el laboratorio (Hagedorn) la insulina N. P. H. 50, suspensión de cristales de insulina-zinc-protamina. La cantidad de protamina usada por cada 100 unidades de insulina es de 0,50 mg., en lugar de los 0,125 mg. usados en la P. Z. I.

El significado de N. P. H. 50 es: la “N” significa que su reacción es neutra (pH 7, 2), la “P” se refiere a la protamina, la “H” a su descubridor Hagedorn y el número “50” al contenido de la proteína simple. La cantidad de zinc es muy pequeña. El uso clínico de la N. P. H. 50 ha demostrado que su acción es intermedia entre la breve de la insulina corriente y la prolongada de la P. Z. I. Ejerce su acción por lo menos por 24 horas completas y probablemente por 28 a 30 horas.

Recientemente, la Casa Lilly, dueña de estas fórmulas, está elaborando insulina de acción ultra-lenta que llega a períodos de 36 y hasta 48 horas. La dosificación varía con el enfermo; considero un error dar normas por unidad de kilo o por cantidad de hidratos de carbono, para la aplicación de la insulina.

Joslin y sus colaboradores dicen: “si con una dieta capaz de mantener la salud y el vigor físico y recobrar el peso teórico, el diabético adulto puede normalizar la glucemia y hacer desaparecer la glucosuria, no será necesario darle insulina; en caso contrario es deber administrarle insulina sin vacilar”.

A los niños diabéticos, debe dárseles insulina desde el primer día del tratamiento. Todos la necesitan, sin excepción.

Con respecto a la globina-insulina, la utilizamos solamente en casos de sensibilización o alergia medicamentosa local a la P. Z. I. Si aún hay sensibilidad a la globina, debe realizarse el tratamiento de hiposensibilización a la P. Z. I., muy fácil de efectuar, haciendo diluciones al décimo, centésimo, milésimo, etc., y administrando sucesivamente dosis progresivas; se inicia por la última dilución que no de respuesta cutánea en el halo intradérmico.

### *TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS Y COMA DIABETICOS*

Como este trabajo no se refiere a la acidosis, ni al coma diabéticos ya que ellos no son complicaciones, sino el término evolutivo de la diabetes sacarina, prescindo de analizarlos, puesto que el tema que desarrollo es totalmente distinto.

Quiero solamente expresar, que la diabetes descompensada conduce a la acidosis diabética. La acidosis diabética, requiere un tratamiento agudo, de aplicaciones fraccionadas de insulina simple y de restricción dietaria con una fórmula sumamente sencilla, (1 litro de leche y caldo a voluntad).

Aparte de esto, la acidosis diabética requiere el tratamiento de las complicaciones metabólicas lípidas, proteicas y electrolíticas, estas últimas por expoliación de bases a expensas de los ácidos cetónicos.

El coma diabético exige cuidados especiales, generalmente de internación clínica, y requiere conocimiento a fondo del paciente, manejo correcto de la insulina simple y oportunidad en la actuación del médico diabetólogo, para que no llegue después de que se hayan instalado lesiones complicativas.

### **BIBLIOGRAFIA**

- DAMBROSI, R. G. Tesis Fac. Medic. Bs. Aires, 1933; Rev. Argent. Biol., 1933, 9, 430, 438; C. R. Soc. Biol., 1933, 114, 1.224, 1.228.
- DRURY, D. R.; GREELEY, P. O. Amer. J. Physiol., 1939, 127, 745.

- FOGLIA, V. G.; FERNANDEZ, R. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1933, 9, 506;  
*C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 330.
- GAEBLER, O. H.; GALBRAITH, H. W. *Endocrinology*, 1941, 28, 171.
- GAEBLER, O. H.; ROBINSON, A. R. *Endocrinology*, 1942, 30, 627.
- GEMMILL, C. L. *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1941, 68, 50.
- GOLDNER, M. G.; CLARK, D. E. *J. Clin. Endocrin.*, 1944, 4, 194.
- GRAFE, E.; MEYTHALER, F. *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1927, 125, 181;  
1928, 131, 8; 1928, 136, 360.
- HOUSSAY, B. A. *Endocrinology*, 1944, 35, 158; *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1944,  
20, 179.
- HOUSSAY, B. A.; LEWIS, J. T.; FOGLIA, V. G. *Rev. Soc. Argent. Biol.*,  
1929, 5, 15; *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 241.
- LEVINE, R.; FEINSTEIN, R. N.; SOSKIN, S. *Feder. Proc.*, 1942, 1, 50.
- LADABURE, P. B.; *El Día Médico*, N° 45, 1953, 1.791.
- MACKAY, E. M.; DRURY, D. R. *Amer. J. Physiol.*, 1941, 132, 661.
- MIRSKY, I. A. *Endocrinology*, 1939, 25, 52.
- SOSKIN, S. *Physiol. Rev.*, 1941, 21, 140.
- STADIE, W. C.; LUKENS, F. D. W.; ZAPP, J. A., *J. Biol. Chem.*, 1940,  
132, 393.
- STETTEN, D.; BOXER, G. *J. Biol. Chem.*, 1944, 156, 271.
- YOUNG, F. G. - *J. Endocrin.*, 1939, 1, 339; *Endocrinology*, 1941, 26, 345;  
*Brit. Med. J.*, 1944, 2, 715.
- ESCUADERO, PEDRO; *El Día Médico*, 1,259, 1953.