

## Tendencia diabetoide en el embarazo

Dr. Alfredo Planchart

Individuo de Número

No es posible tener una idea de esta situación de diabetoide sin discutir ciertas definiciones fundamentales. La palabra diabetoide fue introducida por Labbé (1) quien encontró que algunos individuos manejaban de manera lenta su curva de tolerancia a la glucosa. A los 120 minutos después de ingeridos 100 g de glucosa en ayunas, los sujetos sanos muestran una cifra de glucemia por debajo de la cifra de glucosa basal. Labbé definió como diabetoide, aquellos sujetos cuya glucemia pos ingestión de glucosa no descendía bajo el nivel basal a los 120 minutos; pero no seguía en incremento, eran los diabetoide. Los verdaderos diabéticos eran aquellos en los cuales la glucemia no descendía o continuaba en ascenso. Con el advenimiento del test de la hemoglobina glicosilada (2), la curva de tolerancia de Labbé cayó en desuso, y la idea del diabetoide, casi totalmente rechazada.

Durante algún tiempo se propuso la idea del prediabético iniciada por Camerini Dávalos (3), basada en los trabajos experimentales de Foglia (4) en la rata. Pero los trabajos siguientes, sobre todo de orden clínico, apartaron sin rechazar del todo, esta idea del prediabético, porque al sentido de la palabra se le da más bien un valor de postulado que de verdad absoluta. No se sentía suficiente, llamar prediabético a todo aquel que tenía dos padres diabéticos y que presentaba engrosamiento de la túnica media arterial en la biopsia de la encía, puesto que la terapéutica de la afección es exigente en sacrificios que incluyen grados en variable intensidad de la actividad social y comunitaria, según la diabetología clásica. Recientemente, con

la nueva idea teórica, en la cual la causa de las lesiones secundarias de la diabetes se le atribuye a una fase de hiperinsulinemia (5) que aparecería en algo que se denomina el síndrome metabólico, que según sus autores (6), es el inicio por lo menos, de la diabetes no insulino dependiente (DNID), diabetes tipo II, o diabetes del adulto, se ha vuelto a la utilización de la curva de tolerancia de Labbé, pero prolongada hasta los 180' y con determinación de la insulinemia en cada extracción de sangre.

Nosotros (7) habíamos utilizado la curva de tolerancia de 120' original, pero con 1 g de glucosa por kg de peso corporal, disuelta en agua e ingerida en ayuno, durante la pesquisa de la presencia de diabetes en los estudios sobre el estado nutricional de Venezuela en 1962 (8). Habíamos determinado anteriormente, que un ayuno previo de cuatro horas, era suficiente para este tipo de examen. La evolución de la glucemia en la población venezolana, mostró las cifras que se señalan en la Figura 1.

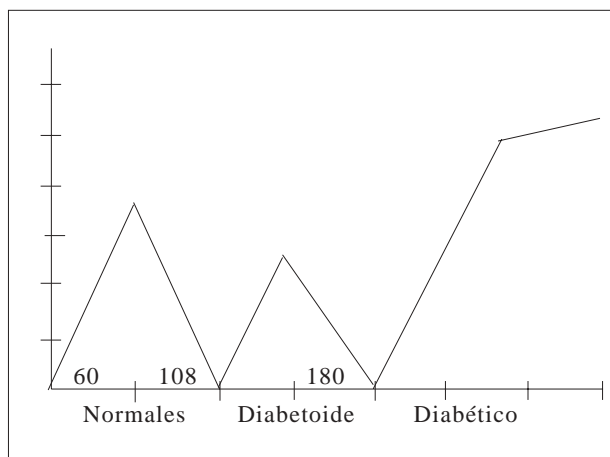


Figura 1. Pruebas de tolerancia a la glucosa en la población venezolana.

Como puede verse, existen tres tipos de respuestas a la sobrecarga de Labbé. La primera está compuesta por sujetos aparentemente sanos, en número de 750, escogidos en la población venezolana sin examen previo. Se estudió este grupo de individuos de diversas regiones del país, sin tomar en consideración el sexo. Sólo se exigió que fuera un grupo de más de 35 años. Como fue muy difícil convencerlos de dejarse hacer varias extracciones de sangre, a muchos se les determinó solamente la glucemia basal y a otros solamente después de haber ingerido la cantidad de glucosa prescrita en ayunas. Dado que la desviación estándar del grupo era de sólo 0,27, pareció que era un universo bastante estrecho, una curva de Gauss suficientemente angosta para permitir un universo comparativo que pudiera ser tomado como patrón. Este grupo de individuos presentaba una glucemia basal comprendida entre 60 mg por dl y 108 mg por dl. De este grupo escogimos la porción de sujetos comprendidos por el valor de la mediana más dos desviaciones estándar. Obtuvimos un universo compuesto por los sujetos comprendidos entre 108 mg dl y 180 mg dl. Un tercer grupo estaba conformado por los que mostraban una cifra de 180 mg dl o más y cuya glucemia no descendía. A estos tres grupos, se les añadieron los valores de los resultados encontrados en el Estudio de Caracas (9) de 1967. A todos se les midió la concentración de grasa total y colesterol.

Solamente los diabéticos típicos que anteriormente no habían sido diagnosticados, como lo definimos anteriormente, mostraron aumentada la concentración de grasas y colesterol de la sangre. No se hizo un estudio diferencial de lipoproteínas debido a que los procedimientos para su determinación no estaban desarrollados plenamente para esa época de 1962.

Al mismo tiempo en el laboratorio habíamos estado estudiando (10) los niveles de glutatión reducido (GSH) de la sangre de la rata. Usamos el método recientemente desarrollado en esa época por Jaffé y Budowsky (11), encontramos que estos animales tenían una concentración de GSH de 35 mg por dl de sangre total. Pensábamos, para aquella época, que el comienzo de la diabetes no era una disminución progresiva de la secreción de insulina por las células β de Langerhans, sino más bien un defecto en su síntesis, ocasionado por la deficiencia en la formación de los puentes -S- que unen los polipéptidos A y B de la molécula de insulina, para aquel momento descifrada por Sanger (12).

En esa misma época du Vigneaud (13), había demostrado que el mecanismo de acción de la cianocobalamina, que entonces se llamaba solamente vitamina B<sub>12</sub>, era el de transportar el metilo de la metionina hacia otros compuestos, por tanto que era un agente de transmetilación y por tanto lipotrópico como la colina y la metionina. Por esta razón, sintetizaba homocisteína. Pensé que la susodicha vitamina era por tanto un agente de importancia en el metabolismo de los tiólicos. Al administrarles B<sub>12</sub> a los animales, el promedio de su concentración en la sangre ascendió un orden de magnitud, de 35 mg a 350 mg por dl.

Por eso decidimos estudiar el papel de los compuestos tiólicos en la etiología de la diabetes, como señalamos más arriba (14). Medimos los niveles de glutatión en los tres grupos humanos antes estudiados (Cuadro 1).

Se encontró que, para el método usado, la concentración normal era exactamente 350 mg dl.

Cuadro 1  
Compuestos tiólicos

Tioles		
$\begin{array}{c} \text{S} - - - - \text{S} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{CH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{NH}_2\text{CH} \quad \quad \text{CHNH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{COOH} \quad \quad \text{COOH}_2 \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{CHNH}_2 \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$
CISTINA		METIONINA
$\begin{array}{c} \text{S} - - - - \text{S} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{CHNH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{CHNH}_2 \quad \quad \text{COOH} \\   \quad \quad   \\ \text{COOH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{HS} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CHNH}_2 \\   \\ \text{COOH}_2 \end{array}$
CISTATIONEINA		HEMOCISTINA
$\begin{array}{c} \text{COOH} - - - \text{HNCHO} - - - \text{CHNH}_2 \\   \quad \quad   \quad \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{CH}_2 \quad \quad \text{CH}_2 \\   \quad \quad   \quad \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{COOH} \quad \quad \text{COOH} \\   \quad \quad   \\ \text{CHNH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$		
Glutatión		

Este promedio no variaba ni en el primero ni en el segundo grupo descritos. En el grupo de los diabéticos la concentración era muy baja, idéntica a la de la rata, 35 mg dl. Decidimos administrarles B<sub>12</sub>

a dosis por encima de las llamadas necesidades diarias; es lo que queremos llamar en dosis farmacológicas, 250 mg por vía intramuscular, durante 10 días seguidos. Ni en el grupo de los normales, como llamamos el primero, ni en el segundo grupo, que eran los que mostraban un lento descenso de la glucemia, se produjo ninguna alteración de las cifras de glutatión, porque siempre mostraron niveles iguales, no variables, que consideramos como normales. Por el contrario, en los diabéticos, del tercer grupo, la cifra de GSH ascendió, también un orden de magnitud, hacia cifras normales de 350 mg dl y más, en algunos individuos. Sin embargo, en el segundo grupo de la figura, lógicamente no hubo alteración del GSH porque siempre mostraron niveles normales, pero sucedió un fenómeno de gran importancia: la curva de tolerancia se hizo normal, a los 120' la glucemia descendió hacia niveles inferiores a los de la glucemia basal.

Por esa razón y con la demostración de que existe una correlación estrecha entre el metabolismo de la glucosa y de los tioaminoácidos, estudiamos un grupo de obesos y embarazadas que presentaban un lento descenso de la curva de glucemia. Este grupo está incluido en el segundo grupo de la curva de la Figura 1. Al administrarles cianobalamina a las mismas dosis se produjo el mismo fenómeno, la curva de glucemia se normalizó a los 120' descendió por debajo del nivel de la glucosa basal.

Se hace evidente que este grupo de pacientes cuyas glucemias van de 108 mg por dl no pueden clasificarse como diabéticos puesto que después de la administración de la B<sub>12</sub> se transforman en normales y continúan así. Por esta razón y como antes de la B<sub>12</sub> manejan la glucemia de la curva de tolerancia en forma similar a los diabéticos, pero no son diabéticos, propuse la denominación de diabetoides. Tampoco son lo mismo que prediabéticos, en el sentido que estos deben ser considerados como afectados por un trastorno patológico previo a la diabetes pero que teóricamente no puede ser detenido.

Consideramos como diabéticos aquellos pacientes que después de un ayuno de cuando menos cuatro horas, al ingerir 1 g de glucosa por kg de peso corporal presentan una glucemia de más de 180 mg por dl. Así, los sujetos estudiados, pueden ser divididos en los tres grupos de normales, diabetoides y diabéticos.

Lo que se ha puesto un poco en duda, como vimos

más arriba, es la prediabetes. Sin embargo, existe la demostración experimental. Hace varios años hacíamos pancreatectomías en ratas. Existía la idea que era imposible hacer una pancreatectomía total en este animal debido a la complicada anatomía de su páncreas que está adherido al intestino. En nuestro caso, las ratas que sobrevivieron a la intervención y a los 15 días no presentaban síntomas de diabetes, las eliminábamos. Anteriormente, Foglia (15) en el laboratorio de Houssay en Buenos Aires, había obtenido la aparición de la diabetes al cabo de más de un mes de observación después de la pancreatectomía. Es evidente que el período de latencia entre la pancreatectomía y la aparición del síndrome diabético, es un período claro de prediabetes, aunque experimental.

Una de las características de las ratas diabéticas de Foglia era la frecuente aparición de cataratas. Las proteínas que forman el cristalino del ojo son las que permanecen en estado normal durante mayor tiempo. Sin embargo, el cristalino, debido a su fisiología, no está vascularizado, porque tiene que permanecer transparente a la luz sin interferencias que dificulten la visión, durante toda la vida, para mantener el paso de la luz. Ha sido demostrado que este mantenimiento de la constitución normal de estas proteínas, es debido a la presencia del glutatión reducido (GSH), cuya concentración en este órgano es diez veces, un orden de magnitud mayor que en la sangre periférica (16) del sujeto normal. La principal causa de la aparición de cataratas es la acción de la luz ultravioleta (17), radiación UV del espectro. Se ha demostrado que el exceso de radiación UV aumenta la concentración de radicales libres O<sub>3</sub>, que se forma en el metabolismo y contribuye a la alteración de las proteínas del cristalino (17). El papel del GSH es regular el metabolismo del oxígeno en el cristalino avascular, al cual no llega el O<sub>2</sub> de la sangre por su avascularidad. En los diabéticos, como en las ratas de Foglia, es más frecuente la presencia de cataratas que en los sujetos normales. Por otra parte, es conocida la afirmación de que la diabetes clínicamente se manifiesta como un envejecimiento prematuro de los tejidos, lo cual estaría en relación con este fenómeno demostrado del cristalino. La catarata normal del envejecimiento, se debe también a fenómenos de degeneración proteica, que de por si es un fenómeno de envejecimiento, también relacionado con la presencia de radicales libres no detoxificados (18).

Las cifras de GSH encontradas por nosotros en

los diabéticos, el hecho de que en los diabetoides desaparezca el efecto en la curva de tolerancia glucosada y el ascenso de la concentración de GSH en los diabéticos después de la administración de la  $B_{12}$ , nos llevó a pensar que existe una alteración de los compuestos tiólicos, después de la administración de la  $B_{12}$ , nos llevó a pensar que existe una alteración de los compuestos tiólicos, previa o concomitante, a la aparición de los trastornos de la glucemia. Estas alteraciones metabólicas, pueden ser la causa de los trastornos vasculares de la diabetes, que son las verdaderas complicaciones de la afección, con la posible excepción de la neuropatía, que no es causa de muerte, sino de un grado inferior de invalidez. Estos trastornos se intensifican con el tiempo de duración de la afección. Además, son comunes tanto en los diabéticos insulino como no insulino dependientes. Su causa no puede ser la acción tóxica de la hiperglucemia, que no existe tampoco durante la prediabetes. La disminución de la acción insulínica puede causar durante esta etapa las lesiones de los ciclos metabólicos que, como la alteración de los compuestos tiólicos, si sean el origen de estas lesiones vasculares que aumentan con el tiempo de duración de la afección diabética.

El hecho de que las evidencias, experimental y clínica, demostraran la presencia tanto de los diabetoides como la de la prediabetes, nos llevó a estudiar el papel de la glucosa como agente patógeno y a que posiblemente durante el período de la prediabetes se produzcan alteraciones en otros ciclos metabólicos, que fueran la causa de estos trastornos. Es sabido que la retinopatía diabética está presente desde el comienzo de la afección y en pacientes cuyas glucemias previas no habían presentado alteración. Estas últimas observaciones son las que han llevado a otros autores a sugerir que su causa, por lo menos en la diabetes no insulino dependiente fuese una hiperinsulinemia, previa a la aparición de la afección diabética propiamente dicha y caracterizada clásicamente por los síntomas de poliuria, polidipsia y polifagia. Creemos, de todas maneras, que la acción tóxica tisular de la insulina no ha sido demostrada del todo aún claramente, por lo menos a los niveles clínicos encontrados en las curvas de tolerancia a la glucosa estudiadas hasta ahora. Los métodos de laboratorio clínicos, usados para determinar los niveles de insulina, conjuntamente con los de glucemia durante la prueba de tolerancia y que son la razón para haber aumentado la duración a 180', lo que determinan en realidad es, no sólo la

concentración de insulina de la sangre venosa, sino también de compuesto C que se segrega por la célula  $\beta$  unido a la insulina, lo que da una concentración venosa de la insulina mayor de la que es en realidad. Esa puede ser la causa de la hiperinsulinemia encontrada en el ahora llamado síndrome metabólico.

Con respecto a la glucosa, en contraste con lo que se ha encontrado para los compuestos tiólicos, no existe una reacción química entre estas sustancias y la célula. No hay reacción droga-receptor, no se ha logrado determinar una  $DE_{50}$  para ningún tipo de bioensayo que corresponda a la fórmula de Clark (19)

$$DE_{50}[M] = 1/(E/e-1)$$

En la búsqueda de receptores para la glucosa y otras hexosas (20), encontramos que sí existían en la aurícula aislada de la rata, pero a concentraciones tan elevadas que no es posible que se observen en el ser humano. Se encontró que a esos niveles, producían un ligero aumento del inotropismo. Por tanto, la glucosa no tiene acción farmacológica y por tanto no tiene acción tóxica directa sobre la célula (Figura 2).

Estos receptores no tienen que ver con el efecto insulínico puesto que su acción aparece en ausencia de insulina en el medio.

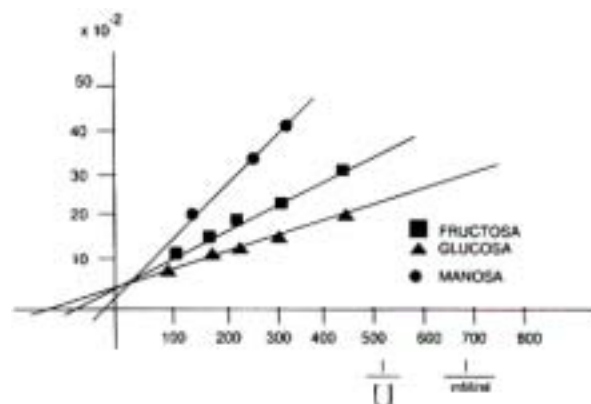


Figura 2. Curva dosis-respuesta en Krebs sin glucosa (Lineweaver Burke). Acción inotrópica de diversas hexosas sobre la aurícula aislada de rata.

PLANCHART A

Logramos determinar, sin embargo, que la insulina también produce acción inotrópica en la aurícula de rata, correspondiendo a una curva dosis respuesta y que estos receptores están situados en la célula de rata, cerca de los reguladores de la contracción como la norepinefrina, la acetilcolina, etc. (Cuadro 2).

Cuadro 2

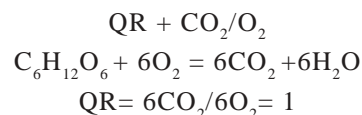
Receptores de la insulina en la aurícula de rata. Acción estequiométrica de la insulina

Concentración Estimulantes		Tamaño aproximado en Angs	Respuesta
Nor-epinefrina	$5,9 \times 10^{-6} - 5,9 \times 10^{-5}$ M	<10	-
Tiramina	$7,3 \times 10^{-7} - 7,3 \times 10^{-5}$ M	<10	-
Glucosa	$5,5 \times 10^{-5} - 5,5 \times 10^{-3}$ M	<10	-
Fructosa	$5,5 \times 10^{-5} - 5,5 \times 10^{-3}$ M	<10	-
Manosa	$5,5 \times 10^{-5} - 5,5 \times 10^{-3}$ M	<10	-
Ácido cítrico	$2 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-4}$ M	>10	+
Ácido acético	$2 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-4}$ M	>10	+
Acetilcolina	$2,7 \times 10^{-6} - 2,7 \times 10^{-4}$ M	<10	-

La única clase de acción que puede ejercer la glucosa es de tipo biofísico. El alza de la glucemia, produce un efecto hipertónico progresivo en relación con el agua intra e intercelular. De ahí el concepto de dintel renal, que es el límite a que puede llegar la glucemia sin que la glucosa se derrame por la orina.

En Venezuela, como en muchos otros países, el dintel renal varía entre los valores de 135 y 180 mg dl de glucemia. Este debe considerarse como el límite tolerable, no dañino, el cual debe mantenerse para un buen equilibrio glucémico en los pacientes diabéticos. La glucemia y glucosuria, hasta ahora son el índice de control del estado diabético, pero solamente el índice.

Un hecho muy importante en consideración con los niveles de glucemia que deben ser mantenidos durante el tratamiento de la diabetes, es que el único elemento energético del cerebro, es la glucosa. El cociente respiratorio (QR), es la relación entre el O<sub>2</sub> consumido y el CO<sub>2</sub> producido durante la combustión de una sustancia. En el caso de la glucosa este QR es de 1 porque:



Si le medimos el QR a un trozo de cerebro recién obtenido, su cociente respiratorio es también 1, lo que quiere decir que lo que está consumiendo, es solamente glucosa que es la única sustancia que tiene un QR de 1 (Figura 3).

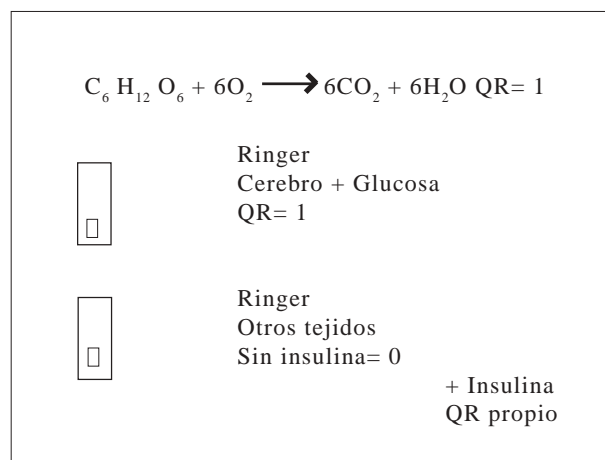


Figura 3. Cerebro y metabolismo de la glucosa.

Además, el cerebro es el único tejido que no necesita insulina para metabolizar la glucosa, sino que consume la glucosa directamente de la sangre. Por estas razones y por las antedichas, el objetivo primordial de la glucemia es mantener el cerebro vivo. En el ser humano, a niveles de 36 mg dl aparecen convulsiones. Cuando la glucemia desciende a 12 mg dl, ocurre la muerte. La glucemia y el oxígeno son igualmente importantes en el mantenimiento cerebral. Colateralmente de estas nociones provienen los nuevos tratamientos de la hemorragia cerebral. En los demás tejidos la entrada de la glucosa es regulada por la acción de la insulina sobre los receptores celulares. Hemos logrado demostrar en varios trabajos que el efecto insulínico es regulado por la concentración de los Ca<sup>2+</sup> y los Mg<sup>2+</sup> (21,22) como puede verse en las Figuras 4 y 5, posiblemente regulando la fórmula estequiométrica del receptor celular de la insulina (Figura 4).

Recientemente Gunczler y Lanes (23) han encontrado en la población infantil de Caracas, la presencia de un gen que en el futuro, quien lo posea padecerá de diabetes mellitus.

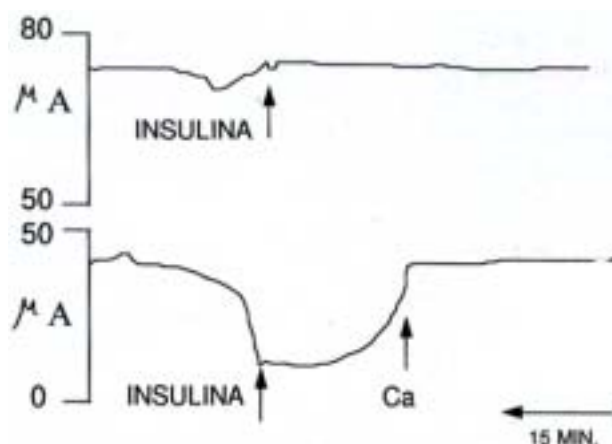


Figura 4. Acción de la insulina sobre el transporte activo de la piel de rana (19).

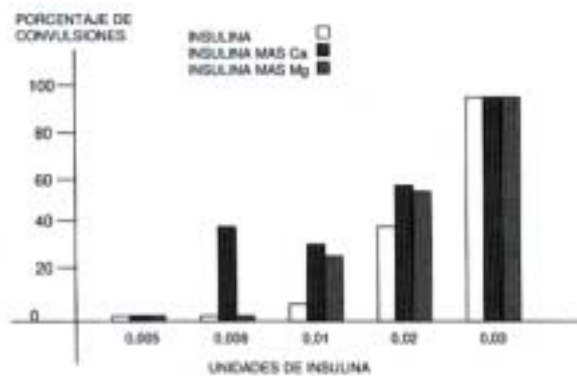


Figura 5. Acción de los iones Ca y Mg sobre las convulsiones del ratón producidas por la insulina.

### DISCUSIÓN

Hasta ahora hemos tratado de comprobar:

- a. la existencia de un estado que puede llamarse diabetoide que se caracteriza por la presencia de un enlentecimiento del descenso de la glucemia en la curva de tolerancia de Labbé, que desaparece

después de la administración de cianocobalamina (vitamina (B12));

- b. la existencia de un estado de prediabetes, lógicamente previo a la aparición de la sintomatología de la diabetes clínica (poliuria, polidipsia y polifagia);
- c. que las lesiones características de la diabetes que se presentan tanto en la llamada de tipo I como en la de tipo II, no pueden ser causadas por la hiperglucemia;
- d. que existe una alteración del metabolismo de los tioaminoácidos caracterizada por disminución del GSH, que puede ser la causa de las lesiones vasculares de la diabetes.

De ahí que desde 1958 hemos seguido el siguiente tratamiento tanto para los diabéticos de tipo I como de tipo II

1. Ninguna restricción cualitativa de la dieta;
2. Ejercicio físico intenso, si posible diario;
3. Administración intramuscular de vitamina B<sub>12</sub>;
4. Administración del medicamento antidiabético adecuado (insulina, antidiabéticos orales).

Relativo a la alimentación del paciente diabético, que corrientemente se llama tratamiento dietético de la diabetes mellitus, la experiencia de más de 40 años nos indica que la única razón para la restricción cualitativa —no ingerir azúcar refinado, restricción en la ingestión de hidratos de carbono etc.— no es sino de orden histórico (24).

En 1983, Bantle y col. (25) introdujeron el concepto de índice glucogénico de los diversos alimentos. Estudian el área bajo la curva de la evolución de la glucemia durante varias horas, después de haber administrado diversos tipos de alimentos y demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa en la producción de hiperglucemia entre ellos. West (26) encuentra que el tratamiento dietético específico de la diabetes, es un fracaso y Korczowsky (27) habla del mito del tratamiento dietético de la diabetes. Recomendamos (28) una alimentación normal, correspondiente a una persona sana de su edad, peso y estatura, sin ninguna restricción específica de ningún alimento.

Los favorables resultados han sido reportados en varias oportunidades (29,30) y los consideramos superiores a los de la terapia corriente o clásica

utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Basados en las investigaciones clínicas señaladas más arriba, para establecer el diagnóstico de diabetes aceptamos los siguientes criterios: b. glucemia superior a los 180 mg dl y hemoglobina glicosilada por encima de 9%. Consideramos que un buen control del paciente diabético está dado cuando la glucemia se mantiene cercana al dintel renal es decir entre 135 y 180 mg dl. Preferimos que haya una ligera excreción de glucosa por la orina, correlacionada con el dintel renal individual. De esa manera no existe peligro de hipoglucemia que pueda producir daño cerebral.

Clínicamente creemos que el síndrome prediabético puede ser definido también en el adulto. Toda persona que presente una curva de tolerancia de tipo diabetoide, debe ser estudiada desde el punto de vista genético. Si además de la curva ya señalada, se le demuestra la presencia de ese gen, puede diagnosticarse como prediabética y que, por tanto existe gran probabilidad de que en el futuro padezca de diabetes mellitus.

Los primeros en Venezuela en señalar la presencia de una curva diabetoide, aun cuando en esa época no se utilizaba esa terminología, como hemos visto, fueron De Venanzi, Agüero y Roche (31) quienes encontraron un enlentecimiento del descenso de la glucemia en las pruebas de tolerancia de 120' en las embarazadas de la Maternidad "Concepción Palacios". Basándonos en esos trabajos, y después de demostrar la presencia frecuente de la curva diabetoide en las embarazadas y en los obesos, decidimos estudiar las curvas de tolerancia de obesos y embarazadas, que encontramos como diabetoides, puesto que al administrarles  $B_{12}$  se les normalizaba la curva de tolerancia de 120'.

La idea que tenemos de la patogenia de las lesiones de la diabetes, es que durante el período anterior a la aparición de los síntomas de la diabetes mellitus, existe una etapa de insuficiencia de la acción de la insulina, que no es tan intensa como para producir los síntomas tan clara, clásica, clínica e históricamente definidos, del metabolismo glúcido. Durante este tiempo, se producen alteraciones, reversibles o no, en otros sistemas metabólicos como son los observados por nosotros en el metabolismo tiólico, como se ve en el descenso del GSH de los diabéticos y en los animales de experimentación y la acción de la cianocobalamina. En nuestros pacientes, tratados como señalamos más arriba, la incidencia de complicaciones vasculares es mínima o no

existentes. Por estas razones creemos que las lesiones vasculares de la diabetes son ocasionadas por la alteración de esos metabolismos.

Una vez definidos los términos de diabéticos, diabetoide y prediabéticos, podemos estudiar la tendencia a la prediabetes que existe en el embarazo. Recientemente, la Dra. Uvnas Möbius (32) del Instituto Karolinska de Suecia, estudiando los diversos órganos que pueden potencialmente segregar insulina, encuentra que durante el embarazo, las células del fundus del estómago segregan insulina.

Según ella, como la insulina es una hormona anabólica, su efecto predomina durante la primera parte del embarazo. En esta etapa se aumenta su secreción por tejidos extrapancreáticos. Ella misma ha demostrado que los malestares de la primera parte del embarazo, son causados por posible hipoglucemia. Nosotros hemos observado que en nuestras diabéticas embarazadas, no aparecen los malestares del comienzo del embarazo. Según la Dra. Möbius la secreción de insulina por las células gástricas es controlada por la gastrina, que se aumenta durante esta primera parte, mientras que en la segunda parte del embarazo, como ya no se necesita aumento de la acción anabólica, hay predominio de la colecistokinina que frenaría la acción de la gastrina y disminuiría la acción secretora complementaria de la secreción gástrica de la insulina.

Desde hace algún tiempo se ha venido comprobando la acción de los tiólicos en la etiología de los trastornos vasculares (33,34). En la afección genética denominada homocisteinuria, se ha notado que estos pacientes, corrientemente no alcanzan la tercera década de la vida porque mueren de infartos del miocardio o de accidentes cerebro vasculares. Otros autores (35) encuentran niveles elevados de homocisteína (más de 10 ng dl) en la sangre de pacientes con infartos o con accidentes cerebrovasculares de diversa etiología, de tal manera que existe un cúmulo de evidencias que relacionan las alteraciones cardiovasculares con alteraciones en el metabolismo de estos compuestos tiólicos.

Esta nueva evidencia y lo encontrado por nosotros en las alteraciones del glutatión nos señalan que la alteración vascular de los diabéticos, así como la del glomérulo renal, es causada por la alteración de los tioaminoácidos y no por la hiperglucemia, ni por la hiperinsulinemia, ni experimental ni clínica, que demuestren la acción de la hiperglucemia como factor etiológico.

## REFERENCIAS

1. Novoa Santos R. Manual de patología general. Madrid: Eco de Santiago; 1934.
2. Camerini Dávalos A. Prediabetes. NY State J Med 1966;636-640.
3. Cerami A, Vlassare H, Brownlee H. Glucose and aging. Sci Am 1987;256(5):90-96.
4. Foglia V. La pancreatectomía 95% en la rata. Gac Méd Caracas 1993;101:311-316.
5. Reaven G. Role of insulin resistance in human diabetes mellitus. Diabetes 1987;371:1599-1607.
6. Lardinois CK, Greenfield MS, Schwarts HC, Vreman HJ, Reaven GM. Acarbose treatment of non insulin dependent diabetes mellitus. Arch Int Med 1984;144:345-347.
7. Planchart A, Villalba R, Páez Pumar JI. Evolución de la tolerancia a la glucosa y de la glutatiónemia en obesos, embarazadas y diabéticos después de la administración de B<sub>12</sub>. Arch Venez Nut 1962;11:46-50.
8. Encuesta Nutricional de Venezuela, Instituto Nacional de Nutrición, Caracas 1962.
9. Estudio de Caracas, Instituto Nacional de Nutrición, Caracas 1967.
10. Planchart A, Villalba R. Acción de la vitamina B<sub>12</sub> sobre los niveles de glutatión reducido de la sangre de la rata. Arch Venez Nut 1955;3:46-50.
11. Jaffé W, Budowsky P. Influencia de la dieta sobre la concentración del glutatión en ratones. Acta Cient Venez 1954;5:131-134.
12. Thompson EOP. The insulin molecule. Sci Am 1955;236:36-41.
13. Du Vigneaud V, Spander JM, Buck D, Kensler LJ, Seguirra K, Rhoads DP. Thiol compounds metabolism. Science 1942;319:51-56.
14. Planchart A. Consideraciones generales sobre el tratamiento de la diabetes mellitus. Gac Méd Caracas 1991;99:296-315.
15. Foglia V. Características de la diabetes en la rata. Rev Soc Argentina Biol 1944;37:20-21.
16. Giblin G, Schirimsher L, Chakrapani V, Reddy VN. Exposure of rabbit lens hyperbaric oxygen in vitro: regional effects on GSH levels. Invest Ophthalmol Vis Sc 1988;29:1312-1319.
17. Taylor A. Role of nutrients in delaying cataracts, beyond deficiency. Am NY Acad Sc 1992;669:111-124.
18. Zigler JS, Goosey JD. Singlet oxygen as a possible factor in human senile cataract development. Current Eye Res 1984;3:59-66.
19. Herrera FC, Whittenbury G, Planchart A. Effect of insulin on short-circuit current across isolated frog skin in the presence of calcium and magnesium. Biochim Biophys Acta 1963;66:170-172.
20. Clark AJ. The mode of action of drugs. Filadelfia: Williams and Wilkins Co.; 1933.
21. Planchart A. Insulin and its cellular receptors. Acta Diabetol Latina 1973;10:1269-1285.
22. Gunczler D, Lanes R. Gac Méd Caracas.
23. Planchart A. Potentiation of insulin action by calcium and magnesium. Diabetes 1965;14:410-411.
24. Bliss M. The discovery of insulin. Toronto, Canada: Mc Clelland and Stuart; 1983.
25. Bantle JP, Laine DC, Castle GN, Howerth BJ, Goetz FC. Postprandial glucose and insulin response to meals containing different quantities of carbohydrates in normal and diabetic subjects (Carta). N Engl J Med 1983;309:1251.
26. West KM. Diet therapy of diabetes: an analysis of failure. Ann Int Med 1973;79:425-434.
27. McKenzie Korczowsky M. Dietary control of diabetes: reality or myth. South Med J 1985;79:425-434.
28. Planchart A. Papel de los compuestos -SH en la etiología de la diabetes mellitus. Acta Cient Venez 1968;19:185-186.
29. Planchart A. Insulina e iones divalents. Gac Méd Caracas 1968;96:175-182.
30. Planchart A, Barrós Pita JC, Méndez L. Efecto inotrópico de la insulina sobre la aurícula de rata. Acta Cient Venez 1977;28:385-389.
31. D Venanzi F, Agüero O, Roche M. Modificaciones de la glucemia y del fósforo inorgánico del suero después de la administración de dextrosa o insulina durante el embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez 1955;15:897-903.
32. Uvnas-Möbius. Hormones of the gastrointestinal tract. Sci Am 1990;262:34-43.
33. Clark R, Dayley L, Robinson K, Naughten S, Chalane S, Fowler B, Graham Y. Homocysteine and occlusive arterial disease. N Engl J Med 1991;324L:1149-1155.
34. Mason JB, Miller JW. The effect of vitamin B<sub>12</sub> and folates on homocysteine levels, beyond deficiency. Ann N Y Acad Sci 1992;669:187-201.
35. Boers G, Smals A, Tribels S, Bakkeren J, Schoonerwaldt H, Kleijer W, Kloopenborg P. Homocisteinuria and coronary occlusions. N Engl J Med 1985;313:709-715.