

(poliposis adenomatosa del colon), el BRC (cáncer de mama y ovario), el DCC (cáncer colorectal), el VHL (enfermedad de Von Hippel-Lindau asociada a carcinomas renales y otros tumores) y el MTS1 (varios tipos de tumores). Otro gene, el nm23, puede tener importancia por su probable papel como supresor de metástasis. La coexistencia en una célula de activación de proto-oncogenes e inactivación de genes onco-supresores puede resultar en la expresión de un fenotipo altamente maligno.

3. Inestabilidad genética

Las células malignas se caracterizan por la presencia de numerosas mutaciones y alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas, lo cual es un reflejo de su inestabilidad genética. La fidelidad de la replicación del ADN en células neoplásicas puede ser menor que la normal y puede contribuir al origen de las alteraciones genéticas que ocurren en células malignas o predispuestas a la malignidad.

Al menos algunas de estas alteraciones se deben a la activación de genes mutadores, que aumentan la identificación del proceso de replicación del ADN.

4. Activación de telomerasa

Los telómeros, que son secuencias de ADN y proteínas presentes en el extremo de los cromosomas, contribuyen a la estabilidad de éstos y sufren de un acortamiento progresivo durante los procesos normales de envejecimiento celular, lo cual determina el cese de la división celular y la muerte de las células. En células neoplásicas tales como las de tumores ováricos humanos se ha encontrado activación de telomerasa, una enzima compuesta por ARN y proteínas involucradas en el alargamiento de secuencias teloméricas. En caso de comprobarse la presencia de actividad de telomerasa en células tumorales y la falta de esta actividad en células normales, el uso de inhibidores específicos de la enzima puede ser útil para un tratamiento selectivo de tumores malignos.

Alimentación y diabetes

Dr. Alfredo Planchart

La alimentación del diabético siempre ha aparecido como un problema central en su tratamiento. La enfermedad se conoce desde la antigüedad egipcia. Aparece señalada en el papiro de Ebers, 1500 años antes de Cristo. Diabetes significa en griego fontana o fuente. Los antiguos pensaba que los enfermos diabéticos eliminaban, por la orina como en una fuente, el fluido vital, en tan gran cantidad que morían (1). El descubrimiento del "azúcar" en la orina desde hace varios siglos, por la simple observación de que las hormigas se aglomeran en las gotas de orina que caen al suelo, de los pacientes diabéticos, llevó a los médicos a probar su sabor, de ahí el nombre de diabetes mellitus. El descubrimiento de la glucosa de la sangre y del glucógeno del hígado por el gran Claude Bernard (2) a mediados del siglo pasado, que se puede considerar como el inicio de la química fisiológica, produjo un impacto tal, tanto en los clínicos como en los investigadores, que

hizo que el pensamiento se centrara en la glucosa. La demostración por Minkowsky y su ayudante von Mehring (3) a finales del siglo XIX, que la supresión del páncreas provocaba la diabetes, así como el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1922 (4) tenían como control la glucemia y glucosuria de los animales de experimentación. Todos estos importantes descubrimientos han contribuido a que todavía en la actualidad la etiopatogenia de la afección sea concebida sólo como las alteraciones causadas por la hiperglucemia, ocasionada por la insuficiencia de la acción insulínica. Esta insuficiencia sería producida por la disminución o supresión de la secreción de la hormona por las células beta del páncreas de los pacientes diabéticos, causada a su vez, por la disminución en la cantidad o por la desaparición de estas células. La insuficiencia de la acción insulínica en un momento dado, es la causa de la hiperglucemia, la cual a su vez, ocasionaría las

lesiones que producirían tanto la diabetes clínica de comienzo como sus lesiones tardías.

Para 1913 todos los tratamientos prescritos para la diabetes habían fracasado. En esa fecha el investigador americano Frank M. Allen (5) del Instituto Rockefeller, dio a conocer un método de tratamiento que era controlado por la glucosuria. Sometía a los pacientes a la inanición total. No los dejaba comer nada. No podían ingerir nada por la boca, hasta que la glicosuria llegara a cero. En ese momento les daba alimentos hasta que se iniciase de nuevo la eliminación de glucosa por la orina. Entonces volvía a reducirles progresivamente la ingesta de alimentos, hasta que de nuevo la glucosuria se hacía negativa. Esa era para él, la cantidad de alimentos que el paciente podía consumir. La ingesta diaria promedio de los pacientes de Allen era de 400 calorías. Se ha dicho (1) que el grado de desnutrición de estos pacientes era tal que sólo se han visto casos iguales, cuando se liberaron los campos de concentración de Auschwitz y Belsen, al final de la segunda guerra mundial.

El principal discípulo de Allen fue Elliot P. Joslyn, fundador de la célebre clínica de Boston (1), la cual ha sido la más ferviente propulsora del tratamiento dietético de la diabetes, insistiendo fundamentalmente en la supresión o intensa disminución de la ingestión de azúcares y dulces, argumentando que contienen carbohidratos que se convierten rápida y fácilmente en glucosa al ser asimilados. De tal manera que la idea fundamental, que aún rige el tratamiento de la diabetes mellitus, es que la glucosa es tóxica para los diabéticos; que las lesiones que producen la morbilidad y mortalidad de la diabetes son causadas por el aumento de la glucosa sobre todo en la sangre. Así, según este concepto, el problema del tratamiento estaría en evitar que la glucemia alcance ciertos niveles en la sangre. Que la glucemia debe mantenerse dentro de niveles normales. Estos niveles han sido generalizados para el mundo entero. En general, no se ha tomado en consideración ni las variaciones individuales de los pacientes ni las variaciones de orden ecológico, que podrían hacer variar sus niveles en diversas poblaciones y latitudes.

El descubrimiento de la insulina, es uno de los grandes hitos en la historia de la medicina. Permitió que los pacientes diabéticos llevaran una vida lo más normal posible, que fueran incorporados a la sociedad. La utilización de la insulina en los 72 años después de su descubrimiento, ha permitido comprobar la afirmación del geneticista Dobzhansky

(6) que los pacientes diabéticos presentan un nivel intelectual por lo menos 20% superior al de la población normal. Posiblemente esto sea debido a que tanto el cociente respiratorio (CR) del cerebro como el de la glucosa es 1, lo cual quiere decir que la única fuente de energía del cerebro es la glucosa. Además, el cerebro es un tejido que consume la glucosa directamente, sin necesidad de la insulina.

Con toda la experiencia de estos casi tres cuartos de siglo de una terapéutica insulínica que ha permitido la incorporación social de pacientes que anteriormente padecían de una enfermedad incapacitante y mortal, se le ha dado una importancia central a la restricción dietética. Aun cuando desde el primer momento del descubrimiento de la insulina, Joslyn la comenzó a utilizar y a ser uno de sus principales propulsores, de todas maneras consideraba la restricción dietética como una base fundamental en el tratamiento de la enfermedad. No se tomaba en cuenta en el tratamiento, la acción neoglucogénica del hígado por la cual, una mayor parte de los alimentos se transforma en glucosa, como reflejo metabólico de la necesidad de glucosa por la célula. Durante todo este tiempo se ha estado tratando de demostrar estadísticamente, que el consumo de glucosa y carbohidratos en general es dañino para los diabéticos, aunque las estadísticas nunca hayan sido definitivamente concluyentes. West (7) en 1973 y Korczowsky (8) en 1985 hablan del fracaso del tratamiento dietético de la diabetes mellitus. Bantle et al. (9) en 1983 en la Clínica Mayo, establecieron el "índice glucogénico" de los diversos alimentos, midiendo su capacidad para elevar la glucemia durante un tiempo de varias horas, en pacientes diabéticos y en sujetos normales. Encontraron que esta capacidad de aumentar la glucemia no era significativa entre uno y otro alimento, ni en los sanos ni en los diabéticos. De tal manera que todos estos alimentos se transforman en glucosa en una proporción muy poco diferenciable.

La falta de pruebas de la acción tóxica de la glucosa como factor etiológico es tal que algunos autores, buscando la razón de la patología diabética, han tratado de demostrar que uno de los factores que pueden ser causales en las lesiones tardías de la diabetes es la llamada hiperinsulinemia (10,11). Tratan de sugerir que los niveles de insulina alcanzados durante el tratamiento, pudieran ser la causa de muchos de los trastornos que aparecen en la diabetes clínica tardía.

Es posible que no sólo porque la etapa de diabe-

tes clínica empieza con hiperglucemia y que todos los grandes descubrimientos iniciales señalan a este síntoma como patognomónico de la afección, sea la causa de que aún se piense que la glucosa pueda ser tóxica, sino porque la diferenciación entre alimento, medicamento y veneno se haya dado como una cuestión de dosis. Schmiedeberg (12) propuso la frase latina, *dosis sola facit veneno*, como el aforismo fundamental de la farmacología. No es fácil pensar que la glucosa sea tóxica para los diabéticos y no para los sanos por una parte y por otra, que el factor energético fundamental de la alimentación que es la glucosa pueda ser tóxico, a pesar del aforismo de Schmiedeberg. La acción tóxica de una sustancia depende de su reacción química con la célula en especial con su receptor. Es decir, que tanto la acción farmacológica como la tóxica, se rigen por las leyes de la cinética química. Si no existe reacción entre la droga y la célula, su receptor, no puede existir ni acción farmacológica ni acción tóxica, como tampoco sucede con la acción enzimática, como fue tan brillantemente demostrado en 1911 por Michaelis y Menten (13). De tal manera que tanto la acción bioquímica como la farmacológica y la tóxica se explican científicamente por las leyes de la cinética química. La expresión matemática de estas leyes rige su mecanismo de acción.

No es el objeto de este comentario entrar en el desarrollo de la fórmula por la cual se obtiene el k_m de Michaelis-Menten, ni tampoco la célebre fórmula de Aton J Clark (14,15) que expresa la interacción droga-receptor. Esta fórmula incorpora la reacción entre droga y la célula a la cinética química. Esta expresión matemática es la única forma de explicar su mecanismo de acción y de llegar científicamente, a comprender la interacción entre la materia inanimada con la viviente (16). Solamente expondremos una interpretación de la fórmula de Clark que hemos utilizado experimentalmente para tratar de averiguar si existe o no la acción farmacológica y por tanto la tóxica de la glucosa:

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

en la cual DE_{50} es la característica de la acción farmacológica, la definición de la acción de la sustancia en el bioensayo (similar al k_m , característico de la acción enzimática); $[M]$ es la concentración molar; E es el efecto máximo y e el efecto medido.

Muchas veces hemos tratado de medir esta acción farmacológica de la glucosa, lo que expresaría la existencia de una acción droga receptor. Sólo encontramos una muy ligera acción inotrópica (17) en

aurícula aislada de rata, pero a concentraciones tan elevadas, que no pueden alcanzarse en el ser humano.

Podría pensarse que la acción tóxica de la glucosa, dependería de la formación de complejos glucosados con las proteínas (18) tales como la hemoglobina glicosilada, tan utilizada en la clínica, debido a la reacción de Schiff entre las proteínas y la glucosa. Esta glicosilación no responde a la ecuación de Clark ya citada y, por tanto, ni a la acción droga-receptor, ni a la enzimática. Hasta ahora creemos que la hiperglucemia sólo tiene acción biofísica, osmótica, causa de la poliuria y de la polidipsia. La acción lesiva de la diabetes debe aparecer durante el período aún mal definido, de la prediabetes por acción de la insuficiencia insulínica progresiva, sobre sistemas enzimáticos que afectan otros metabolismos (como el de los tioles), como afirmamos en otro trabajo (19).

Desde hace varias décadas (20,21) hemos estado utilizando una dieta libre, idéntica a la del hombre sano, en el tratamiento de los diabéticos tanto de tipo I como de tipo II, con muy buenos resultados. Permitimos el consumo normal de azúcar refinada sin problemas. Esta claro que a nadie le recomendamos el abuso en el consumo, como tampoco se lo recomendamos a los sanos.

Recientemente (22) un informe de prensa fechado en Zaragoza trajo la noticia que el profesor Francisco Grande Covián del Instituto IEDA de Madrid había manifestado que los diabéticos podían comer azúcar sin ningún daño para su salud. En esto era apoyado por su colaboradora, la Dra. Helin del mismo Instituto y por trabajos franceses y americanos. Estos estudios como los de Bantle (9) de 1983, confirman nuestra experiencia de tantos años. Hemos estado utilizando la dieta normal y el consumo de azúcar en nuestros pacientes diabéticos desde 1948. Los trabajos experimentales y clínicos, aquí comentados, así como la afirmación de Grande Covián y Helin no hacen sino confirmar nuestro concepto terapéutico de que el problema dietético del tratamiento de la diabetes mellitus, no existe como tal. Que la glucosa no es tóxica per se para el ser humano y que los pacientes diabéticos pueden y deben ingerir una alimentación normal sin restricciones cualitativas.

REFERENCIAS

1. Bliss M. The discover of insulin. Toronto Canadá: Mc Cleland and Stewart, 1983.

PLANCHART A

2. Bernard C. Introducción al estudio de la medicina experimental. Buenos Aires: Emmecé, 1948.
3. Mathews AP. Physiological chemistry. Filadelfia: Williams and Wilkins, 1939.
4. Banting F, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;5:256-271.
5. Allen FM. Studies concerning glycosuria and diabetes. Cambridge, Mass: Cambridge University Press, 1913.
6. Dobzhansky TH. Genetics and the origin of the species. New York: Columbia Univ Press, 1961.
7. West KM. Diet therapy of diabetes. An analysis of failure. *Ann Int Med* 1973;79:425-434.
8. Korczowsky M. Dietary control of diabetes: reality or myth. *South Med J* 1985;78:979-986.
9. Bantle JP, Laine DC, Castle GW, Horgweth Bj. Postprandial glucose and insulin response to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. *N Engl J Med* 1983;309:7-12.
10. Nestler JE. Assessment of insulin resistance. *Science and Medicine* 1994;1:58-68.
11. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
12. Schmiedberg, citado por Sollman T. A manual of pharmacology. Filadelfia: WB Saunders Co, 1943.
13. Michaelis L, Menten L. Citado por Fruton and Simmonds. General biochemistry. Filadelfia: Wiley and Sons, 1954.
14. Holland WC, Klein RL, Briggs AH. Introduction to molecular pharmacology. New York: Mac Millan Co, 1964.
15. Clark AJ. The mode of action of drugs. Filadelfia: Williams and Wilkins Co, 1933.
16. Planchart A. Arte, ciencia y conocimiento. Caracas: Avila Arte S.A. Impresores, 1990.
17. Planchart A, Méndez L, Barrós Pita JC. Efecto inotrópico de la insulina sobre la aurícula de la rata. *Gac Méd Caracas* 1983;91:10-12.
18. Planchart A. Consideraciones generales sobre el tratamiento de la diabetes mellitus. *Gac Méd Caracas* 1991;99:296-305.
19. Planchart A. Papel de los compuestos tiólicos en las lesiones de la diabetes. *Gac Méd Caracas*, 1994;102:118-122.
20. Planchart A. Consideraciones dietéticas y farmacoterapéuticas sobre la diabetes mellitus. *Acta Med Venez* 1973;79:39-47.
21. Planchart A. Alimentación en el diabético. *An Ven Nutr* 1988;1:66-69.
22. Grande Covián F. Foro. El Nacional 1994 set 3: sección C:3.

“Violencia contra los médicos”

“Objetivos: averiguar la incidencia de violencia contra internistas.

Ambiente: un centro de cuidados terciarios operado por el Condado Nassau, Nueva York.

Diseño y participantes: fueron enviados cuestionarios a 100 internistas y residentes de medicina interna. Se les pidió reportar: si habían sido agredidos o golpeados por pacientes o familiares de pacientes; el momento en su entrenamiento médico en el cual ocurrió el episodio; la naturaleza y severidad de los episodios violentos; y las circunstancias alrededor de tales episodios.

Resultados: los cuestionarios fueron devueltos por 63 médicos (rata de respuesta, 63%). Diez

médicos (16% de los que respondieron) reportaron que habían sido golpeados, tres de ellos (5%) en múltiples ocasiones. Veintiseis (41%) reportaron que habían sido agredidos, 15 (24%) en múltiples ocasiones. La mayoría (54%) de los episodios violentos habían sido instigados por pacientes intoxicados o por pacientes con historias psiquiátricas. En esta pequeña serie no se reportó ninguna lesión severa.

Conclusión: la violencia contra médicos y residentes médicos existe y está más comúnmente asociada con pacientes que están intoxicados o que tienen historias psiquiátricas”. (Paola F. *J Gen Inter Med* 1994;9:503-506).