

# diagnóstico

**E**n la etapa clínica, cuando el complejo sintomático está integrado por sus principales elementos, el diagnóstico se impone fácilmente. Sin embargo, el sello definitivo tiene que ser dado por los datos de laboratorio, confirmando la existencia de glucosa en la orina y la hiperglucemia. Ya dijimos que, en casos leves, ésta puede ser normal en ayunas; en estas circunstancias una dosificación de la glucemia, dos horas después de un desayuno o un almuerzo abundante en glúcidos, aclararán un diagnóstico dudoso.

En la etapa humoral es exclusivamente el laboratorio el que fija el diagnóstico cuando la glucosuria es descubierta en forma casual en un examen preventivo o al realizar la investigación de la diabetes.

La glucemia en ayunas o mejor aún, la realizada dos horas después del almuerzo, indicará si se trata realmente de una diabetes mellitus.

## diagnóstico diferencial

**P**or el aumento de la diuresis y de la sed, la diabetes insípida, es la afección que más se asemeja a la diabetes mellitus. Ambos signos son marcados en la primera, pudiendo llegar la diuresis a más de 10 litros, cifras que no se alcanza nunca en la segunda; la orina es de poca densidad y sólo excepcionalmente contiene pequeñas cantidades de glucosa, siendo la glucemia normal. No se acompaña tampoco de adelgazamiento. En el hipertiroidismo, el adelgazamiento, la astenia y el aumento del apetito son signos frecuentes y a ellos se asocia más raramente una discreta glucosuria e hiperglucemia. Salvo en los casos en que existe una diabetes concomitante, los signos oculares, cardiocirculatorios, digestivos, periféricos y el metabolismo basal, permiten identificar el síndrome tiroideo.

La obesidad, sea en la edad puberal (síndrome adiposogenital) o en el adulto, se acompaña con frecuencia de aumento de la sed y del apetito, aunque sin poliuria franca.

## diagnóstico precoz

En el terreno diabético o la predisposición a esta afección, existe en muchísimas personas, sin que dispongamos aún de medios para identificarlas. Podemos admitir que antes de llegar a la etapa humoral o clínica la diabetes puede pasar en su evolución por tres períodos, sin que ello sea indispensable en todos los casos: diabetes **potencial, prediabetes y diabetes latente**. El individuo predispuesto hereditariamente puede permanecer en cualquiera de esos períodos, sin pasar al siguiente, o saltar uno o todos los períodos, llegando rápidamente a la etapa clínica cuando los factores desencadenantes o stressantes ponen de manifiesto en forma aguda el trastorno metabólico.

### diabetes potencial

Es la situación de los hijos de padre y madre diabéticos quienes, de acuerdo a las leyes de Mendel (que al parecer rigen la herencia de la diabetes) deberían todos ellos ser diabéticos. Nosotros conocemos familias de diez o más hermanos en que el 50 % son diabéticos; los otros viven o han muerto a edades superiores a los 60 años, sin presentar signos de esta afección.

La persona con una diabetes potencial puede no llegar nunca a ser diabética, a menos que otros factores diabetógenos actúen en su organismo y comprometan el equilibrio inestable del metabolismo hidrocarbonado. Es más difícil establecer la existencia de diabetes potencial en los descendientes de un solo padre diabético o de abuelos diabéticos, ya que de acuerdo con las mismas leyes no todos ellos heredan la diabetes.

### prediabetes

Conocemos la importancia que, como ha dicho Houssay (1936), tiene el desequilibrio endocrino en el determinismo de la diabetes. En los períodos de la pubertad, del climaterio y durante el embarazo ese desequilibrio se hace a favor de los agentes hiperglucemiantes, y ellos pueden hacer aparecer la diabetes con todas sus manifestaciones clínicas, que solamente en el embarazo puede ser transitoria. En estos períodos pueden sobrevenir otros signos que anteceden, en mucho tiempo, a la diabetes y que constituyen el **síndrome prediabético**.

**PUBERTAD Y PREDIABETES.** Ditzel, White y Duckers (1954) señalaron que el estado prediabético puberal se traduce por: aumento de altura y peso, adelanto del desarrollo óseo y dentario, aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) en el suero, cambios en los pequeños vasos de la conjuntiva.

Estos signos demostrarían una hiperactividad hipofisaria, mucho más marcada que la que se produce normalmente en la pubertad. El pán-

creas endocrino participa del proceso anabólico de crecimiento y es estimulado por la somatotrofina hipofisaria.

Las experiencias de Young (1941) han demostrado que los animales jóvenes, inyectados con hormona diabética, reaccionan con un aumento del peso y de la talla y no desarrollan diabetes.

Los hijos de madres diabéticas tienen un páncreas que ha sufrido en su vida fetal la acción estimulante desfavorable del medio interno materno (Hoet, 1954). Ellos pueden quedar con una resistencia disminuida en sus islotes frente a otras influencias diabéticas: infecciones o empujes de crecimiento. Los datos estadísticos de White (1959) señalan, como ya dijimos, que la diabetes aparece en el 9 % de los hijos de madres diabéticas antes de la adolescencia, mientras que esta afección se observa en uno de cada 2.500 niños nacidos de madres no diabéticas. En éstos el tejido insular resiste la sobrecarga funcional determinada por el empuje del crecimiento puberal, sin que se produzca el desfallecimiento de ese órgano. Los cambios en la conjuntiva bulbar señalados por Ditzel (1954) en los niños de madres diabéticas o con una diabetes reciente, consisten en modificaciones del calibre de los capilares venosos con constricción y estrechamiento o irregularidades y tortuosidades de grado variable y modificaciones intra y perivasculares; estas últimas, consistentes en edema e infiltración hialina. Las modificaciones son reversibles y pueden cambiar de carácter con distensión de los capilares venosos.

Diversos agentes hormonales y humorales pueden afectar los capilares conjuntivales, provocando distensión o constricción de los mismos.

**EMBARAZO Y PREDIABETES.** Se ha descrito en este período, como signos prediabéticos, la producción de abortos, partos prematuros, gestosis, gigantismo fetal y mortalidad perinatal.

Priscilla White (1959) señala haber observado, en los diez años anteriores al descubrimiento de la diabetes en mujeres embarazadas, 10 % de toxemia, 42 % de abortos y 30 % de mortalidad perinatal.

Miller y colaboradores (1954) señalan una pérdida total de 19,8 % en el período de veinte años que precede a la diabetes, en comparación con el 5,4 % en las mujeres normales; esa proporción alcanza al 35 % en los cinco años anteriores al descubrimiento de la diabetes.

Las anomalías y accidentes del embarazo son casi tan frecuentes en esa etapa prediabética, como en las mujeres diabéticas.

No conocemos exactamente el papel que, en la producción de esas anomalías del embarazo, desempeña el desequilibrio hormonal y, especialmente, las hormonas hiperglucemiantes.

Hoet y Brasseur (1954) creen que sean los corticoides los responsables del desequilibrio nutritivo que compromete la vida fetal y conduce, en algunos casos, a la producción de malformaciones congénitas.

Barns y colaboradores (1952), basándose en trabajos experimentales, creen que sea el aumento de actividad de la hipófisis materna el responsable de la elevada mortalidad fetal de la prediabetes y diabetes.

Según Hoet, Brasseur y Meyer (1955) el papel protector de la barrera placentaria estaría perturbado en estos casos y permitiría el paso al medio interior fetal de las hormonas hiperglucemiantes, las cuales influyen en la embriogénesis y la organogénesis del feto, acarreado, sea la interrupción del embarazo, el gigantismo fetal o la producción de anomalías congénitas.

En las mujeres obesas, la tolerancia para los glúcidos está con frecuencia disminuida y ese trastorno se exagera durante el embarazo.

El síndrome prediabético es, según Pirart (1954), más común en mujeres obesas o con tendencia familiar a la obesidad. En estos casos hay un aumento exagerado de peso durante el embarazo.

El gigantismo fetal es uno de los integrantes más frecuentes del síndrome prediabético. Sobre este aspecto insistiremos en el capítulo de "Diabetes y embarazo".

**CLIMATERIO Y PREDIABETES.** Es a este período que corresponde la mayor incidencia de diabetes. La prediabetes puede reconocerse por glucurias pasajeras, por ligeros aumentos de la glucemia en ayunas o por la prueba de tolerancia a la glucosa.

La obesidad es uno de los factores que favorecen con mayor frecuencia la aparición de la diabetes durante el climaterio, sobre todo cuando existe predisposición genética.

Ogilvie (1935) comprobó hipertrofia de los islotes en una proporción importante de obesos no diabéticos y señaló que la tolerancia a la glucosa en las mujeres obesas disminuye a medida que aumenta la duración de la obesidad.

El desequilibrio hormonal del climaterio desempeña posiblemente un importante papel en la aparición de la diabetes. La actividad ovárica tiene una acción frenadora sobre la hipófisis e, indirectamente, sobre la corteza suprarrenal y el tiroides. Suprimida la actividad ovárica hay una mayor producción de hormonas hiperglucemiantes, que actúan por aumento de la neoglucogenia o contrarrestando la acción de la insulina. Los trabajos experimentales de la escuela de Houssay (1951), han demostrado que la castración favorece la producción de la diabetes en las ratas hembras y que la foliculina estimula la hiperplasia y la producción de insulina de los islotes pancreáticos.

Lewis y colaboradores (1950) comprobaron que los estrógenos disminuyen la incidencia de diabetes experimental en ratas castradas hembras y machos, mientras que los andrógenos la aumentan.

Aunque la aplicación clínica de los estrógenos ha dado resultados inconsistentes en el tratamiento de la diabetes del climaterio (Rocca, 1945) y de la diabetes acromegálica (Rocca y Pérez, 1945), se han publicado resultados favorables con el tratamiento estrogénico en ambas situaciones (Mc Cullagh, 1954).

La inestabilidad neurovegetativa, con su repercusión psíquica que caracteriza al climaterio, constituye un factor capaz de desencadenar una diabetes hasta entonces latente o potencial.

No existe un verdadero síndrome prediabético en el climaterio.

Grott (1959) ha señalado en varios trabajos, la coexistencia de obesidad, paradentosis y retracción de la pared abdominal epigástrica, como signos de un síndrome prediabético en la mujer climatérica.

Es posible realizar el diagnóstico precoz de la diabetes en las mujeres obesas con manifestaciones hereditarias o familiares de diabetes, realizando en ellas en forma periódica exámenes de orina y de glucemia, complementados con pruebas de tolerancia a la glucosa.

**DIABETES CUTANEA.** Es frecuente observar mucho tiempo antes de la aparición del síndrome diabético manifestaciones dermatológicas, tales como forunculosis o eczemas sin que existan signos humorales (hiperglucemia o glucosuria). Urbach (1945) ha comprobado un aumento en el glucógeno de la piel que favorecería la producción de esos trastornos. Se denomina glucohistiquia a la glucosa cutánea que normalmente

es de 0,60 a 0,70 g. ‰ e inferior por tanto a la glucemia. En el diabético, y también en los estados prediabéticos, esas cifras están aumentadas. La limitación en el consumo de hidratos de carbono en los individuos con dichas manifestaciones contribuye a su curación y evita su repetición.

## diabetes **latente**

Este estado puede durar muchos años y persistir asimismo toda la vida. El trastorno metabólico se pone en evidencia con frecuencia, sea por una glucosuria esporádica o por una hiperglucemia descubierta casualmente. Son las situaciones stressantes (infecciones, emociones, traumatismos, etc.) o excesos alimenticios con abundantes glúcidos, los que conducen habitualmente a revelar el trastorno diabético latente. En la mujer, durante el embarazo este trastorno puede manifestarse por una glucosuria importante (más de 20 g. por litro) con glucemia normal o ligeramente aumentada. Después del parto se restablece habitualmente la tolerancia anterior por los glúcidos. El estudio del metabolismo hidrocarbonado permite reconocer la existencia de una disminución latente de la tolerancia por los glúcidos, que equivale prácticamente a una diabetes latente. Se han utilizado distintos tipos de pruebas para el estudio de esa tolerancia. Describiremos cuatro de esos tipos con sus respectivas indicaciones.

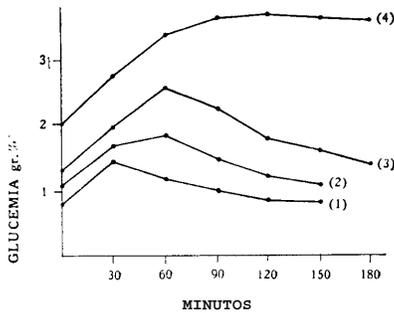
**PRUEBA CON UNA DOSIS DE GLUCOSA POR VIA ORAL.** Fueron utilizadas primeramente por la escuela francesa y perfeccionadas por Labbé (1927, 1929). La cantidad de glucosa utilizada varía según las clínicas de 20 a 100 g., diluida en 250 g. de agua o té. Nosotros utilizamos una dosis de 80 g. de glucosa. La glucemia se investiga en ayunas y a intervalos de treinta minutos durante tres horas y la sangre puede ser extraída por punción venosa o capilar, según el método de dosificación. En el Instituto de Endocrinología aplicamos (Rocca y Apolo de Marcovich, 1945) el método de Hagedorn-Jensen en sangre capilar. Otros laboratorios utilizan el método de Folin que da resultados un poco más altos que el anterior.

El resultado de esta prueba se considera normal cuando siendo la glucemia en ayunas inferior a 1,20 g. ‰ ella no sobrepasa de 1,60 g. en la primera hora. La glucemia debe descender a la cifra inicial en la segunda hora, pudiendo llegar a un nivel más bajo al fin de la prueba (reacción hipoglucémica). Cualquiera sea la cantidad de glucosa ingerida el nivel máximo de 1,60 g. no es sobrepasado por el individuo normal. Utilizando la punción venosa algunos autores consideran casos dudosos aquellos en que la glucemia sobrepasa los 1,40 g. durante la prueba. La primera parte de esta prueba depende de la integridad del mecanismo regulador de la glucemia, el cual puede estar perturbado, como ya sabemos, por múltiples factores. La rapidez o lentitud de la absorción intestinal influye en los resultados iniciales de la prueba. La glucemia llega a su máximo cuando sólo una parte de la glucosa ha sido absorbida, por lo cual Eisner y Forster (1921), Blanco Soler y Pallardo (1943) y otros, han afirmado que la elevación inicial de la glucemia se debe a un mecanismo reflejo de liberación de la glucosa por el hígado. Esta hipótesis está en desacuerdo con el hecho de que se obtienen curvas glucémicas anormalmente altas en individuos desnutridos o que han sido sometidos a ayunos o dietas pobres en glúcidos durante varios días y en los cuales el hígado tiene escasas reservas de glucógeno. Es para evitar

esta causa de error que, en general, se exige que en los tres días anteriores a la prueba la dieta haya tenido un contenido en glúcidos de por lo menos 300 g. diarios.

En la segunda parte de la prueba, que corresponde a la porción descendente de la curva glucémica, predomina la asimilación sobre la absorción, y revela la capacidad del organismo para almacenar y utilizar la glucosa absorbida. Este proceso está regulado por la insulina y pone de manifiesto el estado de la funcionalidad insular.

En la diabetes, la glucemia se mantiene por encima del nivel inicial a las tres horas del comienzo de la prueba; el perfil glucémico varía con la severidad de la enfermedad. En los casos leves, la glucemia alcanza un nivel superior a 1,60 g. dentro de los 60 ó 90 minutos, con un descenso lento en las horas subsiguientes. En la diabetes moderada, con glucemia inicial por arriba de lo normal, las cifras son más elevadas que en el caso anterior y se mantienen a un mismo nivel hasta el final de la prueba. En los casos más severos, la curva glucémica tiene un tipo ascendente en arco de flecha, que alcanza su mayor altura a las tres o cuatro horas (fig. 17).



**FIGURA 17.** Prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral: (1) normal, (2) diabetes latente, (3) diabetes moderada, (4) diabetes severa.

Este comportamiento es característico de la diabetes. Cuanto más marcado es el trastorno diabético, el trazado de la gráfica tiene un carácter más vertical y un mayor retraso en el descenso a las cifras iniciales. En esos casos hay una hiperglucemia inicial más elevada que impide que se produzca el ascenso brusco observado normalmente, y el mecanismo regulador de la glucemia está profundamente perturbado.

La interpretación de los resultados de esta prueba, fuera de los casos en que ella es de tipo netamente diabético, no es absoluto. La avidéz de los tejidos por la glucosa aumenta cuando se suministra previamente una dieta rica en glúcidos y disminuye con el ayuno. De ahí que puedan obtenerse curvas de tipo prolongado en individuos normales, cuando se restringe la ingestión de glúcidos en los días anteriores a la prueba.

Soskin (1939) ha obtenido curvas normales en perros sin páncreas, que recibían en forma constante una dosis de glucosa e insulina por vía intravenosa, y a los cuales se les daba una cantidad adicional de glucosa. Según este autor es la inhibición transitoria del proceso glucogenolítico hepático la que facilita el descenso de la glucemia en la segunda parte de la prueba, dando tiempo a los tejidos para almacenar la glucosa. El aumento de la secreción insular no sería indispensable durante ese período, concepto admitido por algunos autores. Sin embargo, para otros, la rapidez del descenso de la glucemia mide la respuesta pancreática al

estímulo hiperglucémico y esto está corroborado por la hipoglucemia que se produce al final de la prueba. Ultimamente Yalow y Benson (1960) comprobaron aumento de la insulina circulante después de la ingestión de glucosa, lo que confirma la hipótesis anterior. Es evidente que la curva de tipo diabético es un índice exacto de la falta de aprovechamiento de la glucosa por los tejidos, aun cuando, como lo comprobaron dichos autores, el páncreas del diabético pueda liberar mayor cantidad de insulina estimulado por la glucosa ingerida.

**PRUEBAS DE TOLERANCIA CON DOS DOSIS DE GLUCOSA.** Hamman y Hirschman (1919), Staub (1921) y Traugott (1922) posteriormente, comprobaron que el aumento de la glucemia, consecutivo a la ingestión de glucosa, no se producía con una nueva ingestión y que, al contrario, el nivel glucémico descendía con cada nueva dosis de glucosa. Este fenómeno fue atribuido al aumento de la secreción de insulina provocado por la glucosa circulante.

Basándose en estos hechos, Exton y Rose (1934), utilizando dos dosis de 50 g. de glucosa, con un intervalo de 30 minutos, consiguieron simplificar la prueba de tolerancia. Se dosifica la glucemia: primero en ayunas, dando luego 50 g. de glucosa; a los 30 minutos se hace la segunda glucemia y se da la otra dosis de 50 g.; se realiza la tercera glucemia a los 60 minutos de la primera. Exton y Rose interpretan los resultados en la siguiente forma:

**Normal:**

- a) Glucemia en ayunas: normal.
- b) Elevación máxima que no exceda de 0,75 g. la cifra inicial, a los 30 minutos.
- c) A los 60 minutos, la glucemia debe ser menor, igual, o no exceder de 0,05 g. a la obtenida a los 30 minutos.
- d) No hay glucosuria durante la prueba.

**Diabética:**

- a) Glucemia en ayunas: normal o, más comúnmente, mayor que lo normal.
- b) Elevación máxima que excede en 0,75 g. la cifra inicial a los 30 minutos.
- c) A los 60 minutos, la glucemia es mayor de 0,10 g. a la obtenida a los 30 minutos.

d) Si existe glucosuria ella está en relación con la intensidad de la diabetes.

Esta prueba fue aceptada en la mayoría de las clínicas, considerando que la glucemia obtenida a los 60 minutos es un índice bastante exacto de la tolerancia hidrocarbonada y por la brevedad de su duración.

Blanco Soler y Pallardo (1943) consideraron que la prueba de Exton-Rose no permitía apreciar con mucho detalle el comportamiento frente a la glucosa ingerida y propusieron administrar la segunda dosis de glucosa a los 90 minutos de la primera, ya que con la prueba de dos dosis en una hora se pueden obtener resultados de difícil interpretación.

En muchos casos no diabéticos, la elevación máxima puede producirse después de los 60 minutos, cuando la absorción intestinal es lenta.

La prueba con dosis adicional a los 90 minutos permite desechar como diabéticos casos en que se había obtenido una curva de tipo prolongado

con una sola dosis, y reconocer la diabetes en otros en que la curva había sido normal. La prueba con dos dosis puede ser simplificada realizando sólo tres extracciones de sangre; la primera en ayunas, la segunda a los 90 minutos y la tercera a los 150 minutos. La segunda glucemia no debe ser superior en 0,50 g. a la primera; la tercera debe ser igual o menor a ésta.

En la diabetes incipiente la cifra final puede ser levemente inferior a la de la segunda glucemia, mientras que en las diabetes moderadas o severas la tercer glucemia es netamente superior a la segunda.

**PRUEBA CON GLUCOSA INTRAVENOSA.** Para descartar las causas posibles de variación de las pruebas orales se utiliza la administración de glucosa por vía venosa. Se elimina así el factor de la lentitud o rapidez en la absorción intestinal de la glucosa y el estado de repleción del hígado en glucógeno.

La prueba consiste en inyectar 50 c.c. de una solución de glucosa al 50 %. El tiempo de la inyección no debe ser mayor de 3 minutos. Se dosifica la glucemia antes de la inyección y a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. El nivel máximo de la glucemia se alcanza antes de los 15 minutos y desciende rápidamente para volver a la cifra inicial antes de los 90 minutos. La cifra máxima no debe exceder de 2 g. % y la persistencia de un aumento de la glucemia después de los 90 minutos revela la incapacidad de los tejidos para almacenar la glucosa. La inundación brusca del organismo con una dosis de glucosa por vía sanguínea, dejando de lado el mecanismo que regula la liberación de la glucosa por el hígado, obliga a dar una interpretación especial a los resultados de esta prueba. Ella tiene un valor muy exacto para afirmar la diabetes cuando la glucemia se mantiene elevada después de los 120 minutos (fig. 18).

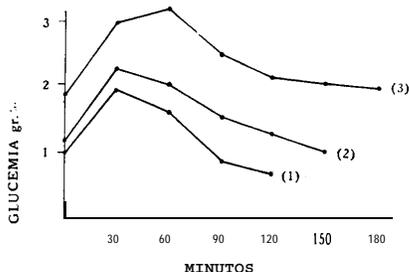


FIGURA 18. Prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa : (1) normal, (2) diabetes probable, (3) diabetes franca.

En los casos incipientes de diabetes hay una notable diferencia entre los resultados obtenidos en las pruebas orales y la intravenosa. Es evidente que la respuesta no puede ser semejante cuando la glucosa llega directamente a los tejidos y al páncreas en pocos minutos, que cuando el pasaje se hace mucho más prolongado desde el intestino. La introducción de la glucosa por vía venosa se aparta de las condiciones en las cuales penetra esa sustancia en el organismo. Para muchos autores la glucosa utilizable por los tejidos es solamente aquella que procede del glucógeno hepático, llamada glucosa activa.

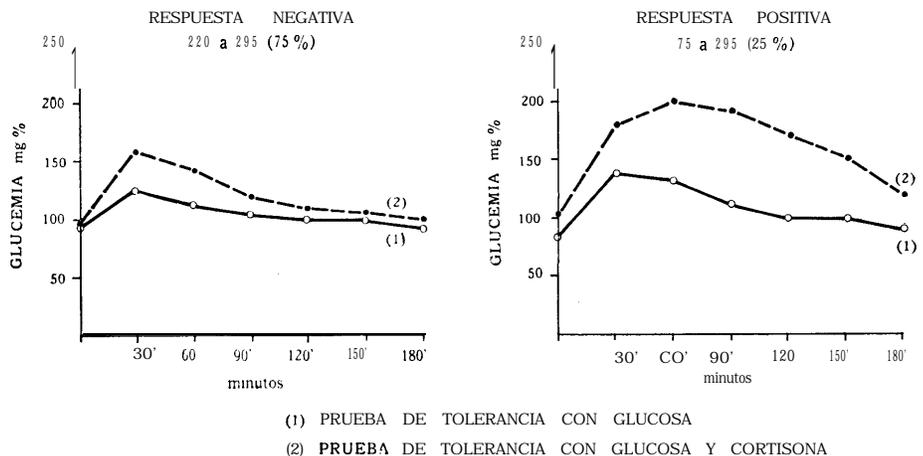
Soskin (1944) preconiza la prueba de tolerancia por vía venosa como el mejor procedimiento para el diagnóstico de la diabetes, pues permite diferenciar los casos en que la hiperglucemia y la glucosuria están vinculadas a una alteración funcional del hígado.

**PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA CON CORTISONA.** Esta modificación de la prueba clásica de tolerancia a la glucosa fue propuesta por Fajans y Conn (1954) para reconocer un trastorno latente del metabolismo de los glúcidos en personas obesas o no, con antecedentes hereditarios o familiares de diabetes.

El criterio de esos autores para interpretar los resultados de la prueba de tolerancia, utilizando 1g.75 por kilo de peso ideal es el siguiente: la tolerancia se considera normal si la altura masiva de la curva glucémica no sobrepasa 1g.60 a los 60 minutos y a las dos horas es menor de 1g.10. La curva denota un estado diabético si sobrepasa a la hora 1g.60 y, a las dos horas, 1g.20. Hay casos límites en que el diagnóstico de la diabetes es dudoso.

El test de la tolerancia a la glucosa con cortisona, según la técnica de Fajans y Conn (1959), es el siguiente: en un individuo que pese menos de 80 kilos se le da oralmente 50 mg. de cortisona ocho horas antes, y otro tanto dos horas antes de la ingestión de glucosa. Si el peso excede de 80 kilos la dosis de cortisona es de 65 mg. (Estas dosis pueden ser reemplazadas por cantidades equivalentes de prednisona: 10 ó 12,50 mg.) Un valor de 1g.40 de la glucemia a las dos horas de la ingestión de glucosa es considerado como límite normal. Por debajo de esa cifra la respuesta es negativa y por arriba es positiva.

En la figura 19 adjunta se ven los resultados de ambos tipos de curvas obtenidos por Fajans y Conn (1959) en 295 pacientes de diabéticos, aparentemente normales. En 220 la prueba con cortisona fue de tipo normal. En 75 (25 %) de los primeros la prueba con cortisona fue positiva.



**FIGURA 19.** Prueba de tolerancia con glucosa y cortisona. (Fajans y Conn: "Annals N. York Acad. Sciences", 82: 215, 1959.)

En 22 sujetos obesos con prueba de tolerancia clásica de tipo diabético que fueron sometidos a régimen hipocalórico, consiguiéndose reducir su peso, una segunda prueba fue normal en todos ellos.

La prueba con cortisona fue de tipo diabético en 19 (86 %) de esos casos. En el grupo control de sujetos sin antecedentes familiares diabéticos sólo el 3 % dio una respuesta positiva con esta prueba.

Es evidente que la prueba con cortisona es más sensible para reconocer precozmente aquellos casos de familiares de diabéticos con un trastorno latente o de tipo prediabético, y para predecir una futura diabetes. La cortisona, sumando su efecto al de la glucosa, pone en evidencia fallas incipientes del órgano insular.

**PRUEBA DE GLUCOSURIA PROVOCADA CON CORTICOIDES (test de Joplin).** Es una simplificación de la prueba de Conn, ideada por Joplin en 1961. El día de la prueba se dan 20 mg. de prednisona, a las 12, a las 16 y a las 20 horas. La última ingestión de alimentos se hace a la hora 18. Se recoge la orina desde la hora 22 hasta la hora 6 del día siguiente. Se considera como anormal la eliminación de más de 60 mg. por hora de glucosa.

Se ha hecho el control con pruebas de tolerancia a la glucosa y se ha comprobado que en los casos en que ésta era normal, la prueba con prednisona puede ser positiva, revelando un trastorno en el metabolismo de los glúcidos. Es útil en los casos en que se sospecha una diabetes latente, siempre que no exista un descenso del umbral renal para la glucosa. Por esta causa no es aplicable en el embarazo. En los obesos y en los hijos o familiares de diabéticos es donde puede tener mayor aplicación, dada su simplicidad, pues reemplaza a la prueba de tolerancia a la glucosa.

**VALOR DIAGNOSTICO DE LAS PRUEBAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.** Constituyen un medio indirecto, no muy preciso, de comprobar la existencia de una perturbación en la utilización de la glucosa por los tejidos, sirviendo a la vez como un índice de la actividad insulínica. Las curvas de tipo prolongado, con una dosis de glucosa por vía bucal pueden ser obtenidas en diversas circunstancias patológicas y aun en individuos normales, cuando la dieta previa es pobre en glúcidos. En los individuos obesos se obtienen con frecuencia pruebas de tipo diabético. Ogilvie (1935) ha comprobado que el número de pruebas anormales aumenta con la antigüedad de la obesidad, independientemente del grado de la misma. Newburgh (1942) estudió la tolerancia para la glucosa en obesos y comprobó curvas francamente diabéticas. Después de sometidos a una dieta hipocalórica y de obtener la reducción del peso a lo normal se consiguió mejorar la tolerancia glucídica en el 70 % de los casos. En el **hipertiroidismo** se obtiene en el 40 % de los casos una rápida elevación glucémica (curva en campanario) que llega antes de los 60 minutos a cifras superiores a 2 g., que descienden antes de las dos horas al nivel inicial.

En la acromegalia, el síndrome de Cushing y los síndromes adrenogenitales las pruebas de tolerancia revelan la existencia de trastornos latentes del metabolismo de los glúcidos.

En las hepatitis y cirrosis, la prueba de tolerancia pone en evidencia la insuficiencia funcional del hígado para la fijación de la glucosa. Muchos cuadros neurológicos agudos que afectan los centros cerebrales dan también pruebas con poca tolerancia a la glucosa. Se puede comprobar esto en hemorragias meníngeas o cerebrales, en los tumores del encéfalo y en los traumatismos craneanos. Los **estados infecciosos** repercuten en el metabolismo glucídico y sobre la actividad pancreática disminuyendo la tolerancia hidrocarbonada. Hemos publicado resultados de estas pruebas **en la neumonía** y comprobado esa disminución de la tolerancia a la glucosa que se corregía después de la curación.

En **el infarto del miocardio se** producen también hechos similares y puede observarse glucosuria transitoria.

La tolerancia a la glucosa disminuye en **los ancianos**, hecho que debe tenerse en cuenta al interpretar en ellos resultados anormales.

Lo mismo acontece en pacientes no diabéticos que se encuentran hospitalizados o en reposo absoluto. La inactividad muscular limita la capacidad de utilización de la glucosa y, tal vez, la producción de insulina. Teniendo en cuenta los hechos precedentes y utilizando en los casos dudosos la prueba con dos dosis o por vía intravenosa, disponemos en clínica, con este procedimiento, de un valioso auxiliar para el diagnóstico precoz de la diabetes. Su aplicación es, particularmente, de gran utilidad para el reconocimiento de la diabetes latente en los hijos o familiares de diabéticos con o sin obesidad, en las mujeres embarazadas y durante el climaterio. En todos estos casos una prueba de tipo prolongado nos obliga a mantener una vigilancia periódica de los mismos y a indicar un régimen dietético con restricción de los glúcidos. Nosotros recurrimos habitualmente en el estudio de esos sujetos a la investigación de la glucemia dos horas después del almuerzo o de un desayuno rico en glúcidos; si en ese momento la glucemia es inferior a 1,20 g. % descartamos la diabetes, pero si ella está por arriba de esa cifra, hacemos una prueba de tolerancia clásica oral o intravenosa, o la prueba de Fajans con cortisona o prednisona.

**PRUEBA CON TOLBUTAMIDA INTRAVENOSA.** La inyección intravenosa de 1 g. de tolbutamida sódica diluída al 10 % fue utilizada por Unger y Madison (1958) como un procedimiento rápido para el diagnóstico precoz de la diabetes.

En los sujetos normales dicha inyección hace descender la glucemia a los 20 minutos a cifras inferiores al 75 % de la glucemia inicial.

En individuos con diabetes clínica o latente el descenso de la glucemia es poco marcado y no sobrepasa el porcentaje indicado. Esta prueba traduciría la respuesta pancreática frente a un estímulo insulinógeno.

Potte y Brown (1961) han señalado la falta de correlación entre los resultados de esta prueba y las de tolerancia a la glucosa, con o sin cortisona.

Canessa y colaboradores (1961) comprobaron descensos poco marcados de la glucemia en 30 de 38 sujetos obesos que recibieron tolbutamida intravenosa.

## glucosurias no hiperglucémicas

La eliminación urinaria de glucosa se observa ocasionalmente con mucha frecuencia. En los exámenes de orina realizados en forma colectiva utilizando reactivos sobre papel (Clinitix o Glucocinta) o el reactivo de Benedict, aparecen resultados positivos entre el 1 y 4 % de los casos. En más del 50 % de esos casos las pruebas subsiguientes no confirman la existencia de diabetes. Se trata de pequeñas glucosurias menores de 1 g. % que

no tienen significado patológico. La glucosuria puede encontrarse en cantidades no muy elevadas en las circunstancias o afecciones siguientes: Cuando hay un descenso del umbral o dintel renal para la glucosa por disminución de la capacidad de reabsorción tubular (diabetes renal, glucosuria del embarazo).

Por estimulación del simpático y aumento de la glucogenólisis (procesos encefálicos agudos, conmoción cerebral, estados de stress).

Transitoriamente en algunas endocrinopatías hiperfuncionantes con aumento de las hormonas hiperglucemiantes (acromegalia, Cushing, hipertiroidismo, etc.).

En afecciones hepáticas en que está perturbada la función glucogénica y la fijación de la glucosa (cirrosis, hepatitis aguda).

Después de la ingestión exagerada de hidratos de carbono o cuando hay una absorción intestinal acelerada de los mismos (glucosuria alimenticia).

Después de períodos de ayuno prolongado (en la convalecencia de enfermedades infecciosas). Por pérdida transitoria de la capacidad de fijar la glucosa en el hígado o los tejidos: diabetes por inanición.

## diabetes renal

**DIABETES RENAL SIMPLE.** Descrita primeramente por Klemperer, la diabetes renal puede definirse como una alteración funcional observada en los casos en que la tasa de la glucemia es normal y, sin embargo, se presenta en forma constante glucosuria. No existe en ellos ninguna perturbación del metabolismo hidrocarbonado. Así como la perturbación humoral que define la diabetes mellitus es la hiperglucemia, la perturbación que define la diabetes renal es la glucosuria. Esta glucosuria suele ser moderada; no está en relación con la hiperglucemia, no desaparece con la restricción de los glúcidos, pero puede aumentar con la ingestión abundante de ellos, y persiste aún en ayunas.

Se ha señalado el carácter familiar y hereditario de esta afección. Desde el punto de vista clínico ella es muy bien tolerada y no cuenta entre sus síntomas poliuria ni polidipsia.

Es un cuadro monosintomático y entra en las glucemias no hiperglucémicas. Tiene aspectos semejantes a la glucosuria floridzinica que se obtiene experimentalmente: "La administración de floridzina va seguida de glucosuria con una glicemia normal y, a veces, subnormal. Existen pruebas experimentales lo suficientemente convincentes para admitir que esta sustancia produce sus efectos glucosúricos inhibiendo la reabsorción de la glucosa por los túbulos renales". (A. Cantarow, 1946.) En la diabetes renal existe un descenso del umbral de la eliminación de la glucosa. Este umbral está relacionado con la capacidad de los tubos para reabsorber la glucosa procedente de la filtración glomerular. La capacidad máxima de reabsorción (CMT) oscila entre 250 y 350 mg. de glucosa por minuto y para una glucemia de 2 g. es de 170 mg. por minuto. En la diabetes renal la reabsorción tubular es inferior a 150 mg. por minuto.

Debemos distinguir la diabetes renal, de las diabetes benignas o incipientes con glucemia normal en ayunas. Antes de afirmar que se trata de una glucosuria de este tipo debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa. En la diabetes renal esa prueba da una flecha hiperglucémica que no sobrepasa de 1,40 g., lo que no sucede en la diabetes mellitus en que aun en los casos incipientes, dicha flecha hiperglucémica so-

brepasa de 1,60 g. En la diabetes renal la utilización tisular de la glucosa es normal y el pronóstico es totalmente favorable. Glucosurias transitorias por el mismo mecanismo renal son observadas en la infancia y en el embarazo. Durante este último, frente a una glucosuria debe siempre realizarse la prueba de tolerancia a la glucosa. Destacaremos un hecho ya observado, pero que en los últimos tiempos se ha vuelto a estudiar; se trata de la asociación de las dos afecciones: diabetes sacarina y diabetes renal; es la diabetes mixta. En los casos que han sido investigados por Azerad y colaboradores (1955) se comprueban estos dos hechos: por un lado, hiperglucemia, lo que permite afirmar la diabetes sacarina; y por otro, un descenso del umbral de eliminación de la glucosa determinando una diabetes renal. Estos hechos son certificados por las siguientes alteraciones: cuando el enfermo no está sometido a régimen se comprueba una franca hiperglucemia, pudiendo sus cifras llegar a 3 g. ‰ lo que permite afirmar que hay una alteración real del metabolismo hidrocarbonado. Cuando el enfermo es tratado por el régimen y la medicación hipoglucemiante, continúa presentando glucosuria independientemente de la cifra de la glucemia, y hay más todavía, no obstante ser tratado con dosis de insulina que provocan descenso de la glucemia hasta cifras de 0,80 g. ‰ la glucosuria persiste. Esta coincidencia de la glucosuria con glucemia normal o hipoglucemia afirma un franco descenso del umbral y atestigua la perturbación que define la diabetes renal. Esta situación, creada por la asociación de las dos afecciones, puede provocar confusiones, ya que como la glucosuria persiste, en los casos tratados con insulina, puede hacer creer en una insulinoresistencia, llevando a aumentar más aún la dosis de insulina y provocar una hipoglucemia, tanto más grave cuanto que no se sospecha. Este tipo de diabetes exige un control frecuente de la glucemia. Una situación similar aunque menos marcada, ocurre durante el embarazo en la mujer diabética, en el transcurso del cual pueden observarse glucosurias importantes con glucemias poco elevadas. Referiremos una observación estudiada en nuestro Servicio del Hospital Pasteur de una enferma con una diabetes mixta transitoria:

### Casuística.

M. J. de D., 34 años, sexo femenino. Paciente de talla y peso normal, con diabetes desde hace dos años.

La enferma no hizo tratamiento en los últimos meses.

Ingresó a nuestro Servicio en noviembre de 1959 con acidosis moderada que se corrigió fácilmente con tratamiento insulínico. En los días siguientes, pese a tener glucemias inferiores a 2 g. ‰ tuvo glucosurias que oscilaron entre 60 y 100 g. ‰. Con dosis de 40 U. de NPH llegó a glucemias de 0,80 g. ‰ sin glucosa en la orina, pero la glucosuria reaparecía llegando hasta 80 g. por litro con glucemias ligeramente superiores a 1,30 g. ‰. El 17 de noviembre el perfil glucémico y las glucosurias fraccionadas dieron los siguientes resultados con 40 U. de NPH dadas antes del desayuno:

Día 17-XI-961.

Hora 8. Glucemia: 0,97 g. ‰. Orina de la noche: 49 g. glucosa ‰.

Hora 11. Glucemia: 1,32 g. ‰. Orina desde el desayuno: 28 g. gluc. ‰.

Hora 16. Glucemia: 1,24 g. ‰. Orina desde el almuerzo: 49 g. gluc. ‰.

Hora 20. Glucemia: 2,28 g. ‰. Orina antes de la cena: 35 g. gluc. ‰.

Día 18-XI-961.

Hora 8. Glucemia: 1,45 g. ‰. Orina de la noche: 20 g. glucosa ‰.

La paciente se encontraba muy nerviosa durante toda su estadía en el Hospital y, cuando se le dio de alta, la diabetes se estabilizó, corrigiéndose el trastorno renal. Posteriormente y en ocasión de nuevas preocupaciones tuvo en varios exámenes glucosurias entre 50 y 60 g. ‰, con glucemias entre 0,90 y 1,32 g. ‰.

Este caso demuestra que el umbral renal puede ser modificado por factores stressantes, en este caso de origen psíquico.

La transformación de una diabetes renal en diabetes sacarina se considera un hecho muy poco frecuente por la mayoría de los autores. Ackerman y colaboradores (1958) en 63 % de individuos con glucosurias renales han podido comprobar posteriormente, en algunos casos treinta años después, pruebas de tolerancia de tipo diabético. Eso indicaría que la diabetes renal puede corresponder a una diabetes potencial.

## diabetes renales **mixtas** o asociadas

El estudio de la diabetes renal ha sido ampliado con el conocimiento de otras afecciones en que además de la glucosa, se eliminan ácidos aminados o fosfatos en cantidades mayores de las normales. Nos referiremos a tres de esas afecciones : diabetes glucoamínica; diabetes glucofosfática y diabetes glucofosfoaminada ( cistinosis ) .

**DIABETES GLUCOAMINICA.** Se trata de una afección señalada raramente, que fue reconocida por primera vez en 1954 por Juillard y Pignet en Suiza. De ella se han publicado cuatro casos en nuestro país, estudiados por Saldún de Rodríguez y colaboradores ( 1959 ), los cuales son los primeros registrados en América Latina.

A los signos y características clásicas de la diabetes renal se agrega el carácter familiar de esta nueva afección. La glucosuria es bastante importante, y puede llegar a 50 g. por litro, con glucemias y pruebas de tolerancia a la glucosa normales. La aminoaciduria es universal, y el estudio cromatográfico de la orina identifica un número grande de ácidos aminados. La afección no tiene repercusión sobre el desarrollo somático y el crecimiento pondoestatural es normal.

No hay modificación del proteinograma, ni alteraciones en los componentes minerales de la sangre. Se señala la presencia frecuente de cetonuria, la que junto con la glucosuria puede conducir a un diagnóstico erróneo y a un tratamiento insulínico innecesario y peligroso. Con producción de crisis hipoglucémicas severas.

**DIABETES GLUCOFOSFATICA.** Descrita en 1934 por Milkman, han sido señalados posteriormente unos veinte casos. En una revista de conjunto Lièvre y Bloch (1955) han estudiado sus características clínicas, radiológicas, humorales y renales.

Esta afección ha sido observada en adultos y no tiene carácter hereditario. Se caracteriza por una osteoporosis generalizada, muy marcada, adelgazamiento, dolores lumbares y, desde el punto de vista urinario, glucosuria de 10 a 25 g. ‰ por litro, con fosfaturia y calciuria elevadas. No existe eliminación anormal de ácidos aminados, lo que diferencia este síndrome del de Fanconi. Su evolución es rápida y grave, teniendo casi siempre un desenlace fatal.

**DIABETES GLUCOFOSFOAMINADA.** Constituye el síndrome de De Toni, Debré y Fanconi, caracterizado por raquitismo, retraso del crecimiento y eliminación por la orina de ácidos aminados, hiperfosfaturia, glucosuria e hipercalciuria. En algunos de esos casos hay también cistinuria y depósitos de cristales de cistina en la médula ósea, en el hígado y en otros órganos ricos en tejido retículoendotelial, así como alteraciones degenerativas en los riñones, con esclerosis hialina de los glomérulos y túbulonefrosis.

Se trata de afecciones hereditarias, en las cuales hay un trastorno genético, sea en la desaminación hepática, sea en la reabsorción tubular de los aminoácidos, fosfatos y glucosa. Se tiende a considerar el síndrome de Fanconi como una forma clínica de cistinosis. En esta última, el trastorno fundamental se encuentra en el dismetabolismo de los aminoácidos, especialmente de la cistina, lo que impediría la utilización de esos compuestos en el anabolismo tisular y determinaría la acumulación de la cistina en algunos tejidos y su eliminación por el riñón. Se trata de una forma rara de tesaurismosis.

### glucosurias nerviosas

Los traumatismos craneanos con conmoción cerebral, los procesos encefálicos agudos, las hemorragias o reblandecimientos cerebrales, etc., pueden producir pequeñas glucosurias por excitación de los centros hipotalámicos del simpático. La experiencia clásica de Claude Bernard por pinchazo del cuarto ventrículo es un ejemplo de estas glucosurias.

### glucosurias en las endocrinopatías

En los síndromes hiperfuncionantes de la hipófisis y de la suprarrenal se pueden observar pequeñas glucosurias, generalmente transitorias, sin hiperglucemia. Ellas se comprueban con mayor frecuencia en la acromegalia y en el Cushing. El mecanismo de su producción puede ser similar al de la diabetes renal e independiente de la acción diabétogena de las hormonas de esas glándulas.

En el hipertiroidismo la glucosuria sin hiperglucemia puede estar en relación con el aumento de la velocidad de reabsorción intestinal de la glucosa, y a su pasaje a la sangre, sin dar lugar a su fijación en el hígado. Como lo comprobó Althausen (1940), la prueba de la galactosa (como medida de la permeabilidad intestinal) es positiva en el 90 % de los casos de hipertiroidismo.

### glucosuria hepática

En las hepatitis o en las cirrosis la función glucogénica puede estar alterada y aparecer glucosa en la orina. Los glúcidos ingeridos no son fijados y transformados en glucógeno por la célula hepática. Portis (1943) ha señalado la producción de diabetes transitorias en pacientes con colecistopatías o con hepatitis. La restricción de glúcidos, en esos casos, en lugar de mejorar, puede agravar la situación del paciente. Labbé (1927) denominó estados paradiabéticos aqué-110s en que la glucosuria era debida a un trastorno de la glucorregulación de origen hepático. En esos casos la curva de tolerancia a la glucosa tiene una flecha hiperglucémica que puede sobrepasar los 2 g. % antes de los 60 minutos, como sucede en el hipertiroidismo.

## glucosuria alimenticia

Después de una ingestión exagerada de glúcidos, puede observarse una ligera glucosuria. La glucemia puede ser normal o discretamente aumentada en ese momento. En otros casos, con una ingestión normal, puede observarse glucosuria si la absorción intestinal se hace rápidamente. Es así que durante la realización de las pruebas de tolerancia a la glucosa se pueden producir pequeñas glucosurias sin que las glucemias sobrepasen durante la prueba de 1,50 g. %*cc.* Hay que ser cauteloso al catalogar una glucosuria aislada como alimenticia. Si ella se repite o se hace permanente debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa para descartar la diabetes.

## glucosuria postayuno (diabetes por inanición)

En la convalecencia de las enfermedades infecciosas o después de períodos prolongados de ayuno, se pueden observar glucosurias que sugieren la aparición de una diabetes. Este hecho se observa con más frecuencia en la niñez (Bauzá, 1958).

La diabetes por inanición fue estudiada durante los períodos de gran restricción alimenticia sufrida en los países sometidos a bloqueo durante las últimas guerras o en los campos de concentración. Ella se explica por la disminución de la capacidad hepática para almacenar glucógeno y, en parte, a la insuficiencia insular transitoria por falta prolongada de estimulación.

Ella se pone de manifiesto al realizar la prueba de tolerancia a la glucosa o al reiniciar una dieta alimenticia normal.

## falsas glucosurias

La orina puede contener sustancias reductoras que no son glucosa y que dan reacciones positivas con los reactivos de Fehling y de Benedict. Entre ellas señalaremos la lactosa, la levulosa o fructosa y las pentosas. Más raramente puede prestar a confusión la presencia de ácido glucurónico, con el cual se conjugan para ser eliminados otros elementos catabólicos y algunos metabolitos hormonales como los derivados estrogénicos.

Las orinas alcaptonúricas reducen también las sales cúpricas aunque se reconocen fácilmente porque se oscurecen al ser expuestas a la luz.

La lactosa aparece en el embarazo y en la lactancia. Su reconocimiento puede hacerse por procedimientos de fermentación o por el test de Rubner. La levulosa es fermentada por levaduras y puede ser también reconocida por polarimetría. Da reacción en frío con el Benedict después de estar en contacto con este reactivo durante varias horas.

La pentosuria es una afección hereditaria, más frecuente entre los israelitas.

La pentosa que se elimina en mayor cantidad es la xilosa. Las pentosas reducen en frío o a 60° C. el reactivo de Benedict. No son fermentadas por levaduras y no tienen poder rotatorio. Ellas se reconocen fácilmente con el reactivo de Bial (orcinol y ácido clorhídrico).