

# clasificación y formas clínicas

Expuestos los distintos aspectos del síndrome diabético, debemos tratar para su estudio y tratamiento las diversas formas que se presentan. Esto obliga a una clasificación, por lo cual separaremos los hechos para permitir una orientación segura frente a los distintos casos.

La diabetes mellitus debe considerarse como una enfermedad evolutiva cuyo curso está jalonado por síntomas muy variados? por complicaciones de diverso orden y por asociaciones con estados mórbidos distintos. De la intrincación del cuadro de fondo con esas otras manifestaciones pueden surgir formas clínicas, a veces abigarradas, que imponen normas terapéuticas múltiples que deben ajustarse a las distintas circunstancias, a fin de mejorar síntomas, normalizar desviaciones fisiopatológicas y eliminar asociaciones mórbidas.

Aun cuando **cada diabético hace su enfermedad con características individuales**, es necesario establecer una clasificación con el fin de fijar normas que permitan resolver la mayoría de las situaciones.

En Medicina las clasificaciones, a pesar de no ajustarse siempre con toda precisión al hecho clínico, encierran utilidad cuando convergen hacia la solución de problemas diagnósticos y hacia la orientación del tratamiento.

En todos los casos, la clasificación ideal sería aquella fundada en la etiología o en la fisiopatogenia y que permitiera establecer estrecha correspondencia entre las causas, la perturbación funcional y la sintomatología. Este criterio permitiría orientar terapéuticas firmes que siempre deberán contemplarse como el fin de una clasificación.

Dado el estado actual de nuestros conocimientos sobre la diabetes, en donde se debaten distintas doctrinas fisiopatológicas es difícil aceptar tal criterio; además, no puede establecerse una indudable correspondencia entre los factores etiológicos, las perturbaciones fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Nuestra posición será la de agrupar los distintos casos que se observan en clínica según su relación con una etiología o con un trastorno fisiopatológico o con las manifestaciones clínicas preponderantes. Cualquiera sea el tipo al que pertenezca la diabetes, es conveniente separar las distintas situaciones que pueden presentarse en el curso de su evolución, destacando en cada caso los factores que la provocan y la repercusión que tienen, modificando o agravando esa evolución. Las distintas situaciones pueden ser diferenciadas según: el grado de perturbación metabólica; los factores etiopatogénicos; las complicaciones comunes; las situaciones especiales.

**GRADO DE PERTURBACION METABOLICA.** En la mayoría de los casos, lo que impera es el factor metabólico de fondo, es decir el hecho básico o sea la perturbación del metabolismo hidrocarbonado que se constituye en el rasgo más destacado del cuadro clínico, siendo, en la mayoría de los casos, el único trastorno con que el médico debe enfrentarse. Otras veces, sobre la perturbación metabólica de fondo inciden otros trastornos del metabolismo orgánico de las proteínas o de los lípidos, que conducen al desequilibrio ácido-básico o a la desnutrición.

En el primer caso se trata de una forma básica sin otras alteraciones metabólicas, mientras no aparezcan otras complicaciones. Ellas constituyen las formas simples o benignas de la diabetes.

En el segundo caso se trata de perturbaciones metabólicas asociadas que repercuten en el estado de nutrición y en el equilibrio humoral, constituyendo las formas graves de diabetes con desnutrición y tendencia a la acidosis.

Debemos decir que, entre esas manifestaciones extremas, aparentemente separadas por fronteras bien limitadas, hay casos intermedios que en el curso de su evolución pueden pasar de un tipo a otro de diabetes. Entre las formas simples hay que comprender los casos de diabetes humoral o química sin alteraciones clínicas manifiestas y que sólo se reconocen por los exámenes de laboratorio.

También es necesario señalar la situación de los sujetos sanos que no tienen signos humorales de la afección pero, sin embargo, la llevan en estado latente.

Ellos pueden ser reconocidos por pruebas especiales de tolerancia a la glucosa.

**FACTORES ETIOPATOGENICOS.** En cuanto a las formas etiológicas, podemos decir que en muchos casos la causa primera de la afección escapa a la encuesta clínica más minuciosa y a las investigaciones biológicas mejor conducidas. Otras veces la causa se establece y radica en distintos órganos con lesiones y perturbaciones funcionales que conducen al trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Eso sucede en los casos de afecciones endocrinas de las suprarrenales, hipófisis o tiroides, o en las lesiones primitivas del propio páncreas (pancreatitis crónicas, tumores, etc.); pero los factores que se vinculan con mayor frecuencia con la aparición de la diabetes son la herencia y la obesidad.

La diabetes puede también encontrarse asociada con otros cuadros; es el caso de las afecciones hepáticas, de la hemocromatosis, etc., que inciden en la producción de la diabetes.

Entre las asociaciones mórbidas, algunas no tienen ninguna relación con el trastorno de fondo ni influyen en su evolución, tal es el caso de la hipertensión arterial y de las afecciones reumáticas.

Es frecuente atribuir a la diabetes trastornos de distinto orden que aparecen en los diabéticos y que no tienen relación con el trastorno metabólico.

**COMPLICACIONES COMUNES.** Con mucha frecuencia, y esto establece el carácter proteiforme de la afección, se destaca la aparición de complicaciones, que pueden sobrevenir afectando distintos órganos y sistemas. Su conocimiento tiene una gran importancia, por cuanto un diabético, cuya afección se ignora, puede presentar como primera manifestación aparente un cuadro, que si no se relaciona con su verdadera etiología, conducirá a errores de diagnóstico, a veces graves.

En diabetes ya conocidas la complicación puede tener la suficiente importancia como para desplazar del primer plano sintomático al trastorno de fondo, determinando cuadros que evolucionan con la autonomía necesaria para constituir una verdadera entidad. Dentro de estas formas complicadas hay que destacar las manifestaciones arteriales, cardíacas o periféricas, la nefropatía, las complicaciones oculares, cutáneas, etc., de las cuales nos ocuparemos más adelante.

**SITUACIONES ESPECIALES.** Ellas pueden estar en relación con distintos períodos de la vida: embarazo y climaterio (en la mujer); traumatismos o emergencias quirúrgicas, todos los cuales plantean problemas de tratamiento, para corregir la repercusión que esas situaciones tengan sobre el trastorno metabólico.

Una mención especial merecen los estados infecciosos que, en general, agravan transitoriamente la diabetes y pueden conducir a la cetoacidosis.

## división de las formas clínicas

Si siguiendo el mismo concepto que nos sirvió para el estudio fisiopatológico, dividiremos las formas clínicas en los siguientes tipos:

**FORMAS BASICAS.** Por insuficiencia insulínica primitiva absoluta y por insuficiencia insulínica relativa.

**FORMAS EXTRAPANCREATICAS.** Diabetes y suprarrenales: Síndrome de Cushing, diabetes de las mujeres barbudas (Achard-Thier), diabetes esteroidea, diabetes por feocromocitoma, diabetes y Addison, diabetes hipofisaria: diabetes en la acromegalia, fenómeno de Houssay.

**FORMAS ASOCIADAS:** Diabetes e hipertiroidismo, **diabetes lipoatrófica**, enfermedades de la **nutrición**, afecciones reumáticas, afecciones hepato biliares, hipertensión arterial. Endocrinopatías: mixedema, síndrome de Morgagni.

## formas básicas

Los clínicos franceses Lancereaux (1877), Rathery (1936) y otros, dividieron la diabetes en dos grandes tipos: la **diabetes grave, consuntiva**, con muy poca tolerancia hidrocárbónica, que conduce rápidamente a una marcada perturbación del metabolismo orgánico, y la **diabetes simple o florida**, cuya tolerancia por los glúcidos, si bien descendida, permite la utilización de una dieta limitada, sin provocar el desequilibrio metabólico.

En el primer tipo, la producción de insulina por el páncreas es muy escasa y el trastorno diabético sólo se corrige con el aporte de insulina exógena, de ahí que se llame **diabetes insulinodependiente**.

En el segundo tipo, la dieta hipocalórica, con un aporte moderado de glúcidos hace desaparecer los signos clínicos y humorales, ya que el organismo dispone aún de una cantidad limitada, pero suficiente, de insulina. No se puede establecer una separación neta entre ambos grupos, desde que hay casos que cabalgan sobre ellos y pueden pasar del primero al segundo o viceversa, según el tratamiento aplicado y las situaciones o emergencias especiales por las que pase el paciente.

En la gran mayoría de los casos, las características clínicas son perfectamente diferenciables. Ambos tipos corresponden con la división que hicimos al estudiar la fisiopatología de la diabetes: casos que tienen su origen en la insuficiencia insulínica primitiva absoluta y aquéllos en que la insuficiencia insulínica es relativa.

### diabetes por insuficiencia insulínica primitiva absoluta

Incluimos aquí los casos en que existen lesiones anatómicas de suficiente entidad como para limitar al mínimo la producción de insulina, provocando la aparición de los signos humorales y clínicos característicos.

El cáncer y las pancreatitis difusas se acompañan de diabetes con una frecuencia limitada; Bell (1957), Conte (1960) y Deuil (1960).

La hemocromatosis con la infiltración de hemosiderina de las células pancreáticas, exocrinas y endocrinas provoca una diabetes de tipo primitivo que se observa raramente en clínica.

Todos esos procesos son los que más se asemejan a las diabetes experimentales y a los pocos casos de pancreatectomía total practicados en el hombre. Todas esas diabetes se caracterizan por su estabilidad, por su falta de tendencia a la descompensación y a la cetosis, y por su requerimiento insulínico que no excede de 50 U. Muchos de esos casos se reconocen solamente por los signos humorales y no tienen sintomatología clínica, Vachon (1960), Canivet y Hattesti (1961).

Contrastan estas características con las presentadas por el grupo mucho más importante de las diabetes denominadas por Labbé (1929) **genuinamente insulares**, que incluyen a aquéllas del niño, del adolescente y a la de los sujetos delgados, jóvenes o adultos.

Nuestro desconocimiento de las verdaderas causas de la patogenia de la diabetes no nos permite explicar el origen de sus rasgos más salientes: su comienzo sorpresivo, su evolutividad progresiva, su inestabilidad clínica, su fácil tendencia a la descompensación y a la cetoacidosis y su elevado requerimiento insulínico.

La histología no demuestra, en estos casos, una alteración de los islotes que justifique la insuficiencia insulínica tan marcada, comprobada por los estudios histofisiológicos y las determinaciones de la insulina liberada por el páncreas.

Aún admitiendo que se trate de una insuficiencia funcional en un órgano con deficiencias congénitas o hereditarias, es difícil comprender que la diabetes espontánea sea más grave y tenga un requerimiento insulínico mayor que la provocada por la extirpación total del páncreas. Las diabetes infantil y juvenil serán estudiadas en un capítulo aparte. Nos referiremos aquí a la diabetes de los jóvenes o adultos delgados o diabetes consuntiva de Rathery (1936) que fuera llamada por Labbé (1927) diabetes con desnutrición nitrogenada. Ella se observa, casi siempre, en sujetos menores de 40 años, siendo mucho menos frecuente que la que aparece después de esa edad en adultos obesos.

Su incidencia no sobrepasa del 20 % del total de la morbilidad diabética. La diabetes **consuntiva** ha sido denominada diabetes **magra**, en relación con el adelgazamiento que provoca; diabetes **grave**, por su carácter evolutivo; diabetes **con desnutrición y acidosis**, por el trastorno nutritivo y por su complicación más frecuente; diabetes **genuinamente pancreática**, por las alteraciones anatómicas que se encuentran predominantemente; diabetes **insulinodependiente**, por exigir el uso de la insulina.

Sobreviene, principalmente, en edades jóvenes y aparece en forma tumultuosa, notando el enfermo una sed insaciable e instalándose un adelgazamiento tan rápido y acusado como sólo puede encontrarse en la tuberculosis, el hipertiroidismo o en ciertos cánceres digestivos.

La astenia, con sensación de una intensa postración es un síntoma precoz y constante. En estos casos la instalación del cuadro se efectúa en forma muy rápida, y el estado general se altera en modo alarmante.

Como expresa Gilbert Dreyfus (1948), el enfermo en pocas semanas entra de lleno en la gran diabetes, con síndrome hiperglucémico, síndrome de desnutrición nitrogenada y síndrome de cetoacidosis.

Expresando el trastorno básico se encuentran cifras muy elevadas de glucemia y una glucosuria muy importante.

El coeficiente de utilización hidrocabonada es muy bajo, y hay casos en que la glucosuria diaria, antes de iniciado el tratamiento alcanza cifras superiores a las de los glúcidos ingeridos.

El trastorno metabólico es tan profundo, que no puede ser corregido con el régimen, empleado como medida terapéutica.

El balance negativo de los glúcidos puede persistir aun después de sometido el paciente a la restricción dietética.

En estos casos el empleo de la insulina surge como una necesidad impostergable y la vida del enfermo está estrechamente ligada, hasta el grado de depender en forma absoluta del tratamiento insulínico.

La diabetes consuntiva, cuando no se trata de inmediato con insulina, tiene un curso progresivo hacia el empeoramiento y la acidosis.

Aún en los casos que reciben tratamiento insulínico, su evolución puede jalonarse con empujes en relación con situaciones intercurrentes que descompensan fácilmente el estado diabético, acentuando su sintomatología y pudiéndolo conducir también a la acidosis. Estas características de labilidad metabólica obligan a una vigilancia continua desde el punto de vista clínico y humoral.

El **peso** debe ser controlado periódicamente y deben investigarse con frecuencia las cifras de la glucemia. El paciente debe ser instruido para que realice diariamente el control de la orina.

Él gran clínico francés Bouchardat (1883) preconizó, ya en el **siglo** pasado, esta investigación diaria de la glucosuria y decía que ella era como la brújula que orientaba al navegante.

Tratada correctamente, siguiendo las normas que indicaremos en el capítulo del tratamiento de la diabetes, el desequilibrio nutritivo e hidromineral se corrige con relativa facilidad, desapareciendo las pérdidas de glucosa, de nitrógeno, de agua y de sales minerales.

El enfermo recupera su peso y su capacidad para el trabajo, una sensación de bienestar reemplaza al agotamiento físico y a la depresión psíquica que acusaba precedentemente.

No es raro que los pacientes tengan una **remisión** de su trastorno metabólico con aumento de la tolerancia hidrocarbonada y disminución del requerimiento insulínico. Esa remisión, en este tipo de pacientes, es sólo transitoria y, pasado un período de duración variable, la tolerancia glucídica disminuye nuevamente hasta que se estabiliza, permitiendo mantener a un nivel permanente el requerimiento insulínico.

La **severidad** del trastorno de base no se puede apreciar únicamente por este requerimiento, el cual mide en realidad la insuficiencia insular.

La **gravedad** está en relación con la facilidad con que la diabetes se descompensa por causas ajenas al control de la afección por parte del paciente.

Los factores psíquicos, emociones, disgustos y preocupaciones pueden romper el equilibrio obtenido con el régimen y la insulina exógena, y los signos clínicos, así como la hiperglucemia, la glucosuria y mismo la cetonuria, revelan súbitamente la **agravación** transitoria de la diabetes. Esos factores tienen a menudo una repercusión desfavorable mucho más marcada que los desarreglos y las desviaciones dietéticas que pueda cometer el paciente.

En la misma forma actúan las infecciones u otros factores agresivos. El páncreas no puede responder a ellas con una mayor liberación de insulina y, por otra parte, esos agentes estimulando el sistema **contrarregulador** aumentan la neoglucogenia y neutralizan la acción de la insulina exógena.

Es esa labilidad, el **índice** más importante que mide la gravedad de una diabetes, y su causa se encuentra fuera del páncreas, dependiendo de la manera en que cada diabético reacciona frente a las múltiples influencias que pueden alterar la estabilidad metabólica.

## diabetes por insuficiencia insulínica relativa

Clinicamente es el tipo más común de diabetes e incluye más del 70 % de todos los casos. Se le llama diabetes **simple** porque el trastorno nutritivo afecta durante sus primeras etapas, y gran parte de su evolución, solamente al metabolismo de los glúcidos; diabetes **florida** por su escasa repercusión sobre el estado general y la falta habitual de adelgazamiento rápido.

Se le llama también diabetes **benigna** por tener una buena tolerancia por los glúcidos, ser estable y por no hacer fácilmente accidentes de cetoacidosis.

Por su comienzo más frecuente después de los 40 años, los autores americanos la denominan "**of maturity onset**", es decir, diabetes a comienzo **en la madurez**.

Por aparecer en el 80 % de los casos en personas obesas se le llama también diabetes **de los obesos**.

Las características más salientes de este tipo son: edad y forma de comienzo, sintomatología poco ruidosa, aparición en individuos obesos, poca tendencia a la cetosis y su estabilidad, tolerancia hidrocarbonada y su mejoría sin insulina exógena, sensibilidad a los hipoglucemiantes orales.

**EDAD Y FORMA DE COMIENZO.** La diabetes de este tipo alcanza su mayor frecuencia entre los 40 y 60 años. Hasta ese momento la incidencia es casi igual en ambos sexos y, en algunas estadísticas, predomina en el sexo masculino. A partir de esa edad la incidencia es cada vez mayor en la mujer.

Como su aparición coincide la mayoría de las veces con la edad crítica, muchas de estas diabetes entran en el grupo de las diabetes del climaterio, siendo probable que el desequilibrio hormonal que caracteriza ese período de la vida de la mujer influya en la producción más frecuente en el sexo femenino.

El comienzo **es insidioso**, y los signos clínicos se manifiestan después de un período prolongado durante el cual el trastorno pasa desapercibido y es sólo reconocido al practicarse un examen casual o preventivo de laboratorio.

El momento de iniciación de la afección es difícil de precisar, lo que traduce la poca repercusión que ella tiene en el aspecto nutritivo. Ya dijimos que el diagnóstico se hace, con frecuencia, por trastornos o complicaciones ocasionales, favorecidos por el terreno o las condiciones humorales.

**SINTOMATOLOGIA POCO RUIDOSA.** En la etapa clínica los signos característicos tienen intensidad variable. El síndrome diabético se presenta en toda su pureza desde que no existen los trastornos ligados a la perturbación de otros metabolismos.

Es excepcional que se compruebe una cetoacidosis al descubrirse la diabetes, salvo que una situación aguda haya provocado su descompensación. Aunque la hiperglucemia y la glucosuria sean muy elevadas no se acompañan habitualmente de cetonuria.

**APARICION EN INDIVIDUOS OBESOS.** La diabetes de la madurez aparece, en el 80 % de los casos, en personas obesas. La obesidad y la predisposición hereditaria son los dos factores **etiológicos** más estrechamente ligados al origen de este tipo de diabetes, aunque no sabemos cómo pueden influir en su patogenia. Lo más probable es que ellos preparen el terreno sobre el cual actúen los verdaderos factores diabetógenos, posiblemente hormonales o humorales.

El adelgazamiento, aunque sea importante, no repercute en el estado general y no se acompaña de desnutrición nitrogenada, por lo cual la astenia y la fatigabilidad no se observan corrientemente y no tienen nunca la intensidad que alcanzan en la diabetes consuntiva.

La sed y la poliuria son poco intensas en la etapa inicial, pero a medida que aumenta la glucosuria esos signos se van acentuando y obligan al paciente a ingerir diariamente varios litros de líquido, y a orinar con frecuencia.

La deshidratación puede ser importante y traducirse por los signos mucosos, cutáneos y oculares que ya describimos como integrantes del síndrome diabético. Ella no provoca situaciones graves como sucede cuando se asocia con la cetoacidosis.

**POCA TENDENCIA A LA CETOSIS Y SU ESTABILIDAD.** La diabetes de los obesos no tiene tendencia espontánea al desequilibrio ácido-básico por aumento de la cetogénesis. La producción de insulina endógena es suficiente para impedir un catabolismo exagerado de los cuerpos grasos. Cuando hay un adelgazamiento importante puede observarse cetonuria sin acidosis.

Ese mismo factor contribuye a la estabilidad del trastorno diabético, y lo hace menos sensible a los factores que producen su descompensación. No significa, sin embargo, que este tipo de diabetes no pueda agravarse y llegar también a la acidosis en emergencias agudas (infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc.), contingencia no frecuente y tampoco se produce con la facilidad con que se observa en los diabéticos delgados. En la mayoría de los diabéticos obesos, con muchos años de evolución, no figuran accidentes de acidosis diabética.

**TOLERANCIA HIDROCARBONADA Y SU MEJORA SIN INSULINA EXOGENA.** Está directamente relacionada con la disponibilidad de insulina endógena por los tejidos. Ella se aprecia estableciendo un régimen basal tal como lo indicaremos oportunamente.

La dieta hipocalórica, con un aporte de 150 g. de glúcidos, es la indicada para iniciar el tratamiento en los diabéticos obesos.

Con ella se consigue un mejoramiento rápido del cuadro clínico y de los signos de laboratorio. El tratamiento dietético, cuando existe una buena tolerancia, es suficiente para corregir el trastorno metabólico y mantener al paciente aglucosúrico y con una glucemia normal o próxima a la normal.

Los exámenes de orina y glucemia permiten establecer el grado de tolerancia hidrocarbonada y decidir la conducta terapéutica.

La reducción progresiva de peso, que se observa en el diabético obeso con la dieta hipocalórica, contribuye al mejoramiento de esa tolerancia y es posible que se pueda aumentar la ración glucídica llegando a 200 gramos o aún más.

El diabético puede realizar con esa dieta un trabajo moderado, sin acusar pérdida de fuerzas ni signos de hiponutrición.

La actividad física o los ejercicios poco intensos son beneficiosos, favoreciendo la utilización de la glucosa por los tejidos y coadyuvando con la acción de la insulina endógena.

El diabético de este tipo no necesita insulina exógena para su tratamiento, salvo en los períodos de descompensación que pueden producirse en situaciones agudas.

No sucede lo mismo en la diabetes mal controlada, con abandono del régimen dietético. En esos casos la insuficiencia insulínica se acentúa progresivamente y puede llegar al mismo grado que en los casos por falla primitiva del órgano insular. Es la situación de muchos obesos con diabetes de larga evolución, descuidada durante mucho tiempo, en los cuales el régimen hipocalórico no mejora la afección y se hace necesaria la aplicación de la insulina.

Las pruebas con insulina intravenosa demuestran que la sensibilidad para esta hormona está disminuída en los pacientes obesos.

Falta (1940) clasificó a este tipo de diabetes como casos con poca reactividad insulínica, considerando que en ellos hay un aumento de los factores contrarreguladores.

La supresión o interrupción del tratamiento insulínico es bien tolerada por estos pacientes, sin que ella provoque una acentuación de los signos clínicos o humorales, ni la aparición de una cetoacidosis.

**SENSIBILIDAD A HIPOGLUCEMIANTES ORALES.** Constituye un nuevo medio para diferenciar los dos tipos de diabetes que estamos estudiando. Los casos que son sensibles a esas drogas pertenecen, en el 80 %, a la diabetes que comienza en la madurez.

La experiencia recogida con el uso de esas drogas confirma los resultados iniciales de que es en los pacientes mayores de 40 años, obesos, de tipo constitucional esténico, en los que ellas actúan mejor, estimulando al parecer a las células beta. Esto confirma el concepto fisiopatológico de que estos diabéticos tienen un tejido insular aún activo.

No se ha podido demostrar si los hipoglucemiantes orales sulfamidados tienen una acción extrapancreática que potencialice el efecto de la insulina endógena o inhiba algún factor que interfiera en los procesos enzimáticos.

Esa acción periférica es admitida para las biguanidas que no aumentan la producción o liberación de insulina, y que son eficaces en casos de diabetes juvenil por insuficiencia primitiva del páncreas.

La evolución de la diabetes de la madurez depende, en forma fundamental, del tratamiento. La dieta es suficiente para restablecer el equilibrio metabólico y permitir al tejido insular hacer frente a un requerimiento insulínico limitado. Liberado de su sobrecarga funcional se consigue que el tejido insular pueda recuperar o aumentar su actividad, llegándose así a la remisión de la diabetes.

Esa remisión es interpretada a veces como una curación. El porvenir se encarga de destruir el concepto ilusorio de curabilidad, ya que después de meses o años, durante los cuales la tolerancia hidrocarbonada era aparentemente normal, reaparecen la hiperglucemia y la glucosuria con su cortejo sintomático.

El diabético **muere** con su diabetes, pero excepcionalmente, a **consecuencia de su trastorno glucídico**. La benignidad de éste no lo pone sin embargo al abrigo de las complicaciones tardías que tienen una evolutividad vinculada al terreno en que se desarrolla la diabetes, más que al carácter y al tratamiento de ella.

La retinopatía y la nefropatía provocadas por la angiopatía diabética, tienen con frecuencia, en los casos etiquetados como benignos, una gravedad mayor que en las diabetes tratadas durante muchos años con insulina.

## formas extrapancreáticas

En los últimos tiempos la fisiología, la patología, la clínica y las derivaciones terapéuticas han asignado a las glándulas suprarrenales y especialmente a su parte cortical, una importancia tan grande que el conocimiento de los hechos con ella relacionados han venido revolucionando nuestros conocimientos en la patología, la clínica y la

terapéutica, no sólo en el territorio endocrinológico, sino también en el amplio campo de la medicina interna. Si la estructura de las suprarrenales había sido bien descrita por los histólogos, los conocimientos de sus funciones eran, hasta no hace mucho, muy rudimentarios. Asombra el impulso que la investigación en todos los terrenos ha dado al descubrimiento de las múltiples y complejas acciones de esas glándulas que, durante mucho tiempo, guardaron su secreto.

## diabetes y suprarrenales

Para poder situar las suprarrenales en la etiopatología de los disturbios del metabolismo hidrocarbonado es necesario comentar brevemente la estructura, sus secreciones, las funciones y su correspondencia patológica en relación con la diabetes, para hacer conocer en seguida los cuadros clínicos de origen suprarrenal, que cuentan a la diabetes entre sus manifestaciones.

En las glándulas suprarrenales se separan dos zonas bien individualizadas: la corteza y la médula. Desde el punto de vista histofisiológico la médula integra el sistema cromafino y los productos que origina son las catecolaminas, que intervienen en ciertos aspectos del metabolismo hidrocarbonado. Sus alteraciones no conducen **en general** a la diabetes. Hay algunas excepciones y volveremos sobre esto posteriormente.

**DIABETES Y CORTEZA SUPRARRENAL.** La corteza tiene importancia destacada en el problema que tratamos, ya que por sus secreciones interviene en forma decisiva en dicho metabolismo, y porque sus alteraciones pueden conducir a un tipo particular de diabetes.

En la estructura de la corteza suprarrenal se distinguen tres capas: fascicular, glomerular y reticular, a las que se han asignado funciones especializadas en relación con el tipo de esteroides que producen.

La intervención en el metabolismo hidrocarbonado fue sospechada hace mucho tiempo, deducida luego de observaciones clínicas y de comprobaciones patológicas. Así se conoció que ciertos procesos, que por su naturaleza -como ser lesiones tumorales- hacían pensar justamente en una hiperfunción, eran capaces de desencadenar (junto con otros síntomas claramente endocrinos) trastornos metabólicos que convergían hacia la diabetes. Y en sentido opuesto, en casos de lesiones destructivas de las cápsulas se comprobaba manifiesta tendencia a la hipoglucemia y al aumento de la tolerancia hidrocarbonada.

Las comprobaciones clínicas y anatomopatológicas permiten establecer relaciones indudables entre la corteza suprarrenal y la diabetes, ya que ha sido establecido que en las lesiones tumorales córticosuprarrenales la diabetes es cinco veces más frecuente que en las personas con suprarrenales sanas. Por otra parte y como contraexperiencia de ese hecho, la extirpación de los tumores ha permitido normalizar el metabolismo hidrocarbonado.

Cuando se aislaron los esteroides productos de la secreción cortical, pudo establecerse de modo incontrovertible una separación funcional, ya que, como claramente ha sido expresado, la secreción suprarrenal ejerce su acción siguiendo principalmente tres direcciones: por intermedio de los mineralcorticoides, actúa en el metabolismo hidromineral; los androcorticoides intervienen sobre la esfera sexual y sobre el anabolismo protéico y, finalmente, lo que más interesa al tema que tratamos, el grupo de los glucocorticoides ejerce un importante control sobre el metabolismo glúcido. Se comprende que, cuando existen lesiones que determinen alteraciones

de varias de las acciones de los córticoesteroides, podrán observarse manifestaciones clínicas de distintos tipos. El análisis de los estados dependientes de una hiperfunción córticosuprarrenal ha permitido descubrir y separar cuadros que son la expresión de estados de hipercorticismo. Conviene recordar que la corteza suprarrenal está funcionalmente estimulada por la hipófisis, lo que permite comprender que en materia de hipercorticismo habrá que separar lo que depende de una exagerada estimulación hipofisaria y aquello que patogénicamente responde a una alteración primitiva de la corteza suprarrenal, sea un tumor o una hipertrofia.

Desde el punto de vista de los aspectos clínicos de la diabetes en relación con alteraciones **corticales** creemos que es útil establecer la siguiente separación:

Diabetes que **integran** un cuadro de hipercorticismo complejo y múltiple en sus manifestaciones.

Diabetes que **se destacan** como siendo la principal o única manifestación del hipercorticismo.

### **DIABETES INTEGRANDO UN CUADRO ENDOCRINO COMPLEJO.**

En estos casos en que la sintomatología se expresa en varios sectores, la diabetes, aún conservando la importancia e interviniendo en el determinismo de muchos síntomas, es un elemento que integra un cuadro metabólico y endocrino complejo, en el que los otros elementos llaman especialmente la atención.

En los casos de hipercorticismo, la sintomatología depende de la forma en que se asocie el exceso de producción de los distintos esteroides, lo que determinará que el desorden se destaque más en algunas esferas. Dentro de los cuadros asociados hay que destacar dos: el síndrome de **Cushing** y el de **Achard-Thier**.

**SÍNDROME DE CUSHING.** Representa un genuino ejemplo de hipercorticismo completo, ya que existe aumento de los distintos grupos de esteroides.

Considerado en las primeras interpretaciones de la sintomatología como resultado de la acción de un adenoma basófilo del lóbulo anterior de la hipófisis, actualmente se ha comprobado que dicho cuadro puede responder a diversas lesiones hiperplásicas o tumores suprarrenales actuando directamente o bien a perturbaciones suprarrenales en relación causal con una lesión primaria de la hipófisis. Cuando tiene este origen constituye la enfermedad de Cushing.

Aun cuando patogénicamente debe aceptarse como elemento fisiopatológico un hipercorticismo, la multiplicidad lesional obliga a considerar el cuadro como un síndrome provocado en la corteza en dos tercios de los casos por hiperplasia, en un tercio por tumores.

El cuadro comienza en edad joven, más frecuentemente entre 15 y 35 años (Bricaire y Leprat, 1957), alrededor de los 20 (Pasqualini, 1955).

A veces sucede a un embarazo.

Los variados síntomas que se concitan para la integración del cuadro evolucionan, en general, en forma progresiva.

Sin ahondar en el análisis de los síntomas, enumeraremos los que más se destacan.

El aspecto entra en relación con la **obesidad** de estos enfermos en los que la sobrecarga grasosa tiene una particular distribución: toma funda-

mentalmente la cara, el cuello, la parte superior del dorso, la región marmaria, el abdomen, las caderas. La obesidad puede instalarse muy rápidamente.

En la **piel** hay que señalar las estrías atróficas de tinte rojizo; el acné es de gran frecuencia y en la cara se observan varicosidades. Suele encontrarse un cierto grado de hirsutismo con aumento de vello facial.

En la esfera **circulatoria** hay que destacar la hipertensión arterial que expone al enfermo a sus complicaciones habituales y que, por sí sola, puede condicionar el pronóstico.

En el **aparato locomotor** se señalan alteraciones **óseas y musculares**. La osteoporosis es importante y condiciona deformaciones de la columna. Estas alteraciones se objetivan en los estudios radiográficos. En cuanto a los músculos hay que señalar la atrofia que al nivel de los miembros establece franco contraste con el aumento del tronco por la obesidad. Pueden presentarse manifestaciones psíquicas configurando un estado depresivo. Se ha señalado la **poliglobulia**; se observan trastornos **genitales** en los dos sexos; en la mujer, la amenorrea puede instalarse precozmente; en el hombre, se comprueba impotencia genital y, a veces, atrofia testicular.

Las alteraciones de la **glucorregulación** dependen de un exceso de glucocorticoides y la neoglucogenia consecutiva es variable en su intensidad. De aquí que el desorden metabólico también varíe en grado.

La glucosuria es, en general, moderada y suele no ser permanente. Aparece en forma intermitente y se acompaña a menudo de una gran poliuria. La tasa de la glucemia es elevada en ayunas y la curva glucémica muestra el aspecto que se observa en las diabetes de tipo medio.

En estos casos de diabetes que se observan en el 25 % de los casos de síndrome de Cushing hay una insulinoresistencia. Si bien en muchos casos la diabetes se manifiesta francamente, en otros para evidenciarla hay que recurrir a las pruebas de tolerancia y al estudio de la hiperglucemia provocada. Ella no se acompaña de cetoacidosis.

El diagnóstico del cuadro de fondo se hace por las valoraciones normales. La diabetes mejora y desaparece con el tratamiento quirúrgico.

**DIABETES DE LAS MUJERES BARBUDAS. SINDROME DE ACHARD Y THIER.** Entre las corticopatías con diabetes debemos señalar el síndrome de Achard y Thier.

La asociación de la diabetes con hirsutismo predominando en la cara le ha dado el nombre de diabetes de las mujeres con barba. Afecta casi exclusivamente a personas del sexo femenino.

Desde el punto de vista anatomopatológico se ha comprobado lesiones tumorales, generalmente benignas (adenomas), o hiperplasia cortical uni o bilateral.

En algunos casos ha estado el cuadro en relación con hiperfunción hipofisaria y acromegalia.

Es una afección poco frecuente; entre 2.278 diabéticas, Lisiecka-Adamska y Grott (1961) encontraron 21 casos con el cuadro clínico completo.

El síndrome se integra con hirsutismo, obesidad, diabetes, hipertensión y trastornos genitales.

El **hirsutismo** aparece como primer elemento a edades variables; puede ser extendido y generalizado, pero adquiere un desarrollo netamente viril en la cara, pudiendo llegar la barba hasta el tórax.

La **obesidad** es, según Lisiecka, el segundo signo en importancia (no tiene características definidas como el Cushing), ni se acompaña de grietas dérmicas. La **hipertensión** parece vinculada a la arteriosclerosis y se observa después de la menopausia.

En cuanto a las **alteraciones sexuales**, pueden encontrarse modificaciones de los genitales externos, a veces hipertrofia del clítoris. Se ha señalado atrofia del útero y de los ovarios; como trastorno funcional se presenta la amenorrea. Existen distintos grados en el cuadro que van, desde ligeras alteraciones, hasta un importante síndrome adrenogenital.

La **diabetes** tiene las mismas características que las otras formas **extrapancreáticas**; es insulinoresistente y, además, en ella son más bien raras las complicaciones que se observan en la diabetes pancreática. Es el último elemento en aparecer y se manifiesta después de la menopausia.

El diagnóstico etiopatológico de esta forma de corticopatía se realiza teniendo en cuenta los elementos clínicos, el estudio biohumoral y el examen radiológico.

Desde el punto de vista clínico se planteará el diagnóstico con los **hirsutismos** de distinto origen, cuya etiología podrá descubrirse con las dosificaciones hormonales. No existe una fórmula de determinación de los corticoides que señale fronteras francas entre ciertas manifestaciones del hiperfuncionamiento y, aún, como lo señala Pasqualini (1955) en su libro, la realidad clínica del síndrome ha sido cuestionada. El autor argentino, al discutir el diagnóstico de esta forma, expresa que pueden suponerse las siguientes posibilidades para explicar el conjunto sindrómico: a) asociación de hirsutismo constitucional con diabetes pancreática; b) síndrome adrenogenital asociado con diabetes pancreática; y c) forma incompleta del síndrome de Cushing. El interés práctico del problema está en el reconocimiento de un tumor que puede ser extirpado.

Se emplearán frente al cuadro sintomático las distintas técnicas **radiológicas** que permitan afirmar la lesión tumoral y, pese a la gravedad de la intervención, se recurrirá a ella.

**DIABETES ESTEROIDEA.** Se puede provocar una diabetes transitoria con dosis elevadas de glucocorticoides o de ACTH, estimulando con ésta la producción excesiva de esas hormonas corticales.

En general se admite que los casos de diabetes de este tipo se producen en pacientes que tienen una diabetes potencial o latente y no solamente por el efecto diabetógeno extrapancreático de esas hormonas.

Por el mismo mecanismo se explica la aparición de diabetes durante el embarazo.

Es excepcional observar la producción de la diabetes como manifestación monosintomática de una hiperplasia o de un tumor córticosuprarrenal. Guinet y Pommatau (1955) al estudiar el síndrome de Cushing admiten la existencia de tales casos y como dicen Bricaire y Leprat (1957) al hablar de esos tumores exclusivamente diabetógenos "... la autenticidad parece cierta y la diabetes esteroidea así producida se singulariza por la asociación de una azoturia importante, la rareza de la acción y por su insulinoresistencia."

En algún caso de hiperaldosteronismo (Mc. Cullagh, 1956) se ha comprobado aumento persistente de la glucemia constituyendo otro mecanismo de provocación de diabetes esteroidea.

Nos referiremos a otro aspecto del problema que ha sido señalado por Bastenie, Pirart y Franckson (1959): la influencia que puede tener la corteza suprarrenal sobre complicaciones agravantes que se observan

en la diabetes. Esos autores observaron tres casos de nefropatía diabética que presentaron una evolución fulminante hacia la insuficiencia renal, recordando el curso de la hipertensión maligna.

El estudio anatómico permitió comprobar en dos de esos casos un adenoma córticosuprarrenal, y en el otro, que había sido tratado con irradiación de las suprarrenales, una hiperplasia nodular de la córticosuprarrenal. La participación de una presunta hiperfunción suprarrenal en la producción de la microangiopatía ha sido sostenida por distintos autores (Becker, 1952; Wotham, 1954), habiéndose planteado normas terapéuticas quirúrgicas de resultados inciertos. .

**DIABETES POR FEOCROMOCITOMAS.** En el territorio suprarrenal, es sobre todo la corteza la que, a consecuencia de sus lesiones, llevando al hipercorticismo, determina perturbaciones del metabolismo hidrocarbonado. Pero no puede olvidarse que en el territorio cromafino los cateoles y, especialmente la adrenalina (ya que a la noradrenalina se le atribuye acción sobre todo en el territorio vascular) tiene “una acción glucopénica intensa, con aumento de la glucemia” (Pasqualini, 1953). Esto permite fácilmente comprender que el aumento del tejido medular funcionante con hipersecreción adrenalínica conduce a perturbar el metabolismo glúcido, hecho observado en la evolución de los feocromocitomas. En el curso de estos tumores se cuentan manifestaciones paroxísticas y signos permanentes. Los accesos se exteriorizan, por el síndrome adrenosimpático, integrado por síntomas cardiovasculares, nerviosos y metabólicos. Entre éstos se destaca la hiperglucemia y la glucosuria que son transitorias. Pero también se han observado **trastornos permanentes** de la glucorregulación, destacados por Negrette (1956): “De una parte, valor diagnóstico de una glucemia elevada o a lo menos de una prueba de hiperglucemia de tipo diabético y a veces de una glucosuria. Por otra parte la existencia de formas pseudodiabéticas con poliuria. La gran inestabilidad de la glucemia y la ausencia de cetoacidosis darán a esta diabetes caracteres un poco particulares.” Debemos agregar, que los trastornos de la glucorregulación se asocian a veces con un adelgazamiento que puede observarse entre las manifestaciones del tumor, lo que conduce a tener en cuenta todos los elementos para la exacta interpretación de los hechos.

**DIABETES Y ADDISON.** La coexistencia de un síndrome diabético con una enfermedad de Addison es un hecho que ha sido señalado. Se trata de una eventualidad rara que puede observarse en dos situaciones distintas: a) la diabetes puede aparecer en el curso de la enfermedad de Addison; b) la enfermedad de Addison aparece complicando la evolución de una diabetes.

La asociación de las dos afecciones tiene un potencial agravante que oscurece el pronóstico, ya que cada empuje evolutivo en una de las afecciones es una causa de descompensación de la otra. Esto obliga a ser muy cauto y a estudiar muy bien la situación creada en el momento de imponer las normas terapéuticas.

Aunque la sensibilidad a la insulina está aumentada en la insuficiencia suprarrenal, en los casos de Addison y diabetes ésta es inestable como en las formas juveniles, y el perfil glucémico acusa empujes hiperglucémicos con caídas hipoglucémicas graves.

En los casos tratados con cortisona el requerimiento insulínico es ligeramente inferior a las dosis necesarias antes de la aparición del Addison. Referiremos una observación nuestra que no ha sido publicada:

**Casuística.**

D. B. Sexo femenino. Comenzó con síntomas diabéticos en 1955 a la **edad de 18 años**. Hizo tratamiento con dieta y 30 U. de insulina lenta. Aumentó 4 kilos llegando a 57' kilos.

Se casó en enero de 1958, y tres meses después hizo frecuentes caídas hipoglucémicas, por lo cual fue internada, sin poderse corregir la inestabilidad de su diabetes.

En junio se inició un adelgazamiento progresivo con astenia y marcada 'fatigabilidad', llegando a 43 kilos (18-IX-1958). En esa época fue examinada por uno de nosotros (Rocca), comprobando una pigmentación oscura de la piel, más marcada en la cara, en las manos y manchas negruzcas en las encías y en algunos de los sitios donde se inyectaba insulina.

Su astenia era tan intensa que le impedía levantarse y hablaba con dificultad. No tenía dolores abdominales. Amenorrea de dos meses, presión arterial Mx. 8, Mn. 6.

Se inició de inmediato tratamiento con 50 mg. de cortisona y 10 mg. de DOCA. El estado **general** mejoró rápidamente. La dosis de insulina (25 U. ) se aumentó progresivamente. Las radiografías de tórax y de región suprarrenal no acusaron nada anormal.

El 30-IX-1958 los exámenes realizados dieron: glucemia, 2,30 g. %; proteinemia, 5 g.; potasemia, 14 mg.; natremia, 2,70 g.; eritrosedimentación, 11 mg. a los 60 minutos.

En julio de 1959 continuaba con 25 mg. diarios de cortisona, y los síntomas de Addison habían desaparecido, excepto la pigmentación que persistía bastante atenuada. Menstruaba normalmente. Peso, 60 kilos. Se inyectaba 70 U. de NPH. Ha continuado hasta la fecha (setiembre, 1961) con un excelente estado general, recibiendo la misma dosis de cortisona y de NPH.

## diabetes **hipofisaria**

En el capítulo referente a fisiopatología, colocamos a la hipófisis en el justo lugar que se cree que ocupa actualmente en el mecanismo que conduce a la alteración del metabolismo hidrocabonado. En las manifestaciones clínicas de algunos procesos hipofisarios suele contarse la diabetes.

**DIABETES EN LA ACROMEGALIA.** La diabetes en la acromegalia ha sido apreciada de distinta manera, en cuanto a su frecuencia. Los datos que se insertan en el trabajo de Candela (1954) se refieren a las comprobaciones de Davidoff y Cushing (1927) que encuentran la diabetes en el 12 % de los acromegálicos y, a las de Coggershall y Root (1940) que dan una cifra más alta, 36 %. Las cifras registradas por los distintos autores son muy variables; Thiebaut (1948) encuentra diabetes en el 6 % de sus observaciones; Marx (1945) dice que en la mitad de los acromegálicos se observa una diabetes manifiesta o latente.

Se dan como particularidades a la diabetes de la acromegalia, la insulinoresistencia, la importancia de la glucosuria, y la evolución por empujes. En algunos casos el comienzo es rápido, en otros es de evolución insidiosa.

La diabetes se injerta en una acromegalia constituída y, a veces, con varios años de evolución. A menudo los síntomas del síndrome hiperglucémico pueden ser muy destacados: así debe señalarse la poliuria, la polidipsia y la polifagia. En cuanto a la glucosuria en algunas publicaciones se afirma que es muy importante. En realidad es variable y se señala su aumento por empujes. Tanto el requerimiento como las prue-

bas de reactividad insulínica indican con frecuencia la existencia de insulinoresistencia (Rocca y Pérez, 1945). Existe un paralelismo entre la acentuación del hiperpituitarismo y la evolución de la diabetes.

En todos los casos no existe glucosuria, pero se comprueba una curva reactiva anormal cuando se dan hidratos de carbono. En los acromegálicos puede observarse glucosuria alimenticia, pero lo más firme en la investigación cuando se somete a la prueba de sobrecarga, suele ser una característica curva en meseta, tipo diabético, del perfil glucémico. La curva que puede encontrarse suele variar en los distintos casos.

Uno de los caracteres de la diabetes hipofisaria es "su variabilidad de un día a otro y aún dentro del mismo día, sin que se pueda siempre saber por qué motivo" (Bañuelos, 1954). A veces existen remisiones variables y la diabetes pancreática puede suceder a la hipofisaria en forma permanente. En un caso referido por Bañuelos, mientras la diabetes fue hipofisaria era insulinoresistente, cuando **apareció como pancreática, la acción de la insulina se manifestó en toda su normalidad.**

Hay casos en que el diagnóstico etiopatológico de esta diabetes es fácil, ateniéndonos a sus características habituales, ya que en su expresión clínica predominan, como lo aceptan la mayoría de los autores: a) variación en el balance nitrogenado en pocos días, y a veces en pocas horas, sin que exista causa aparente de esta variación como ser **las infecciones** o el shock; b) inestabilidad de la glucemia con perfiles que suelen ser demostrativos; c) desaparición espontánea, durante algún tiempo, de las manifestaciones diabéticas; d) reacciones hipoglucémicas espontáneas; e) labilidad del umbral renal; f) variabilidad de la respuesta a la insulina. A lo cual se une un síndrome clínico de filiación endocrina en el que se destacan alteraciones morfológicas que ponen inmediatamente sobre la vía del diagnóstico.

En cuanto a la evolución de la diabetes acromegálica, es variable. Falta (1930), dice que en muchos casos esta diabetes presenta la evolución ordinaria y **algunas veces condujo a la muerte del paciente por coma.** Además, se señalan casos de latencia en que la alteración metabólica se descubre por las pruebas de tolerancia.

Con respecto a las complicaciones que presenta esta variedad de diabetes, no suelen tener la entidad de las que se observan en la evolución de la diabetes pancreática, ya que este tipo se señala por su tolerancia. Pero es evidente que las variaciones de la glucemia pueden conducir a complicaciones en relación con la hiperglucemia, como ser las manifestaciones cutáneas, y pueden observarse prurito, xantomatosis e infecciones de la piel.

Se han señalado igualmente cataratas y algunos casos de gangrena por lesión arterial.

El tratamiento de la diabetes acromegálica requiere la aplicación de insulina en dosis de 40 a 80 U. diarias. Ella no se corrige con el régimen dietético. La roentgenoterapia hipofisaria, aunque detiene el proceso y reduce la actividad del lóbulo anterior, no mejora la diabetes.

Rocca y Pérez, en 1945, publicaron una observación de una mujer acromegálica en la cual apareció bruscamente una diabetes severa que no mejoró con 80 U. diarias de insulina y con una insulinoresistencia comprobada por la prueba de insulina intravenosa. Se le hizo tratamiento con 50.000 U. de foliculina diaria, y ocho días después la glucosuria desapareció, pudiendo reducirse la dosis de insulina a 20 unidades.

La prueba con insulina intravenosa dio resultado normal.

Mc. Cullagh y colaboradores (1954), publicaron resultados favorables en cinco casos tratados con estrógenos.

Las drogas hipoglucemiantes biguanidas mejoran en algunos casos este tipo de diabetes, reduciendo el requerimiento insulínico o reemplazando esta hormona.

**FENOMENO DE HOUSSAY. Hipopituitarismo espontáneo o hipofisectomía en el diabético.** Houssay y colaboradores, demostraron en 1930, que la extirpación de la hipófisis en los animales pancreatectomizados hacía desaparecer los signos diabéticos. Ese hecho sirvió de base para los trabajos posteriores de ese investigador sobre la acción de los extractos del lóbulo anterior de la hipófisis en la producción de la diabetes en el perro. Sheehan (1937) comprobó la necrosis del lóbulo anterior hipofisario provocada por una hemorragia del parto, la cual se acompañó de hipoglucemia mortal. Esa necrosis fue observada en una mujer diabética en 1940, por Kotte y Vonderahe, la cual murió en coma hipoglucémico. Desde entonces observaciones similares del fenómeno de Houssay en diabéticos han sido publicados por distintos autores: Williams (1953), Harvey (1955).

Poulsen (1953), comprobó desaparición de la retinopatía en una mujer que presentó el síndrome de Sheehan, con una persistencia de la mejoría de la visión seis años después del comienzo de ese síndrome.

La evolución de los casos que presentaron el fenómeno de Houssay ha tenido un carácter agudo con terminación fatal rápida, o una forma insidiosa con signos de hipopituitarismo que se fueron instalando progresivamente. La causa del síndrome no ha podido ser reconocida en muchos casos en los cuales no existía el antecedente de hemorragias o de metástasis tumorales. En muchos de ellos la necrosis ha sido atribuida a trombosis o lesiones de esclerosis de los vasos que irrigan la hipófisis. Frey (1959), considera que esas situaciones pueden ser atribuidas a complicaciones vasculares en los diabéticos, al igual que las que se producen en otros territorios.

En apoyo de esta hipótesis se encuentran las observaciones necrópsicas de Brennan y colaboradores (1956), quien, estudiando la hipófisis en más de siete mil casos de diabéticos y no diabéticos, encontró lesiones destructivas importantes de la hipófisis, diez veces más frecuente en los diabéticos, que en los no diabéticos. La falta de sintomatología de insuficiencia hipofisaria, en esos casos, se atribuye a que ellas aparecen cuando la destrucción de la glándula afecta más del 60 % de la misma.

Ese hallazgo llamativo le sugiere a Urhy y colaboradores (1961), la posibilidad de que esas lesiones ignoradas pudieran ser la causa de mejorías o curaciones inesperadas en algunas diabetes.

La hipofisectomía ha sido realizada por Luft, Olivecrona y Sjögren (1955) en Suecia, y por Kinsell (1954) y otros en Estados Unidos, en algunos casos de diabetes complicadas con retinopatías graves.

Esta terapéutica heroica, destinada a detener procesos degenerativos irreversibles y la pérdida de la visión, no ha dado, desgraciadamente, resultados que compensen los riesgos operatorios.

Lo mismo puede decirse según Klotz y colaboradores (1961), de la hipofisectomía no quirúrgica, por implantes radiactivos de oro o de ytrium, que han sido realizados en Francia por Talairach (1956), con muy pobres resultados en diabéticos o acromegálicos.

Mejores resultados han sido obtenidos por ese autor en casos de enfermedad de Cushing por adenoma basófilohipofisario.

Molinatti y colaboradores (1962) han conseguido mejorar la diabetes en 3 casos y hacerla desaparecer en otro con la implantación de ytrium 90.

## diabetes e hipertiroidismo

Como expresa Falta, los trastornos del metabolismo hidrocarbonado no son de naturaleza única en la diabetes. Puede encontrarse asociación de Basedow con diabetes, pero esto sólo en pequeña parte depende del curso del hipertiroidismo. Cronológicamente, en la mayoría de los casos de coincidencia el hipertiroidismo precede a la diabetes; otras veces existe simultáneamente en la eclosión de los cuadros; y por fin, en menor número, están aquellos pacientes en que la diabetes hizo su aparición en primer término.

Cuando la diabetes precede, no existe vinculación patogénica. En los casos en que el trastorno metabólico sobreviene en el curso del hipertiroidismo pueden presentarse dos situaciones: una, de coincidencia; la otra, de consecuencia. Tiene importancia para establecer la filiación, conocer bien los antecedentes del enfermo y el curso de la afección. El hipertiroidismo interviene en la patogenia de la diabetes por agotamiento del órgano insular, o revelando una insuficiencia potencial del mismo. En las relaciones etiológicas el problema planteado puede ser de fácil solución: así, cuando en el curso de un hipertiroidismo conocido y seguido en su evolución se encuentran trastornos de la regulación revelables por glucosuria ligera y por las pruebas de tolerancia hay que pensar, cuando se desarrolla una diabetes, que el hipertiroidismo tenga influencia favorable sobre el trastorno metabólico. Hay que asegurarse, utilizando todos los medios actuales de diagnóstico, que se trata de un hipertiroidismo; no es suficiente el aumento del metabolismo basal para diagnosticar hipertiroidismo.

En general, cuando las dos afecciones coinciden, el pronóstico del caso se agrava. Es claro que para establecer el pronóstico en un marco de certeza será necesario tener en cuenta el grado y tipo de la diabetes, el grado de hipertiroidismo, la importancia de los empujes evolutivos, las modificaciones patológicas que el hipertiroidismo y la diabetes puedan haber determinado en distintas esferas de la economía.

El tratamiento de estos estados enfoca los dos aspectos del problema. Cuando el tipo de hipertiroidismo lo imponga habrá que recurrir ya sea a la cirugía, a la medicación antitiroidea o a la radiactividad.

## diabetes lipoatrófica

Fue descrita por Lawrence (1951) y sus rasgos característicos son: desaparición atrófica de los depósitos de grasa; hiperlipemia y, a veces, xantomatosis; hiperglucemia; hepatomegalia y aumento del metabolismo basal. Han sido señalados muy pocos casos.

Craig y Miller (1961), reunieron doce observaciones de las cuales la mitad corresponde a menores de dieciseis años.

La hepatomegalia es producida por infiltración grasa o cirrosis. La diabetes es de severidad variable, requiriendo en algunos casos más de 200 U. diarias de insulina. Un rasgo curioso es la ausencia de cetoacidosis, pese a la movilización excesiva de las grasas. Las pruebas de funcionalidad hepática y la dosificación de insulina plasmática en los casos estudiados por Craig, fueron normales. Se ha sugerido, para explicar la lipoatrofia, la existencia de un factor movilizador de las grasas, de posible origen hipofisario.

Por sus características clínicas y humorales parece tratarse de una diabetes extrapancreática, cuya patogenia se desconoce.

## formas asociadas

La diabetes suele asociarse con otros estados mórbidos con los que puede relacionarse por la vía de elementos etiológicos intrincados o bien, por el hecho de una mera coincidencia.

Las formas asociadas tienen muchas veces una sintomatología clínica bien definida, ya que por una parte se debe considerar el cuadro de la diabetes y por otra, la expresión clínica de la afección asociada. Puede ocurrir que la diabetes sea el hecho de mayor importancia; otras veces es el elemento asociado el que predomina en el cuadro clínico.

La diabetes puede asociarse con cualquier afección, pero hay algunas cuya afinidad es indudable.

No puede entrarse en el detalle de todas las asociaciones, pues equivaldría pasar en revista innumerables situaciones de la patología interna, lo que escapa a la naturaleza de este libro.

Concretándonos a destacar lo que consideramos las asociaciones mórbidas más frecuentes y mejor relacionadas digamos que la diabetes se asocia con: -enfermedades de la nutrición, afecciones reumáticas, enfermedades hepatobiliares, hipertensión arterial y endocrinopatías.

Sin entrar a tratar a fondo cada una de estas situaciones haremos una ligera revista de estas distintas asociaciones, porque no deseamos desviarnos de la finalidad de esta obra: ofrecer aspectos en conjunto y por lo tanto, no nos ocuparemos de detalles que rebasarían nuestro propósito.

### enf **ermedades** de la nutrición

Su asociación con la **obesidad** es prácticamente obligatoria en algunas formas y se destaca en todos los estudios -nosotros lo hacemos en el capítulo sobre etiología- que la obesidad es uno de los factores que cuenta primordialmente en la eclosión de la diabetes.

Otras veces el diabético se hace secundariamente obeso y la obesidad viene a agregarse al cuadro clínico de la diabetes. Dentro de las formas de obesidad asociada con diabetes señalamos el síndrome descrito por Dercum en 1888, ya que hemos observado la asociación de diabetes y adiposis dolorosa. Se tiende a aceptar que este tipo de lipomatosis entra en relación con un disturbio pluriglandular. La distribución de grasa puede responder a dos formas: nodular y difusa. El cuadro que se observa principalmente en mujeres en la menopausia, suele iniciarse con dolores. Las masas lipomatosas se distribuyen en el tórax, abdomen, brazo y piernas "Cara, manos y pies suelen ser respetados" (Christian, 1948). Los dolores, aun pudiendo observarse en cualquier territorio, son más frecuentes en los miembros inferiores (Laffite y Leblanc, 1928). Existe hiperestesia en las zonas infiltradas. El cuadro suele acompañarse de perturbaciones psíquicas. Se trata de un síndrome que puede sobrevenir bajo el influjo de varios factores. "Su particularidad semiológica es la existencia de una adiposidad deformante y dolorosa, dispuesta en forma de masas simétricas, granulosas al tacto, constituídas por una trama de tejido conjuntivo infiltrado de grasa y a veces con lesiones inflamatorias perivasculares" (Plá y Murguía, 1945).

En cuanto a la diabetes se equilibra con el régimen, es de carácter benigno y se señala por su tolerancia.

La **gota** se asocia frecuentemente a la diabetes. Se ha señalado el hecho que en los sujetos gotosos que se hacen secundariamente diabéticos los

ataques cesan y la diabetes aparece. En la época en que la diátesis artrítica se levantaba como cuerpo de doctrina, se destacaba la frecuente asociación de la diabetes, la gota y la obesidad. La diabetes de los gotosos es sin desnutrición, diabetes grasa, y la glucosuria no es extraordinaria. En el tratamiento, que se hará sobre base del régimen, se contemplarán las dos situaciones dismetabólicas.

## afecciones reumáticas

Suele observarse en algunos casos de reumatismo crónico perturbaciones metabólicas del tipo diabético. No es un hecho frecuente y hay que discriminar algunas situaciones. En primer término digamos que Pemberton (1929), considera que un factor importante en la etiología de la poliartritis crónica sería la disminución de la tolerancia hidrocarbonada. En los estudios realizados con sus colaboradores, dicho investigador llega a la conclusión de que esta disminución de la tolerancia era tanto más frecuente cuanto la afección era más activa y más progresiva, y que en último análisis el trastorno del metabolismo hidrocarbonado depende de los focos de infección local. Basa esta afirmación en el hecho de que la supresión de los focos normaliza la tolerancia y cura el cuadro articular.

Hclsti apoya las conclusiones de Pemberton y adelanta que la alteración depende de la acción de la infección sobre el cuerpo tiroides. Se le ha objetado a Pemberton que la poliartritis crónica no es de destacada frecuencia en la diabetes. En nuestra experiencia tampoco se destaca dicha coincidencia. Por otra parte las doctrinas actuales sobre la etiopatogenia de las afecciones reumáticas se encauzan por otros caminos y las alteraciones del colágeno reclaman sus derechos.

Los reumatismos diatésicos como el denominado reumatismo gotoso, por su misma naturaleza, puede coincidir con manifestaciones diabéticas. En consecuencia sólo puede afirmarse que la diabetes y las afecciones reumáticas pueden verse como expresiones asociadas sin constituir, ni un hecho muy importante, ni tan frecuente como fue afirmado en otras épocas. Y además diremos que las manifestaciones dolorosas son más atenuadas en los artríticos diabéticos, que en los que dependen de otra etiología.

## afecciones hepatobiliares

Como en el capítulo de las complicaciones estudiamos las asociaciones de la diabetes con estados hepatobiliares, aquí destacamos las relaciones que se señalan con más frecuencia.

Digamos que la **litiasis biliar**, la obesidad y la diabetes suelen verse juntas en un complejo clínico donde se suma la sintomatología que corresponde a cada uno de los cuadros que integran la asociación.

Es una asociación en que la diabetes suele ser agravada, sobre todo, durante los episodios que señalan la evolución de la litiasis. Los episodios dolorosos en forma de cólico, así como la infección vesicular o colangítica, son elementos que actúan desequilibrando la diabetes. La coincidencia de diabetes y litiasis biliar ha sido apreciada en forma diferente. Von Noorden (1922) dice que, a pesar de haber visto una extraordinaria cantidad de litiásicos, sólo halló la coincidencia con la diabetes en el 2,3 % de los casos.

Distintos tipos de cirrosis pueden asociarse con la diabetes; a veces se trata de una afección hepática relativamente benigna y con poca ten-

dencia evolutiva, otras de una cirrosis de evolución rápida que quema las etapas. Puede observarse diabetes simple asociada a cirrosis graves, o bien diabetes benigna asociada a cirrosis relativamente benigna, o diabetes graves con cirrosis fácilmente equilibrada y con poca tendencia evolutiva. Estas combinaciones condicionan el pronóstico y orientan el tratamiento, ya que como dice Carrié (1930), a veces es el estado hepático, otros la forma de la diabetes los que pueden constituir el peligro más amenazante, y según los casos el tratamiento debe actuar más intensamente en un sentido o en otro.

Según distintas estadísticas, la cirrosis se observa entre el 0,5 y 1 % de los diabéticos. En cambio en los cirróticos, según Beil (1955), la incidencia de la diabetes llega al 11,8 % entre los hombres y al 6,7 % entre las mujeres.

En la cirrosis pigmentaria (hemocromatosis), la diabetes llega al 70 % de los casos.

En cuanto a asociaciones con manifestaciones pancreáticas hay que señalar las pancreatitis agudas, que pueden verse en los casos de litiasis biliar concomitante.

Damos a continuación una interesante observación de una cirrosis con hepatomegalia, en un diabético en el cual el tratamiento con corticoides mejoró el cuadro clínico de la cirrosis con una curiosa remisión transitoria de la diabetes.

#### Casuística.

V. B. 64 años. Diabetes descubierta un año antes. Fue tratado desde entonces con 40 U. de PZI en nuestra policlínica.

Antecedentes de etilismo habitual intenso, siendo tomador de vino. En 1953 estuvo internado con un cuadro de anasarca y subictericia, que mejoró en veinte días.

En 1956 ingresó nuevamente con anemia perniciosa, con un hemograma de 1.100.000 glóbulos rojos. La punción esternal dio intensa reacción megaloblástica. Mejorando con vitamina B<sub>12</sub>. No recibió más tratamiento antianémico. En abril de 1961 ingresó al Hospital Pasteur con ascitis y hepatomegalia comprobada radiológicamente.

El líquido de ascitis tiene caracteres de trasudado, con Rivalta negativa. No hay células neoplásicas. La diabetes se compensó con 40 U. de PZI. Las pruebas funcionales hepáticas revelan importante insuficiencia.

La proteinemia era de 7,70 g. % con 2,54 g. de albúmina, y 3,12 g. de gammaglobulina en el proteinograma. Glóbulos rojos, 4.200.000; colesterol, 1,43 g.

En junio se decide hacer tratamiento con 50 mg. diarios de prednisona.

La glucemia aumentó moderadamente llegando a 2,08 g. con glucosurias entre 40 y 50 g. %.

Se le dio de alta a su pedido, con 60 U. de NPH y 40 mg. de prednisona diarias el 6 de junio, no teniendo ascitis ni edemas. Reingresó el 19 de agosto.

Hacia 12 días que no se daba insulina, ni tomaba prednisona. Glucemia, 0,90 gramos %; glucosuria, 16 g.; gran hepatomegalia, ascitis y edemas pretibiales.

Examen funcional hepático con signos marcados de insuficiencia hepatocítica.

Se le volvió a indicar 50 mg. de prednisona y régimen hiperproteico. El enfermo se mantuvo aglucosúrico y con glucemia normal durante 15 días, acentuándose después la diabetes, obligando a dar nuevamente 50 U. de PZI con lo cual la glucemia se mantuvo en niveles casi normales.

En resumen. Etilista intenso, con diabetes descubierta un año antes que hace una cirrosis con hepatomegalia y ascitis. Fue tratado con 50 mg.

de prednisona que aumentaron el requerimiento insulínico moderadamente y mejoraron la ascitis, pudiendo salir del hospital. Reingresa habiendo suspendido el tratamiento insulínico y la prednisona doce días antes. Pese a ello tiene una glucemia normal, que se mantiene durante quince días después de reiniciar el tratamiento con prednisona. Hay, pues, una curiosa mejoría transitoria de la diabetes en pleno tratamiento con prednisona.

## hipertensión arterial

La hipertensión arterial se vincula con la diabetes en dos situaciones: como complicación, formando parte de las complicaciones cardiovasculares y renales y como entidad asociada e independiente del síndrome diabético.

En la diabetes a comienzo en la infancia, la hipertensión se observa raramente antes de los 15 años de evolución. Aumenta progresivamente su frecuencia después de los 20 años de antigüedad, siendo la frecuencia, según White (Joslin, 1959), de 53 % después de 30 años y del 70 % después de 35 años de evolución de la diabetes.

Ese aumento está relacionado con las alteraciones vasculares características de la angiopatía diabética y, especialmente, con la nefropatía, tan frecuente como complicación tardía de este tipo de diabetes.

En la diabetes del adulto la hipertensión tiene también relación con la nefropatía.

En el trabajo de Lundback (1953) la hipertensión fue comprobada en el 72 % de los casos con afecciones renales crónicas y, en el 39 % de los diabéticos, sin esa complicación.

Como entidad asociada la hipertensión es más común después de los 40 años.

Se observa con más frecuencia entre los obesos y en el sexo femenino. Aun en los casos en que se trate de una hipertensión esencial, favorece en el diabético los accidentes vasculares cardíacos y cerebrales y la retinopatía.

## endocrinopatías

**MIXEDEMA Y DIABETES.** Esta asociación mórbida se observa raramente.

Joslin y colaboradores (1959), cita 15 casos en su casuística de más de 50.000 diabéticos

Es más común que el mixedema espontáneo aparezca en individuos diabéticos, que lo contrario.

Es mucho más frecuente en la mujer y su edad de comienzo corresponde, a menudo, con el climaterio.

Nosotros hemos comprobado tres casos en mujeres mayores de 50 años. Referiremos una observación en un hombre en el cual el mixedema apareció por tratamiento con yodo radiactivo, aplicado para combatir una insuficiencia cardíaca irreductible.

### Casuística.

A. F., 60 años. Talla, 1,55 m. Comenzó la diabetes en 1952, a la edad de 51 años. Pesaba 80 kg., hipertenso. Adelgazó con régimen hipocalórico e hiposódico, llegando a 69 kg. Se trató con 30 U. de NPH. En 1956 hizo tratamiento con BZ 55, normalizando su metabolismo glúcido, pudiendo prescindir de esa droga durante seis meses.

Como reapareciera una hiperglucemia discreta volvió al mismo tratamiento. A fines de 1958 comenzó con dolores anginosos y signos de insuficiencia cardíaca, descompensándose la diabetes y obligando a dar 40 U. de NPH. El cuadro cardíaco persistía con la misma intensidad, teniendo un síndrome anginoso permanente y una insuficiencia cardíaca irreductible. En enero y agosto de 1960 se le hizo tratamiento con yodo radiactivo que mejoró los dolores anginosos parcialmente. Un mes después de la segunda aplicación empezó con friolencia, astenia, constipación, edema de la cara y cambios de la voz y de la palabra, que se hizo lenta y arrastrada. Metabolismo basal disminuido en 4 %; colesterol, 2,75 g. %; glucemia, 2 g. %; orina aormal; glóbulos rojos, 4.500.000. El requerimiento insulínico continuó siendo de 40 U. de NPH. Los signos de mixedema mejoraron con tiroidina.

La aparición del mixedema puede disminuir el requerimiento insulínico, pero no actúa sobre la diabetes en la forma que lo hace la insuficiencia hipofisaria. No evita la cetoacidosis cuando la diabetes se descompensa en emergencias agudas stressantes. Mixedema y diabetes son dos afecciones que afectan el metabolismo lípido y aumentan el colesterol, favoreciendo la arteriosclerosis.

**SÍNDROME DE MORGAGNI.** Entre las enfermedades que afectan el sistema hipofisodiencefálico y que son capaces de contar la diabetes entre su sintomatología, se halla el denominado síndrome de Morgagni. Ha sido discutida su patogenia, pero hay hechos que permiten aceptar que, dentro de sus lesiones así como de sus síntomas, hay elementos que permiten establecer un estrecho lazo con disturbios hipofisarios. Esta afección ha sido denominada, de acuerdo con su lesión más destacada, **hiperostosis frontal interna** y, haciendo justicia al que realizó la primera descripción, con el nombre de **síndrome de Morgagni**. La afección muestra una gran predilección por el sexo femenino.

Campos (1943), citado por Lemos Torres y colaboradores (1957), en el estudio de 43 trabajos anteriores, a los que une 12 observaciones personales, comprobó la afección en 283 mujeres y 13 hombres, lo que da una proporción de 22 mujeres por cada hombre. Heuschen, citado por Marx (1945), ha observado sólo dos hombres entre 120 mujeres que padecían el síndrome.

El comienzo de los trastornos tiene lugar habitualmente después de los 50 años. La primera observación de Morgagni correspondía a una mujer de 75 años, quien pocos años antes había enfermado. Marx cree que desde el punto de vista sistemático debe clasificarse entre la acromegalia y la enfermedad de Cushing.

El origen hipofisario del síndrome ha sido defendido por muchos autores. Stewart (1928), citado por Lemos Torres y colaboradores (1957), estudia anatómicamente cinco casos y encuentra lesiones pituitarias en dos de ellos. Heuschen, comentado también en el mismo trabajo admite el origen hipofisario, considerando la afección exclusiva de la mujer y surgiendo después de la menopausia.

Barcia, Caubarrère y Viana, también encontraron que sus casos correspondían a mujeres en menopausia.

Desde el punto de vista sintomático se destaca una tríada que da personalidad al síndrome: hiperostosis frontal, virilismo y obesidad. Otros síntomas señalados son cefalea, hipertensión arterial, algunas perturbaciones neuropsíquicas y alteraciones metabólicas. Entre estas últimas se suelen encontrar, hasta en el 25 % de los casos, perturbaciones en el

metabolismo hidrocarbonado; en este terreno se han señalado diabetes franca y otras veces disminución de la tolerancia a los glúcidos. Los casos de diabetes en este síndrome no tienen ninguna particularidad y la sintomatología se pierde dentro de la complejidad e importancia del cuadro endocrino restante. Por otra parte es un desorden, en general bien tolerado, que no pone ninguna nota particular en el pronóstico y que no impone normas terapéuticas especiales.