

# **DIABETES EN COLOMBIA**

**Recuento Histórico y Bibliográfico**

**Alfredo Jácome Roca**

Internista-Endocrinólogo, de la consulta externa, Asociación Colombiana de Diabetes. Miembro de Número, Academia Nacional de Medicina, Miembro Honorario, Asociación Colombiana de Endocrinología

**Contenido:**

Prólogo

La alborada de la historia

Diabetes en la primera mitad del siglo XX

La Asociación Colombiana de Diabetes

Servicios de endocrinología en los hospitales universitarios  
colombianos

Finaliza el siglo XX

Comienza el tercer milenio

Temas sobre diabetes en la Academia Nacional de Medicina

Diabetes en las diferentes especialidades

Lo que se ve hacia el futuro

Bibliografía

## Prólogo

### Comentarios al margen

*Mario Sánchez Medina*  
*Director Científico*  
*Asociación Colombiana de Diabetes*  
*Miembro Honorario, Academia Nacional de Medicina y Asociación Colombiana de*  
*Endocrinología*

---

En los primeros relatos disponibles de la historia Cornelio Celso fue quien acuñó al comenzar la era cristiana la etimología de la palabra diabetes. Los primeros pasos en el descubrimiento de la insulina son muy valiosos, pues en Rumania, Paulescu es quien por primera vez logra aislar un páncreas extraído de páncreas animal, que mantuvo la supervivencia de perros pancreatoprivos, aunque la falta de recursos y la ausencia de comunicación inmediata con quienes estaban en capacidad de reproducir su experiencia no hicieron posible el reconocimiento a este importante investigador, a quien en la década de los setenta, al cumplirse el centenario de su nacimiento, sus discípulos hicieron un homenaje y publicaron su obra que fue distribuida a través de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, su sigla en inglés) a todas las asociaciones que la integraban en ese momento. La primera mitad del siglo XX fue brillante, por el descubrimiento de la insulina, por las modificaciones que se le hacen a esta hormona –siempre de origen bovino o porcino- para hacerla más efectiva y duradera en su acción, mediante la incorporación de la protamina, y por su pH neutro. Pero su recombinación para llegar a una molécula idéntica a la humana debió esperar tres décadas antes de llegar a los análogos.

Pasa la Segunda Guerra Mundial, durante cuyo curso las sulfanilamidas son la única arma bacteriana; terminando la primera mitad del siglo XX, Auguste Loubatières en un hospital de Montpellier en Francia, demuestra el efecto hipoglicémico de la carbutamida, que al finalizar los años cincuenta es reemplazada –debido a su toxicidad por la tolbutamida; esta sustancia es el punto de partida para las diversas generaciones de drogas, antes de llegar a las glitazonas y a los compuestos análogos ya en uso, y otros que están en desarrollo.

Anecdóticamente en julio de 1960 –con motivo del IV Congreso Mundial de Diabetes organizado por la IDF- lo inauguraron en Ginebra los cuatro grandes de la especialidad, quienes por estar vivos y por fuera de la Cortina de Hierro, nos daban ese privilegio: Charles Best y Bernardo Houssay (Nóbel de Medicina el segundo y asociado con el Nóbel Banting el primero), Elliot P. Joslin –el diabetólogo más prominente del planeta ya estando cercano a sus 80 años, y Auguste Loubatières, descubridor las sulfodrogas hipoglicémicas. Sentados en segunda fila estábamos tres jóvenes latinoamericanos que nos hicimos amigos: Manuel García de los Ríos, de Chile, Rolando Calderón del Perú, y quien esto escribe; junto con los venezolanos Luis Manuel Manzanilla –ex ministro de salud- y Enrique Pimentel (ambos fallecidos) y Alfredo

Planchart, formamos una parte del mini-contingente latinoamericano del congreso. Con el grupo argentino liderado por el profesor Houssay, con Virgilio Foglia y Ricardo Rodríguez del Instituto de Fisiología de Houssay y Néstor Serantes del Instituto Nacional de Nutrición de Buenos Aires, sembramos la semilla de la Asociación Latino Americana de Diabetes (ALAD), la que cristalizó en el Congreso Internacional de la IDF que se celebró en aquella ciudad. Gracias a la proximidad al podio, logramos con Manolo la fotografía autografiada de los cuatro maestros de la época.

La Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) muestra los ideales de sus fundadores - muy bien delineados en lo que dejó escrito Hernán Mendoza Hoyos - con quien vivimos los albores de la obra. Con Jaime Cortázar, Hernán y Bernardo Reyes, constituimos por decreto gubernamental el Comité Nacional de la Lucha contra la Diabetes, que presidió Jaime hasta que el Ministerio de Salud decidiera crear la dependencia en que está hoy la diabetes mellitus en el gobierno nacional – como enfermedad crónica que es- cuyas funciones han sido fructíferas y que entre otras cuenta con las publicaciones que contemplan las guías de manejo de la enfermedad. El cupo de la ACD en la Asociación Pro Congreso de Medicina Interna fue cedido hace unos años a la Federación Diabetológica Colombiana; su posición fue siempre científica y de colaboración en dichos congresos, valiendo la pena destacar al grupo de la ACD que el doctor Jácome menciona, con cuyos otros siete médicos integrantes hicimos un trabajo sobre microangiopatía diabética que mereció el Primer Premio que entrega la Asociación de Medicina Interna (ACMI) en sus congresos bianuales, que fue recibido de manos de su presidente Eduardo De Subiría Consuegra, en un bello acto realizado en el Teatro Colón de nuestra capital.

Los servicios universitarios de endocrinología son la muestra patente de que el problema de la diabetes en Colombia era ya en la década de los sesenta de una magnitud sobresaliente en lo científico, social y epidemiológico. Sin duda el gran pionero de la investigación de corte internacional fue la figura fulgurante y talentosa de Bernardo Reyes Leal, junto con el grupo de sus colaboradores en la Universidad Nacional; fue él quien trajo de Ann Arbor las últimas técnicas para el radioinmunoanálisis insulínico y quien planteó algo que es hoy universalmente aceptado, el escape hepático de la glucosa, mediante impecables procedimientos en su técnica y elegancia. Bastante le debemos a Bernardo los diabetólogos colombianos, no sólo al científico sino al compañero de nuestros ideales.

Varios y más detallados comentarios habría que escribir acerca de los demás servicios de endocrinología y diabetes en el país, incluyendo a los del Valle del Cauca, Antioquia, Bolívar, los santanderes, Huila y Nariño, además de los servicios diabetológicos en los diferentes nosocomios de Bogotá, entre ellos la Fundación Santafè, los hospitales San Ignacio, Militar, de La Samaritana, el ISS, etc.

La década de los ochenta se marca en el país con el curso de la Universidad de Harvard que se dictó en Bogotá, que abrió las puertas a los diabetólogos que hoy son el producto de esa joven generación que hoy figura en la nómina mundial de la diabetes. En ese auditorio lleno del Hotel Tequendama fue donde conocí a Pablo Aschner, quien es hoy la primera figura de la diabetología en nuestro país. Por voluntad propia tuvo la ACD

la suerte de recibir a este profesional, quien ha brillado siempre por su intelecto privilegiado, veloz y crítico, que le ha dado a la institución –con el irrestricto apoyo de la junta directiva- la mayor solidez y expansión no sólo científica sino material, al obtener la apertura de la segunda sede en el norte de Bogotá. Su paso como presidente de la ALAD dejó profundas huellas docentes, tanto en seminarios y cursos para los diabetólogos colombianos como para el conjunto de especialistas de América Latina. La realización lograda con la Federación Diabetológica Colombiana (gestada con Iván Darío Escobar, otra figura que sigue sus pasos, igualmente dotada de inteligencia y lealtad) son la expectativa de las futuras generaciones, que deben cosechar lo que ellos y sus colaboradores están sembrando, no sólo en la mente sino también en la conciencia de una generación diseminada por el país.

La última década del siglo XX y los dos primeros años del XXI estuvieron dedicados a la prevención de las complicaciones y el tratamiento de la diabetes; poniendo en práctica los medios que tenemos; unos ya están desarrollados y otros son cada vez más útiles, aunque de limitada adquisición por el costo-beneficio- más otros simples que deben impartirse forzosamente y con urgencia a cualquier población, siendo uno de ellos el diagnóstico temprano de la enfermedad. En lo pertinente a los desarrollos de materiales de control y tratamiento, resaltamos con precisión que la prevención de las complicaciones es un mandato a cumplir, por información y por ética del médico general, gracias al ejercicio, a los sistemas de control inmediato y a largo plazo del metabolismo de la glucosa, con los sistemas simples de glucometría y de medición de la hemoglobina glicosilada, del control de las letales hiperlipidemias, de la regulación terapéutica estricta de la hipertensión arterial por todos los profesionales de la medicina, de la prevención de productos avanzados de glicosilación en la pared arterial (mediante un riguroso control metabólico), de la vigilancia especializada de los vasos retinianos, de las terapias orales sostenidas y combinadas, de la insulino terapia de varias dosis diarias, del uso de análogos recombinantes de insulina, y de la educación individual o grupal para adecuar y recomendar una alimentación correcta, según los postulados que regulan la dietoterapia en diabetes. Así estaban las cosas a comienzos del siglo XX.

## **La Alborada de la Historia**

Aunque se pensó que la diabetes existiera entre los pobladores amerindios precolombinos, los estudios recientes de antropología genética descartan esta posibilidad. Así hubiesen sido susceptibles, la diabetes tipo 2 no podría haber sido frecuente, ya que comían estos indígenas una dieta rica en fibra y en general llevaban una vida físicamente activa, además de que en muchos sitios se trataba de combatir la endogamia, promoviendo las uniones entre hombres y mujeres de tribus diferentes.

En culturas importantes al otro lado del mundo sí se nombra la enfermedad desde épocas tempranas de la historia. En el Papiro de Ebers se mencionan los síndromes poliúricos, los chinos hablan de enfermos con sed extrema, forunculosis y una orina tan dulce que atrae a los perros.

Los compendios médicos (Samhita) de Susruta (siglo V a.C.) y Charaka (época de Cristo), textos básicos del Ayur-Veda (Ciencia de la Vida) se refieren a la diabetes de una manera más específica. Según la medicina ayurvédica, en el cuerpo hay cinco grandes elementos, cada uno con su “dosha” (forma activa y productos de desecho). Los desequilibrios y disfunciones causan las correspondientes enfermedades y en el caso de las “Prameha” (trastornos urinarios persistentes), estos se clasifican en 20 tipos de los cuales dos tienen que ver con diabetes: Hastimeha (D.insípida) y Madhumeha (D.Mellitus). Susruta habla de dos tipos de pacientes con orina dulce, aquellos que tienen una tendencia congénita y los que adquieren la enfermedad por un modo anormal de vida (como comer mucho dulce, tomar mucha cerveza o ser sedentario). Dice el Ayur-Veda que la orina es pálida, dulce y astringente y pegajosa.

Durante el Imperio Romano también se menciona la diabetes. Cornelio Celso (contemporáneo de Cristo) describe una enfermedad consistente en poliuria indolora con emaciación. Areteo de Capadocia le da el nombre de diabetes (pasar a través de un sifón), a una enfermedad caracterizada por licuefacción de la carne y de los huesos en la orina. Galeno tuvo una concepción errada que persistió por catorce siglos, consistente en que el problema era una debilidad renal, y que los líquidos se eliminaban sin cambio alguno. Unos siglos después, el árabe Avicena describió la gangrena y la impotencia en los diabéticos y Paracelso evaporó estas orinas, encontrando cristales que creyó eran de sal.

Entre nuestros conquistadores, Cortázar cita algunos casos como el de don Gonzalo Jiménez de Quesada (quien probablemente presentó complicaciones de su diabetes) y el de Nicolás de Federman quien a través de sus descendientes dejó vestigios auténticos de padecer la enfermedad, ya que en los santanderes y en el noreste de Boyacá, regiones en las que habitan personas con rasgos teutones y nombres o apellidos de origen sajón, es una de las regiones con mayor incidencia de diabetes. Dice Cortázar que “existen relatos de soldados que sin estar en campaña y en pleno descanso físico, morían de sed y en sueño profundo, habiendo perdido la conciencia en forma progresiva”. Probablemente estos hombres jóvenes o maduros presentaron una acidosis diabética. Del Adelantado se dice que murió septuagenario y leproso en Mariquita; de Federman, que murió ahogado al hundirse su galeón.

Ha sido fácil establecer una secuencia familiar en el caso de los alemanes, mas no entre los conquistadores españoles, que iniciaron un mestizaje con numerosas tribus aborígenes. En cuanto a los franceses que colonizaron la costa atlántica a finales del siglo XVII y que se mezclaron con los negros, dieron lugar a familias en las que la diabetes se ha transmitido hasta las generaciones actuales.

Mientras tanto en Europa hubo algunos otros hallazgos en este campo. En 1674, Thomas Willis probó las orinas de los diabéticos, encontrando que eran “maravillosamente dulces, como embebidas con miel o azúcar”. Dobson descubrió que sin duda se encontraba esta última sustancia. William Cullen, fundador de la escuela médica de Glasgow, acuñó el término “mellitus” para hacer la distinción con la “insípida”, pues por siglos estos dos síndromes poliúricos se consideraron una misma cosa. La identificación de la glucosa como el azúcar presente en la orina de los diabéticos se debe a Chevreul, sustancia que luego habría de medirse con técnicas como la de Trommer, Fehling y Benedict (de

importancia histórica, aunque esta última se usó durante varias décadas del siglo XX), métodos que luego serían reemplazados por las modernas tiras reactivas para glicemia o glicosuria.

John Rollo (del siglo XVII) fue el precursor de las dietas hipocalóricas, cetogénicas e incluso emancipantes que hasta Banting usara Allen. En 1682 Brunner observó polidipsia y poliuria en los animales pancreatectomizados, pero no correlacionó los síntomas con diabetes. En Colombia por otro lado, la independencia hace que se reduzca el número de españoles en nuestro territorio, por lo que la diabetes ya toma unas características definidas que siguen leyes recesivas mendelianas. En las zonas altas y predominantemente rurales de nuestros enclaves andinos, la prevalencia de la diabetes es notoriamente inferior –aún en los tiempos que corren- a la de las áreas urbanas e industrializadas de los mismos países, o en los hispanos que residen en Norteamérica.

En el siglo XIX se logran grandes avances en el conocimiento de la diabetes. Se afianzó el tratamiento dietético de la enfermedad, a través de Bouchardat, Cantani y Naunyn. El primero recomendaba a sus pacientes comer lo menos posible, y con el fin de que hicieran ejercicio les decía “gánense el pan con el sudor de su frente”. Este francés también introdujo el término “acidosis” y correlacionó la glicosuria con la hiperglicemia. Cantani, quien con alguna frecuencia encontró atrofia y degeneración grasa del páncreas en los estudios histológicos que practicó en unos mil casos de diabetes, consideraba que sólo se podía comer hasta el límite de la aparición de glicosuria, llegando al extremo de encerrar con llave a sus pacientes con el fin de reforzar su terapia dietética.

Entre 1813 y 1878 vivió Claude Bernard, padre de la medicina experimental y el primero en esbozar el concepto de “Medio Interno”. El equilibrio de las sustancias humorales en la sangre u homeostasis era de suma importancia y el hígado, una glándula fundamental en este proceso. Al experimentar, él estableció la función glucoprodutora del hígado en los perros alimentados con azúcares o proteínas, y aisló el glicógeno hepático, sintetizado allí (el hígado tendría funciones exocrinas –la bilis- y endocrina – producción de glucosa, siendo la hipersecreción de esta última la responsable de la hiperglicemia en el diabético). También observó que al puncionar el cuarto ventrículo se producía hiperglicemia.

Las plantas que tienen efecto hipoglicemiante han sido utilizadas por décadas en diferentes regiones en el manejo de la diabetes tipo 2. Por ejemplo, la Karela de la China, el fríjol de racimo indio, la alholva –variedad de agrifolio usado por aborígenes suramericanos, el ajo y la cebolla, usados por largo tiempo en Europa, el copalchi en Cartagena. La más nombrada ha sido la Galega officinalis pues de ella se pudo aislar un alcaloide con efectos hipoglicemiantes. El estudio de la galegina fue realizado por grupos de franceses y alemanes.

En 1869 Langerhans estudió la histología del páncreas, la glándula salival del abdomen por su función exocrina, y descubrió los islotes que llevan su nombre, y donde se fabrican diferentes hormonas como la insulina, el glucagón y la gastrina. Los griegos consideraban este órgano como un soporte de los órganos vecinos, por lo que lo llamaron páncreas, que quiere decir “todo carne”.

Minkowski había encontrado que en la acidosis se disminuían los niveles de bicarbonato en sangre. Él y von Mering produjeron diabetes experimental al realizar pancreatectomía en animales. El primer perro que pancreatectomizaron era aseado, pero después de la intervención empezó a orinarse por todo el laboratorio. Esto hizo que a Minkowski, quien era experto en carbohidratos, se le ocurriera pipetear la orina del animal y así descubrir en ella sustancias reductoras, que por la prueba de Trommer resultó ser glucosa en un 12%. Pancreatectomías adicionales produjeron más animales diabéticos, por lo que pensó que podía curar la enfermedad si administraba el órgano fresco como alimento o si lo inyectaba por vía subcutánea. El “abuelo de la insulina” fracasó en sus intentos curativos con dicha organoterapia. Habría que esperar los experimentos de Toronto en el siglo siguiente.

Las complicaciones crónicas son hoy en día el real problema de la diabetes. Estas empezaron a ser estudiadas por Jaeger, quien cinco años después de inventado el oftalmoscopio observó lesiones de retinopatía en un diabético albuminúrico. La retinopatía proliferativa fue encontrada algo después por Nettleship quien encontró aneurismas en preparaciones histológicas retinianas de estos pacientes. En 1806 Dupuytren había considerado la albuminuria como signo inequívoco de agravamiento de la diabetes; Marchal de Calvi describió la neuropatía diabética y Pavy, un discípulo de Bernard, informó los trastornos de la sudoración e hizo descripciones clínicas de la hiperestesia nocturna.

Dos famosos médicos del Hospital Guy's de Londres, Addison – conocido por sus descripciones de la anemia perniciosa y de la insuficiencia suprarrenal crónica- y Gull – quien informó por primera vez casos de mixedema- fueron los primeros en describir el xantoma diabeticorum.

En Colombia, estas noticias se tradujeron en la primera publicación sobre diabetes en el año de 1897. “Diabetes azucarada” fue el título de la tesis de grado de Rafael Ucròs Durán (1874-1947). Este médico huilense estudió la carrera en la Universidad Nacional, y con la presidencia de tesis de su pariente José María Buendía, presentó este trabajo para optar al doctorado en medicina. Dice Ucròs Cuèllar –familiar suyo- en la “Historia de la Endocrinología Colombiana” que usó la metodología descriptiva francesa según lo acostumbrado en la época, comenzando por la historia, descripción de la enfermedad, actualización de los conocimientos que sobre ella había, que la causa –aunque desconocida- tiene que ver con los hábitos alimenticios y la herencia. Insiste en la utilidad de los exámenes de orina con el licor de Fehling e incluye 13 referencias bibliográficas en francés e inglés. La parte más importante o “core” del trabajo es la referencia al primer diagnóstico de diabetes azucarada hecho en Colombia, y que correspondió a un señor R.P. que murió de la enfermedad, y que fue realizado por los doctores Andrés Pardo y Ricardo Cheyne. Adicionalmente incluye la descripción, diagnóstico y evolución de cinco casos clínicos más.

Ucròs Durán – según describe Zoilo Cuèllar Montoya, en cuyos ancestros figura el primero – viajó luego a París donde volvió a estudiar medicina y se especializó en ginecología. En Londres fue por un corto periodo discípulo del famoso cirujano Joseph Lister, padre de la antisepsia, sobre lo que escribió años más tarde un artículo. A su

regreso a Bogotá fundó la consulta ginecológica del Hospital San Juan de Dios y fue cofundador de la casa de salud de Marly. En 1907 ingresó a la Academia Nacional de Medicina con un trabajo sobre “Pilolectomía” y en esa corporación fue tesorero, presidente y director de la “Revista Médica”. Ocupó diversos cargos administrativos y políticos, entre ellos el de Gobernador de Cundinamarca. A pesar de su trabajo de tesis, no continuó su investigación en este tema, y más bien estuvo dedicado a menesteres quirúrgicos y ginecológicos. Al fin y al cabo, fuera de la dieta y de la administración de algunas hierbas, al finalizar el siglo XIX no había ningún tratamiento novedoso para este trastorno metabólico.

Por estos tiempos también era común que los clínicos probaran la orina de los pacientes para ver si estaba “dulce” y así poder hacer el diagnóstico de diabetes mellitus al pie de la cama del enfermo. No se trataba por supuesto de tomarse el líquido como si se tratara de una limonada; era más bien poner un dedo y pasarlo por la lengua, lo que sonaría algo menos desagradable. García Márquez describe esta costumbre en su novela “El amor en los tiempos del cólera” cuando cuenta que (el doctor Juvenal Urbino), hijo de médico y de clase social alta en Cartagena, había estudiado en París a la usanza de la época, al lado de los grandes profesores. A su regreso “trató de imponer criterios novedosos en el Hospital de la Misericordia, pero no le fue tan fácil... pues la rancia casa de salud se empecinaba en sus costumbres atávicas... no podían soportar que el joven recién llegado saboreara la orina del enfermo para descubrir la presencia de azúcar, que citara a Charcot y a Trousseau como si fueran sus compañeros de cuarto...” Cuenta Ucròs Cuèllar que José María Lombana Barreneche (1854-1928), instruyendo a sus alumnos sobre este hábito, le pidió uno de ellos que pusiera un dedo en el chorro de la orina del enfermo y la probara; cuando el estudiante siguió al pie de la letra las instrucciones de Lombana, este lo llamó aparte y le dijo: “Usted pone un dedo, pero se chupa el otro”. Don Sabas, otro personaje de Gabo en “El coronel no tiene quien le escriba”, es un enfermo diabético.

## **DIABETES EN LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX**

El siglo de la ciencia comenzó con buenos augurios. Apenas se iniciaba, Opie y Sobolev afirmaron cada uno en forma independiente que los islotes de Langerhans eran necesarios para el control metabólico de los carbohidratos y que la patología de estas células era la responsable de la aparición de la diabetes. Ya en 1902 los fisiólogos británicos Bayliss y Starling habían introducido el “concepto endocrino”, con el descubrimiento de la “Secretina” a la que llamaron “hormona”. En la relación causa-efecto entre daño insular y diabetes debía entonces existir una hormona, la que de serlo debía llamarse “insulina”, según lo postuló Meyer en 1909. Extraer la secreción interna de los islotes era entonces el problema, y por lo menos tres científicos lo intentaron antes de Banting y Best. El internista alemán Zuelzer había preparado un extracto pancreático que al ser inyectado a perros diabéticos, e incluso a algunos pacientes, había tenido efectos hipoglicemiantes pero había resultado tóxico. Parecidas observaciones fueron obtenidas por el rumano Paulesco. El que quizás más cerca estuvo de lograrlo fue el francés Gley, quien no publicó sus resultados sino que los entregó en 1905 en comunicación sellada a la Sociedad de Biología de París-Dice Amaro-Méndez que utilizando un método original de Claude Bernard, inyectó aceite en los en el conducto pancreático de los animales,

produciendo esclerosis de la glándula; a pesar de esto, los perros no se volvían diabéticos pero al inyectar endovenosamente extractos de estas glándulas esclerosadas, esto reducía la glicosuria de los perros pancreatizados. Gley sólo permitió abrir su misiva después de 1922, cuando ya el descubrimiento había sido plenamente informado desde Toronto. Pero fue demasiado tarde, pues lógicamente el crédito se lo ganaron ampliamente los canadienses.

Cuenta Ucròs Cuèllar que “en 1917, el doctor Julio Z. Torres presentó en la Sociedad de Cirugía de Bogotá un trabajo sobre el tratamiento de la diabetes con inhalaciones de ozono... pero no se publicaron ni resultados ni comentarios sobre el mismo”. En aquellas épocas se usaban la quinesioterapia (ejercicio), crenoterapia (tratamiento hidro-mineral), talasoterapia (baños de mar), climatoterapia, electroterapia, raquicentesis y ozonización. Se decía que la respiración del aire ozonizado determinaba en la orina una mayor proporción de urea y ácido fosfórico; habría pues una sobreactividad de las combustiones orgánicas, con mejor asimilación, lo que llevaría a exageración del apetito y aumento de peso, por lo que la ozonización tendría buenos efectos en el tratamiento de la diabetes por anhepatia.

Los experimentos de Fredrick Banting y Charles Best en 1921 le dieron un vuelco total al manejo de la diabetes. El concepto mismo sobre la enfermedad giró 180°. Después de usos limitados de la insulina producida por los Laboratorios Connaught, la intervención de químicos de la casa Lilly mejoró la disponibilidad de la hormona. Muchos libros se han escrito sobre los descubridores y sobre el hecho mismo, pero recomiendo el del historiador Bliss titulado “The discovery of insulin”. Esta fue una verdadera epopeya contra el tiempo (McLeod –quien había prestado su laboratorio de fisiología para los experimentos- pronto regresaría de Escocia) y contra los activistas que impedían cualquier experimento en animales.

Banting era un cirujano que había hecho una residencia con énfasis en ortopedia en Hospital para Niños Enfermos de Toronto. Sirvió durante la Primera Guerra con el grado de capitán y terminó herido. Así que luego regresó a su natal Canadá en busca de trabajo, abriendo un pequeño consultorio en la ciudad de Londres, Ontario donde además consiguió una vinculación tiempo parcial con la universidad local. En su oficio de “docente todero”, le encargaron dar una charla sobre metabolismo de los carbohidratos para los estudiantes de fisiología; Banting nunca había tratado un diabético y por consiguiente no dominaba el tema, ni tampoco lo interesaba particularmente. Un domingo de octubre de 1920 –el 30 para ser más exactos- en sus lecturas dio con un número de la revista “*Surgery, Gynecology & Obstetrics*” que acababa de aparecer y que traía el informe de un caso de litiasis pancreática en la que la autopsia practicada por Moisés Barron había encontrado que la obstrucción del canal de Wirsung había causado una atrofia de los acinis pero con la persistencia –claro está- de las células insulares, ya que como hoy sabemos estas tienen otro origen embrionario pues se trata de células Apud de tipo ectodérmico; esto era precisamente lo que se encontraba al ligar quirúrgicamente el conducto pancreático, lo que le quedó sonando a Banting. Esa madrugada se despertó pensativo, con una idea que luego se le volvería fija; allí estaba la clave de la enfermedad. Así que escribió en un papel, para no olvidarlo: “Diabetes. Ligar el conducto pancreático

del perro. Mantener los perros vivos hasta que se degeneren sus acinis, quedando los islotes. Tratar de aislar la secreción interna de estos para aliviar la glicosuria”.

Banting tal vez no sabía de los trabajos de Zuelzer, ni de Gley, ni de Paulesco. No tenía ni recursos ni preparación, era inseguro, tímido, suspicaz, no era ni escritor ni buen conferencista. Como en la pequeña ciudad en que vivía no había recursos, le aconsejaron visitar al profesor J.J.R. McLeod de la Universidad de Toronto, quien tenía un estupendo laboratorio de fisiología. La ventaja de Banting era que –merced a su entrenamiento quirúrgico- podía manipular animales de investigación, y sobre todo, que la idea causa-efecto se le había metido en la cabeza, así fuera simplista y con errores de base.

De entrada, McLeod no tomó en serio las aspiraciones de Banting, quien insistió de tal manera, que con ocasión de un viaje del primero a Escocia, su tierra natal, resolvió prestarle con displicencia el laboratorio, le dejó unos perros y le asignó al estudiante Charles Best para que le ayudara en sus experimentos, en los que McLeod no tenía puestos esperanza alguna. Luchando contra el calor, las dificultades económicas y –como ya mencionamos- contra el tiempo y los activistas que perseguían a todos los que experimentaran con animales, la pareja de investigadores se enfrascó en su tarea que alternaría frustraciones con alegrías. Tajadas del páncreas atrofiado después de haber ligado el conducto de Wirsung fueron colocadas en solución de Ringer, enfriadas, maceradas en mortero, filtradas luego para obtener un extracto pancreático.

Un perro Terrier hecho diabético por pancreatectomía recibió por inyección esta solución y una hora más tarde su relación dextrosa / nitrógeno descendió de 0.20 a 0.11; luego le pasaron una solución azucarada por una sonda nasogástrica lo que permitió que volviera a subir la glicemia. Un perro pancreatectomizado tomado como testigo, hizo hiperglicemia y glicosuria marcadas al hacer el procedimiento de la sonda. Los experimentos continuaron pero no les fue bien con todos los animales. Como ya existía la secretina –descubierta por Bayliss y Starling en 1902- lograron dejar exhaustos los acinis glandulares por medio de una inyección de esta hormona, y así el extracto pancreático les funcionó mejor. Moribundo de acidosis y abcedado en una pata, un perro Collie prácticamente resucitó con la inyección del preparado, empezó a mover la cola y hasta se tiró de la mesa sin caerse. La insulina lo había revivido milagrosamente.

Usaron después páncreas fetal de ternera, que es denso en islotes. Practicaron el experimento de la longevidad con el perro Marjorie, que fue mantenido vivo por varias semanas merced a la inyección del preparado. Al regresar McLeod ya la humanidad disponía de insulina –aunque imperfecta- pero esta vez ya se convenció el profesor, por lo que dio algunos consejos que resultaron útiles, contrató al químico J.B. Collip (quien años más tarde hiciera extracciones de parathormona y de ACTH) y este preparó un extracto más puro que ya pudo administrarse a algunos pacientes diabéticos. Entre tanto McLeod empezó a divulgar el hallazgo por medio de conferencias y artículos, al tiempo que los resultados empezaron a verse en los enfermos como Leonard Thompson –primero en recibir insulina-, Elizabeth Hughes, hija del Secretario de Estado de la nación americana, quien no sólo mejoró sino que vivió hasta avanzada edad y se casó, pero mantuvo en secreto su enfermedad. El problema estaba –como ha ocurrido con todas estas drogas maravillosas, por ejemplo la penicilina- en que las cantidades eran notoriamente

insuficientes para el número de individuos que había que tratar. La casa Lilly –que tenía bastante experiencia reciente con productos glandulares y un equipo de químicos listos a trabajar en el tema- logró un acuerdo inicial con Toronto, lo que empezó a despejar el camino, que no fue fácil, pues las presiones de pacientes y médicos eran muchas. En la posterior producción industrial a gran escala, uno de los consejos buenos que dio la gente de Lilly fue la de añadir el preservativo Tricresol que al ponerlo en la solución a un determinado pH producía un precipitado con mayor concentración del péptido hipoglicemiante. En los años que seguirían, sería cada vez más la industria la responsable de la investigación y desarrollo de las drogas revolucionarias que cambiarían la historia natural de las enfermedades.

Banting y McLeod ganaron el Nóbel de Medicina en 1923, iniciándose así la era post-insulina. Para aquella época era de todos conocido el gran conflicto generado entre los investigadores, particularmente de Banting con McLeod y Collip. Banting repartió su parte del premio con Best y McLeod hizo lo propio con Collip. Por otro lado, el gran clínico norteamericano Elliot P. Joslin se dio cuenta que solucionar el problema de la diabetes no era así de simple; claro que antes de Banting, dos de cada tres diabéticos con cetoacidosis morían y para evitarlo acudían a las dietas emanciantes de Allen; y que con la insulina, la mortalidad por esta complicación se redujo a su mínima expresión. Al prolongarse la vida del diabético, quedaron sobre el tapete las complicaciones crónicas.

El estudio de la insulina no terminó con las investigaciones de Toronto. En la década de los treinta, Abel y luego Scott, lograron cristalizar la hormona y hacer preparaciones puras de la misma. Para esta época Hagedorn –quien se había asociado al Nóbel Krogh- descubrió que la adición de protamina prolongaba la duración de la acción hormonal. Levine planteó la acción insulínica en el ámbito de la membrana celular, mientras que Yalow y Berson lograron medir la insulina plasmática por su método de radioinmunoanálisis y así observaron que los diabéticos obesos tipo 2 –lejos de tener una deficiencia en la producción de insulina- tenían niveles excesivos de esta, lo que llevó a plantear la hipótesis de que en este grupo de pacientes lo que existe es una resistencia periférica a la acción de la hormona, al menos en sus primeras etapas.

La primera aplicación de insulina en Colombia la hizo Jorge E. Cavelier en 1923, recién llegado de Chicago (quien habría traído de esa ciudad algunas dosis de la hormona); viajó a Cartagena en un avión fletado para aplicarle la insulina a Fernando Vélez Danies, quien fuera suegro de su hermano Roberto. Dice Ucròs Cuèllar que “probablemente murió después pues no consta que se hubiera seguido aplicando insulina... esta observación no fue publicada”. En la biblioteca de la Academia de Medicina encontré un libro que compró en Chicago, año de 1923, Jorge E. Cavelier. Su título es “A Clinical Treatise on Diabetes Mellitus” de Marcel Labbè (París), con traducción y ampliación de Charles Cumston (Londres), enviado para publicación en febrero y editado en ese mismo año de 1922, al año siguiente de descubierta la insulina pero en el mismo mes de aparición del primer artículo de importancia sobre el tema, cuya referencia es: Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Febrero 1922.7 (5): 256-271. Estos famosos profesores europeos no mencionan aún la insulina ni tampoco los trabajos de Toronto. Pero ¿tendrían estos expertos que darle crédito a un trabajo cuyos autores eran un ortopedista y un estudiante de medicina?

Obviamente no se la dieron, de lo contrario habrían ordenado parar la edición, y al menos mencionar los nuevos experimentos. La obra que menciono lleva la firma autógrafa de Cavelier y probablemente la utilizó para actualizarse en el tema que debió haber sido de su interés en ese momento. Labbè y Cumston hacen mucho énfasis en la manipulación de las medidas dietéticas y en los alcalinos para el manejo de la cetoacidosis; la opoterapia la recomiendan en la diabetes con desnutrición (tipo 1) así: cuando el enfermo es cirrótico, dar hígado, si hay lesiones del páncreas y trastornos digestivos por insuficiencia pancreática externa, suministrar opoterapia pancreática. Hay coherencia en estas recomendaciones, aunque por supuesto el margen de utilidad en estos casos sería muy reducido. En el capítulo sobre patología de páncreas, Labbè anota que en sus estudios histológicos es frecuente que haya pocos islotes, o incluso ninguno, y también comúnmente observa esclerosis y degeneración hialina en ellos; pero advierte que debido a que el páncreas es uno de los órganos que más rápidamente sufre cambios post-mortem, hay que ser muy cautelosos en la interpretación de los hallazgos patológicos en cuanto a su relación con las alteraciones fisiológicas. No pienso que el libro hubiera sido muy motivante para Cavelier, en su entusiasmo inicial con la insulina.

Curiosamente de ese mismo 1922 es una tesis de grado de Francisco Obregón Jarava, médico de la Universidad Nacional, quien años después fue Rector de la Universidad de Cartagena y gran impulsador de su facultad de medicina; publicó entonces “Estudio fisiopatológico de la diabetes azucarada y su tratamiento”, tesis que fue dirigida por José Vicente Huertas. Este presentó dicha tesis al rector de la facultad de ciencias naturales y medicina el 3 de noviembre de 1922. El mencionado autor cartagenero describe diez pacientes a los que trató con cocimientos de polvo de corteza de Copalchi, cuyo nombre científico es *Crotón niveus*, y que en La Heroica gozaba de fama como antidiabético. De allí se había aislado un alcaloide análogo a la quinina, pero Manch sólo encontró un glucósido amargo incristalizado, que llamó copalchina. Sus efectos son principalmente sobre los aparatos urinario y digestivo. Sobre el primero reduce la glicosuria y la poliuria y “en esto consiste su virtud curativa”. Sobre el segundo, “aumenta la secreción de saliva y disminuye la sed, mejora el apetito...”. Los parámetros de mejoría –además de los clínicos- fueron la medición de la poliuria (que se redujo en todos, menos en uno al que se le aplicó “pituitrina” con resultados favorables), la glucosuria y la cetonuria, con mejoría en la totalidad de la serie. Concluye Obregón: “El tratamiento dietético sigue siendo el más efectivo en la diabetes...”. En cuanto a medicamentos “la opoterapia se funda en una base más sólida y estudiada... el copalchi es digno de atento estudio, porque de su acción antiglicosúrica se deduce que es un buen medicamento, y que probablemente obra excitando la secreción pancreática para la utilización de los hidratos de carbono por el organismo, o favoreciendo directamente el metabolismo de dichos hidratos”. Finaliza diciendo (algunos meses después del descubrimiento de la insulina) que “la terapéutica de la diabetes nada nuevo ha logrado hasta el día”. En mi opinión, Obregón está –contrario a lo que concluye- en el camino correcto. El copalchi es probablemente un secretagogo de los islotes de Langerhans, como él lo afirma; la opoterapia tiene una idea más científica. En el texto dice que “Allen sugiere la teoría de la deficiencia del amboceptor pancreático” que vendría a ser la misma insulina. En su capítulo de farmacoterapia dice además lo siguiente: “De los experimentos hechos con el extracto de páncreas por Banting, Best, Collip, Campbell y Fletcher de Toronto se deduce, según informe rendido por dichos observadores, que la administración de tal



medicamento produce los siguientes efectos: reducción marcada del azúcar de la sangre hasta sus valores normales; abolición de la glicosuria; desaparición en la orina de los cuerpos de acetona; utilización de carbohidratos, comprobada por el cociente respiratorio; y un mejoramiento definido en la condición general del paciente, manifestado por una sensación subjetiva de bienestar confesada por los pacientes mismos durante el curso del tratamiento”. Obregón cita a Labbè en sus referencias, aunque no menciona el año de la edición consultada. En cambio (creo que en forma algo revolucionaria para aquellos tiempos), cita unas revistas internacionales: 1) Los números del *Journal of the American Medical Association* (Chicago)

correspondientes a 1921 y 1922 (asumimos que de los primeros meses). 2) *La Presse Medicale*, 1922. No.25. De alguna de estas dos revistas debió obtener el afortunado párrafo que arriba transcribimos, muy probablemente del JAMA, que tradicionalmente incluye resúmenes de los artículos de las revistas más importantes. El artículo resumido que encontró fue obviamente el que sigue: *Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus, preliminary report. Canadian Medical Association Journal. Marzo 1922. 2:141-146*. Sobre este informe, Bliss narra una “Petit histoire”: En marzo de 1922, Banting empezó a ausentarse del laboratorio y a beber todas las noches, primero porque su relación con Edith Roach –su novia- estaba deteriorándose; segundo porque le asistía el sentimiento de que después de haber iniciado los experimentos contra todos los pronósticos, otros estaban quedándose con el trabajo, precisamente cuando se habían logrado los buenos resultados. En el artículo enviado a la revista canadiense, uno de los autores (J.B.Collip) deja translucir el “área gris” con los otros investigadores: “Como los resultados obtenidos por Banting y Best nos hacen esperar que más potentes extractos puedan prepararse para administración a los diabéticos, uno de nosotros (JBC), se ha encargado de aislar el principio activo de la glándula”. Continúa diciendo que gracias a sus esfuerzos, ha logrado un preparado estéril y de alta potencia que fue administrado por vía subcutánea a pacientes diabéticos, gracias a lo cual se puede publicar ese informe preliminar. Los primeros pacientes (particularmente Leonard Thompson), fueron tratados en la consulta de Campbell y Fletcher en el Hospital General de Toronto. Aunque se escogió el “Canadian Journal” para rápida publicación, esta era una oscura revista con escasa circulación fuera del Canadá, aunque creo que a Chicago sí llegaba. Uno de los amigos de Banting consiguió que apareciese un artículo en el “Toronto Star”, al tiempo con la publicación académica. Aunque el periodista Roy Greenaway entrevistó a todos los actores de la investigación, presentó el artículo dando a entender que el hallazgo había sido básicamente gracias al trabajo de Banting y Best. Pero Collip había tratado de guardarse el secreto de su extracto, y obtener una patente por su lado. Se dijo alrededor del artículo del “Star” que a menudo los periodistas hablaban de grandes descubrimientos, que terminaban siendo basura. Tal vez por eso, el descubrimiento de la insulina fue conocido en sus inicios sólo por un círculo relativamente cerrado de médicos, pero no lo suficiente como para que un estudiante cartagenero en las correndillas de graduarse, no hubiese podido mencionar el grandioso hallazgo en términos bastante claros.

Como la insulina no está disponible en Colombia, dice Obregón que “de las diversas preparaciones que se pueden utilizar para el tratamiento pancreático, páncreas en estado natural, extracto pancreático, hormona pancreática de Zuelzer... la más cómoda y la más oportuna será la pancreatina...”. Volviendo a su capítulo sobre farmacoterapia, él habla del opio, de la valeriana, del bromuro de potasio, del bióxido de hidrógeno y de la glicerina; cuando se refiere a la opoterapia dice lo siguiente: “En consideración a que el injerto de páncreas ejerce una acción antiglicosúrica en la diabetes experimental y que análoga acción tienen las inyecciones de jugo pancreático en las glucosurias de origen adrenalinico, se ha ensayado el tratamiento pancreático en la diabetes azucarada. Este tratamiento, rechazado por unos (Robin) y aceptado por otros, es quizás uno de los más efectivos que podemos intentar en la afección que nos ocupa. Al menos esta es la opinión del joven profesor de la Escuela de Medicina de Bogotá, doctor José Vicente Huertas, quien por sus notables éxitos, sus conocimientos y su profundo sentido de terapeuta, ha llegado a adquirir la especialidad del tratamiento de la diabetes en Bogotá”.

Después de su grado en la Universidad Nacional en 1921, Cavelier viajó a Chicago donde se especializó en clínica quirúrgica y urología en el Rush Medical College y en el Postgraduate Hospital and Medical School. Para la época de aparición de esta tesis de grado, Cavelier estaba todavía en la ciudad del Lago Michigan, en donde seguramente se informó acerca de la insulina; Chicago queda en la región de los grandes lagos en la que también está ubicada Toronto, sólo que al extremo oriental. A su regreso a Bogotá es posible entonces que –en el pequeño entorno médico capitalino- Huertas y Cavelier hubiesen conversado sobre el tema; pero era el segundo el que disponía de la droga, y el convencimiento que debía tener sobre su efectividad lo llevó a medírsele a la primera aplicación de insulina que se realizó en nuestro país. Aunque esa no era todavía una época de especialidades, a Huertas lo recuerdo más como cirujano y a Cavelier como urólogo, pero es obvio que en aquel momento les interesaba a ambos el estudio de la diabetes.

Una anécdota sobre las inquietudes terapéuticas renovadoras del Profesor Cavelier la narro en el capítulo sobre antibióticos de “Historia de los Medicamentos”, libro de mi autoría: “Colombia entró más rápido de lo esperado en la era penicilínica. Al farmacéutico Pablo García Bernal le propuso alguien que venía de los Estados Unidos que ensayaran un polvo blanco que allí vendían –penicilina- útil en infecciones”. Este realizó el preparado, y “el estudio clínico fue realizado en diez pacientes blenorragicos por el Profesor Jorge Cavelier en La Samaritana, nosocomio conocido por el manejo de las enfermedades venéreas. Como los resultados fueron muy buenos –y era imposible importar la penicilina debido a la guerra- el Hospital continuó comprándole a García Bernal el preparado local”.

El fracaso de la organoterapia por vía bucal de preparados de insulina hizo que se investigaran diversas sustancias hipoglicemiantes para su administración oral. Un derivado de la guanidina –la sintalina- había sido estudiado antes de la insulina pero sus efectos tóxicos habían hecho que se abandonara su estudio. En 1922, los químicos irlandeses Werner y Bell sintetizaron la dimetilbiguanida. Después de 1940, Janbon y Loubatières observaron el efecto hipoglicemiante de algunas sulfonamidas, lo que llevó más tarde a la investigación de la carbutamida que también resultó tóxica. Finalmente se lanzó la tolbutamida, droga emparentada con las sulfas que marcó un hito en la

terapéutica de la diabetes, que requería múltiples dosis. Con el tiempo se fueron desarrollando otros secretagogos del tipo sulfonilurea, y para finales de los años sesenta existían también la acetoexamida, la tolazamida y la clorpropamida. Otra biguanida se introdujo para su uso clínico durante varios años –la fenformina- pero finalmente fue retirada por algunos efectos colaterales peligrosos.

El efecto diabetogénico de las hormonas contrarreguladoras de la insulina fue observado por Houssay, quien notó la mejoría del perro diabético pancreatectomizado al realizar hipofisectomías disminuyéndose de esta forma sus requerimientos de insulina; la hipofisectomía estuvo por algunos años de moda para tratar casos de retinopatía proliferativa, pues esta se mejoraba al extraer la pituitaria. Burger y Kramer encontraron una acción glicogenolítica directa sobre el hígado de un preparado impuro de insulina, efecto que en realidad se debió al glucagón.

Algún tiempo después del descubrimiento de Toronto, el uso diario de la insulina en la práctica clínica fue divulgado y racionalizado en Bogotá por los doctores Rubén García, Francisco Gnecco y Alfonso Uribe Uribe, entre otros.

Los primeros endocrinólogos de la capital colombiana fueron Tomás Quintero Gómez – santandereano con postgrado en París- y Francisco Gnecco Mozo –samario que trabajó con Gregorio Marañón en el Hospital provincial de Madrid. La glándula tiroidea fue más el campo de “expertise” de Quintero, y llegaron a apodarlo “el doctor tiroides”. Gnecco publicó un trabajo sobre el metabolismo basal, otro sobre cómo trabaja el corazón en Bogotá (lo que hizo que muchos lo recuerden más bien como cardiólogo) y el tercero, que nos incumbe y que es narrado por su nieto Diego Chávez Gnecco en su publicación “Un latido de la endocrinología colombiana”. Dice Chávez que “en 1936, el doctor Gnecco Mozo publicó un libro sobre Diabetes en la Práctica, obra que presentó para su ingreso en la Academia Nacional de Medicina... este texto se constituyó en el primer trabajo dirigido a los estudiantes de medicina escrito en Colombia, que revisó y explicó aspectos esenciales en relación con la diabetes, y en el que está incluido en un apéndice un caso de gangrena por arteritis diabética atendido por Gnecco”.

Los esposos Cori estudiaron la absorción y metabolismo de los azúcares, Sanger dilucidó la estructura proteica de la hormona y Steiner descubrió el precursor proinsulina. El premio Nóbel fue otorgado a varios de estos investigadores, entre los que se encuentran Banting, Houssay, Cori, Sanger y Yalow.

Los conocimientos adquiridos gracias a la labor de estos investigadores, sirvieron de bagaje para afrontar las nuevas epidemias metabólicas del siglo XX, la obesidad, la diabetes, el síndrome X, las hiperlipidemias. La urbanización por ejemplo ha hecho que la movilización sea más vehicular, que la falta de tiempo favorezca el sedentarismo, la comida a deshoras, la comida rápida o la que esté a la mano, el estrés y los vicios del tabaquismo y el alcohol. Estos cambios en los hábitos han hecho de la enfermedad cardiovascular un grave reto para la sociedad, que tiene que afrontar –muchas veces de manera temprana- las muertes y complicaciones relacionadas con estas enfermedades arteriales.

Por los años cincuenta empezó a ser frecuente que los diabetólogos fueran llamados a atender casos de cetoacidosis diabética. Es cierto de que se disponía de insulina, y de medios de suministrar líquidos y electrolitos. Sin embargo no existían aun las modernas unidades de cuidado intensivo, y el médico quedaba amarrado entre 24 y 48 horas al pie del paciente, con la desagradable sorpresa de que a veces, cuando este ya estaba hidratado y su glicemia controlada, fallecía por complicaciones cardíacas relacionadas con la hipocalcemia. Por otro lado era la época de las macrodosis de insulina, que favorecían la hipoglicemia y la hipocalcemia, mientras que la corrección de la acidosis se tornaba a menudo difícil. Debido a que se aconsejaba suministrar insulina en cantidades iniciales de una 150 unidades o más, mitad intravenosas y mitad subcutáneas, a veces podía suceder que el paciente presentara una marcada hiperglicemia, por ejemplo de 800 mg/dl, pero que su estado ácido-básico no estuviera muy alterado, por lo que al dar las macrodosis se podían producir severas hipoglicemias que arriesgaban la vida del enfermo. Afortunadamente, en la actualidad –aunque todavía un porcentaje de diabéticos desconoce que tiene la enfermedad- la mayoría reciben atención medica, lo que hace que el riesgo de un coma diabético se aleje, y –al menos en las grandes ciudades- es factible atender estas urgencias en unidades de cuidado intensivo, donde la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico asociado a microdosis de insulina y atención a otras complicaciones que hayan desencadenado el proceso, le garantizan un mejor pronóstico al diabético que presenta esta grave complicación.

El endocrinólogo italiano Bruno Bruni (nacido en 1923), ha manejado diabéticos por más de 40 años, y fundó una Asociación de Diabéticos en Turín. Es autor de varios libros y video-cassettes sobre historia de la diabetes, y tiene un museo sobre la enfermedad (anexo a su Asociación) que lleva el nombre de quien fuera su mujer, la fisioterapeuta danesa Karen Bruni Böcher (muerta trágicamente), y que con el Deutches Diabetes Museum son los únicos museos de Europa que se especializan en diabetes. En su portal se pueden observar los servicios que presta y elementos históricos que posee, al mismo tiempo que se puede consultar en línea una historia completa de la diabetes escrita en italiano, con numerosas ilustraciones y citas, que contiene toda la información repartida en 23 interesantes capítulos. Considero este portal altamente recomendable para aquellos interesados en esta enfermedad y en su devenir histórico.

## **LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DIABETES**

La diabetes mellitus es una frecuente enfermedad metabólica cuya prevalencia comenzó a aumentar por la mayor urbanización de la humanidad, por el cambio de hábitos alimenticios consistentes en comidas rápidas, en la ingesta de azúcares refinados y por el sedentarismo. La asociación de estos estilos antihigiénicos de vida con obesidad, hipertensión, enfermedad coronaria y la misma diabetes hizo que tanto el estado como organizaciones no gubernamentales se interesaran en dar a conocer esta patología y prestar ayuda a aquellos que la padecen.

Por esto en 1950 se creó la Federación Internacional de Diabetes (FID), y el 8 de junio de 1954, la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD), bajo la dirección científica del doctor Mario Sánchez Medina, de quien dice Efraim Otero: La situación de los diabéticos... se le muestra tan crítica y abandonada, que sacude los diapasones más íntimos de su sensibilidad social; tiene el decidido apoyo de sus padres, al abogado Antonio José Sánchez Naranjo (asesor jurídico de la ACD toda la vida) e Isabelita Medina de Sánchez, quien fundó el servicio de damas voluntarias. Su primera sede es un pequeño cuarto en el primer piso del –entonces todavía en construcción- Hospital Universitario San Ignacio. Por otro lado la FID engloba 164 asociaciones nacionales de 130 países, las que tienen por misión trabajar en el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes y la de liderar la lucha mundial contra la diabetes, que con el paso de los años está alcanzando proporciones epidémicas, y que recibe el apoyo de sus miembros que son personas, asociaciones o empresas.

La idea era la de involucrar a la comunidad, a los pacientes, al mismo Estado y al personal de salud en un solo esfuerzo por lograr el control y prevención de la enfermedad y de sus complicaciones, promoviendo la educación del diabético y de los médicos, insistiendo en los conocimientos dietéticos y de ejercicio físico, prescribiendo el tratamiento adecuado e indicándole al paciente cómo hacer uso de los medios diagnósticos y del autocontrol. La Asociación es pues de Diabéticos, y su unión es la razón de ser de ella; la comunidad participa sobre todo a través de la Junta Directiva, que siempre ha estado constituida por importantes dirigentes y empresarios, diabéticos ellos mismos o con seres queridos que han sufrido la enfermedad.

Mario Sánchez Medina nació en Bogotá el 17 de octubre de 1919. Estudió medicina en la correspondiente facultad de la Universidad Nacional, donde se graduó en 1945 con un trabajo de tesis titulado “El síndrome de reacción leprosa”. Se especializó en nutrición y diabetología con P. Escudero en el Instituto Nacional de Nutrición de Buenos Aires, en íntimo contacto con el Hospital de Clínicas y la Facultad de Medicina; allí comienza su larga amistad con Rafael Camerini-Dávalos, Jefe de Diabetes de Cornell (New York Hospital), gran amigo de Colombia; comenzó en la capital argentina los estudios en alergia e inmunología, que luego finalizara en el Instituto Robert Cooke de Nueva York.

Este doble interés científico lo ha mantenido Sánchez Medina toda su vida. Podríamos incluso decir que es tanto o mejor conocido internacionalmente por su labor investigativa como inmunólogo, y que la mayoría de sus publicaciones científicas indexadas se refieren al campo de las alergias y de la relación de estas con los ácaros. Su hoja de vida crece pues en estas dos áreas de la medicina. De 1956 a 1961 fue profesor de Nutrición y Dietética de la Universidad Javeriana, donde su hermana Margarita de Tripp fue decana fundadora de esta escuela. Entre 1954 y 1978 fue docente de medicina interna en la Universidad Nacional, y en la escuela de enfermería de la Cruz Roja entre 1956 y 1958. Fue jefe de alergia e inmunología en el ISS (1952-1972), en la Caja de Previsión Social de la Universidad Nacional en los mismos años, y en el Hospital Militar (1966-1979). Fue Presidente de la Sociedad Colombiana de Endocrinología (1964-65). Posteriormente trabajó durante 17 años como Director de Investigaciones de los laboratorios Merck,

Sharp & Dhome. 140 artículos científicos y varios libros constituyen su legado a la medicina y a la biología molecular.

Jaime Cortázar García (En la foto, con Alfredo Jácome Roca y Hernán Mendoza Hoyos) por otro lado, una vez obtenido su título de médico, viajó a la escuela de graduados en Boston, donde obtuvo su especialización en Harvard, habiendo trabajado dos años al lado de Stanbury, sucesor en el Mass General de J.H.Means. Se vinculó al Instituto Nacional de Cancerología donde fundó en 1951 la sección de isótopos radiactivos y endocrinología. Pronto se le asoció Efraim Otero, quien narra en su reciente libro autobiográfico “La Medicina Nuclear” todas las vicisitudes de aquella época, la “goma” de los isótopos radiactivos, los vaivenes políticos y el ingreso de Cortázar a la administración del Instituto como Director, en reemplazo de Jácome Valderrama. El fuerte allí fue siempre el tiroides, pero Cortázar, Jaime Ahumada y Carlos E. Cortés Boshell mantuvieron por años una relación con la ACD. Ha sido Cortázar el historiador de los primeros años de la Asociación, y muchos de sus trabajos fueron publicados en compañía de Sánchez Medina.



Por mi compañero de estudios Álvaro Mesa conocí a este grupo por primera vez hacia 1960, pues siendo todavía estudiantes asistimos a una reunión de la Sociedad de Endocrinología precisamente en el consultorio de Cortázar y Otero en la calle 52 (arriba de Marly) donde Sánchez Medina hizo una presentación de sus estudios sobre microangiopatía diabética en la retina. De allí surgió una primera amistad, y nuestra vinculación transitoria al Instituto para realizar la tesis de grado sobre anticuerpos a la tiroglobulina en tiroidopatías, que marcó nuestro interés inicial en la endocrinología.

Cortázar escribió: La inquietud médica ante la situación de los diabéticos económicamente débiles, constituyó la razón para fundar la ACD. Eran necesarias tres condiciones, que estos diabéticos (de escasos recursos) quisieran asociarse, que se pudiera contar con un grupo médico cuyo deseo de servicio fuera óptimo y que se dispusiere de personal no médico (de apoyo) con igual deseo de servir.

En otra oportunidad, Hernán Mendoza Hoyos dijo que la Asociación es una organización desarrollada al margen de la acción estatal y constituye una típica manifestación de acción comunal en lucha contra la diabetes. Frente a noxas como esta, agrupable bajo denominaciones tan diversas como hereditaria, metabólica y nutricional, la medicina debe manifestarse plenamente como actividad social, para poder actuar sobre los diversos aspectos del comportamiento del enfermo y con miras a desplazar la enfermedad en virtud de la modificación del medio. Mendoza Hoyos fue uno de los pioneros en el estudio de las hormonas, y dictó el mejor curso –por lo didáctico– que yo recuerde en mi segundo año de medicina, sobre “Fisiología Endocrina”. Por años enseñaría yo después a través del mismo curso en la Javeriana, y escribiría dos ediciones de mi texto sobre el tema, publicado por la Editorial El Ateneo de la Argentina.

En los Estatutos de la ACD se consignó el interés de contribuir al mejor conocimiento de la diabetes en el país, prestar a los diabéticos que lo necesiten una eficaz ayuda para el logro del tratamiento adecuado, suministrar consultorios atendidos por especialistas al alcance de gente de escasos recursos, conseguir un precio razonable para la adquisición de la insulina y de los fármacos hipoglicemiantes, colaborar en campañas con las autoridades de salud pública, ser vínculo de unión y mejor conocimiento recíproco entre todos los diabéticos colombianos, y crear un cuerpo de científicos dedicados a la investigación dentro de la misma ACD. Desde un comienzo se pensó en incluir una estructura administrativa, otra de atención médica propiamente dicha y la de servicios sociales y damas voluntarias.

Estos objetivos se han cumplido prácticamente en todos los puntos. Obviamente que el cambio de sistema impidió que la ACD, que ya había logrado adquirir cuatro edificios, en dos de los cuales funcionaban camas hospitalarias y servicio de urgencias, lograra mantener esta atención integral que incluía no sólo la atención ambulatoria sino la de hospitalización. Esta parte dejó de funcionar después de varios años pues resultó financieramente inviable.

Las cifras de prevalencia en aquellas épocas fueron así; en 1956 murieron 425 habitantes del país por esta enfermedad, según lo indicaban los certificados de defunción. Esto era un 3.3%, porcentaje que subió en 1965 a 3.7%, seguramente por una mejor calidad de estos informes. Ese mismo año se encontró que la prevalencia de diabetes en la ciudad de Fusagasuga, a la sazón con 10.000 habitantes, fue de 2.4%, mientras que en Oxford fue de 1.7%. Para entonces Sánchez Medina intentó hacer una estadística sobre la atención de la enfermedad en los consultorios particulares, y de los 500 formularios que envió, logro 76 respuestas, sobre diabéticos tipo 2. Eran unos 200 pacientes, 18% sin complicaciones específicas. De las complicaciones, 72% eran oculares, 44% cardiovasculares, renales 32%, neurológicas 21% y otras, 7%. Las dietas estuvieron entre 1000 y 2200 calorías diarias, ordenadas todas de manera cualitativa. La dieta fue la única medida terapéutica en el 23% de los casos, en 38% se añadieron hipoglicemiantes orales del tipo tolbutamida o clorpropamida, y en 39% se instituyó insulino terapia.

En 1960 se atendieron 412 pacientes diabéticos en el Hospital San Juan de Dios, 83 en el San José, 330 en el ISS y 373 en el Cancerológico, todas instituciones de Bogotá. En cuanto a la ACD, esta atendió en los primeros diez años de funcionamiento, 2495 diabéticos que se habían afiliado en Bogotá. Sánchez Medina estudió en estos pacientes (además de 505 de consultorios particulares) la incidencia de diabetes en niños y encontró una incidencia de 1.4% o 43 niños (entre 3000 diabéticos). Los pesos y tallas al nacer fueron similares a los de los bebés normales, la mayoría eran de sexo femenino (31 niñas), la edad de aparición de la enfermedad fue en grupos de números similares (7 eran menores de un año, 8 entre 1 y 3 años, 8 entre 3 y 6 años, 12 entre 5 y 10 años y 8 entre 10 y 15 años). El diagnóstico correcto se logró, en la mayoría de los casos, antes de los dos meses de la aparición de los síntomas; estos fueron los clásicos de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, vómito, fatiga, acidosis y coma (complicación por la que murieron 3 niños), dolor abdominal, polifagia, irritabilidad, nicturia y enuresis.

La ACD se empeñó desde un comienzo en dar educación al paciente diabético, programa que estuvo bajo la dirección de doña Mercedes Triana de Torrado. La educación del diabético no sólo ha consistido en dar información (lo cual es importante) sino en capacitar, transformar e incentivar al diabético para que logre volver motivación la información suministrada, de esta manera buscando su mejor control y prevención de las complicaciones.

La educación del diabético es fundamental, ya que el médico –con su tiempo limitado- se entrega a su tarea de diagnosticar, prescribir, aconsejar, pero el paciente tiene que aplicar, y esto sólo se logra con una intensa motivación. Si las frustraciones, el estrés, el desempleo y los vicios llevan al enfermo a fumar y beber más, ser agresivo y comer más, este va derecho a una vida más corta y de peor calidad. Por supuesto que previendo esto, la ACD siempre ha tenido especialistas que atiendan estas complicaciones, como oftalmólogos, cardiólogos, podólogos, vasculares periféricos y ortopedistas, nefrólogos, psicólogos. Se presta especial atención al cuidado de los pies y al tratamiento de los otros factores de riesgo coronario, como la hipertensión, la hiperlipidemia, el sedentarismo, el tabaquismo y la obesidad. El estudio rutinario del ojo y la detección precoz de micro albuminuria.

Como los grandes estudios del tipo del UKPDS (Programa de Vigilancia de la Diabetes en el Reino Unido) y el DCCT (Estudio del Control de las Complicaciones de la Diabetes) han demostrado que si la persona logra mantener unas metas adecuadas por muchos años (control de la glicemia, hemoglobinas glicosiladas normales), se puede lograr una reducción hasta de un 75% en las graves complicaciones renales y retinianas.

Así pues que es necesario que el diabético adquiriera sólidos conceptos sobre los mecanismos que producen la hiperglicemia, por qué se llega a las complicaciones y cómo lograr prevención y control en diabetes. No basta con decir: ¡algún día –como todos- moriremos! Hay que pensar en la invalidez y los dolores que causa la neuropatía, el costo y el problema de la diálisis y posible trasplante, la ceguera, la amputación, la impotencia, el infarto, la trombosis cerebral, las infecciones. Esto asociado con muchas de las enfermedades crónicas y degenerativas cuya incidencia aumenta con la edad. Se debe procurar que el paciente cambie una posible actitud negativa ante la enfermedad, se adhiera al tratamiento y se busque una mejor relación costo-efectividad. La diabetes es una enfermedad muy costosa, por lo crónica, por la polifarmacia, por la necesidad de usar métodos tecnológicos de alto precio, por la incapacidad para trabajar. La educación también incluye el buen cuidado de los pies, la forma de seguir una dieta, de hacer el ejercicio, de aplicarse la insulina, de la aceptación de la enfermedad (particularmente en los niños), de los veraneos en los campos para quienes tienen la diabetes juvenil.

La ACD se preocupó desde un comienzo en la educación del profesional de la salud. así en sus primeros diez años organizó los siguientes cursos: Jornadas Diabetológicas del Atlántico, Barranquilla, Mayo de 1961; Primer Seminario Grancolombiano de Diabetes, Bogotá, Mayo de 1962; Curso de Educación Continuada, Bucaramanga, Mayo de 1965.

Posteriormente, y merced a su vinculación estrecha, con la Asociación (Sociedad) Colombiana de Endocrinología primero, y con la Asociación Colombiana de Medicina Interna después, participó en todos sus congresos científicos donde se presentaron sus aportes investigativos y sus profesionales participaron como conferencista y docentes. En la reunión anual de los endocrinólogos en Santa Marta, Sánchez Medina fue elegido su presidente, espaldarazo que llevó a una muy fructífera relación práctica y científica entre la Sociedad y la ACD. Fue especialmente importante la participación en la reunión de Popayán en 1966 y en el Primer Congreso Bolivariano de Endocrinología en Guayaquil, año de 1967. La aparición paulatina de otros centros de atención al diabético y servicios especializados universitarios de endocrinología, fue haciendo más universal esta actividad, pero de todas maneras para bien del diabético y del profesional de la salud. La ACD (y la Federación Diabetológica Colombiana) son los miembros afiliados por nuestro país a la IDF (International Diabetes Federation); médicos e instituciones que trabajan en esta patología mantienen estrecha actividad especialmente con la ADA (American Diabetes Association) y la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes), pero también con la Asociación de Diabéticos del Uruguay y la Sociedad Española de Diabetes. La ACD ha tenido boletines y revistas, también un portal ([www.encolombia.com](http://www.encolombia.com)) y una revista online llamada “Diabetes al día”, de la cual han aparecido dos números.

El cuerpo de damas voluntarias ha sido desde siempre factor fundamental en el desarrollo del lema “Ciencia y Servicio”. Fundado en 1954 por distinguidas damas como Isabelita Medina de Sánchez, madre del director científico (y el programa nutricional por la esposa del doctor Hernando Groot), se encarga de la recepción durante los días de consulta (lunes a sábado), auxiliares en la atención médica de diabetes, podología, oftalmología y cardiología, Taller Educativo (donde enseñan los métodos generales de higiene del paciente diabético, práctica de curaciones, educación en la aplicación de la insulina y en la dieta alimentaria), colaboran en la organización de programas de recreación de los niños y en la conformación de su Coro Musical; se encargan también de hacer la recolección para la donación semanal de mercados para la alimentación de diabéticos de bajos recursos y de conseguir los dineros para proveer la insulina y otros fármacos a los niños diabéticos de estratos bajos, a través del Plan Padrinos. Como en el caso de los miembros de la Junta, algunas de las voluntarias tienen seres queridos con diabetes o sufren ellas mismas la enfermedad; tal es el caso de Ángela Jaramillo de Jaramillo, una de las voluntarias más activas. Sin embargo sería imposible nombrar a tantas y tan distinguidas damas que allí colaboran, con una mística, eficiencia y amor hacia los pacientes y la institución.



Una sección muy tradicional de la ACD ha sido su laboratorio clínico. Allí se practican las pruebas rutinarias, y en particular las hemoglobinas glicosiladas y las determinaciones de micro albuminuria. Pruebas especiales se remiten a laboratorios de referencia, pero se presta el servicio de la toma de muestras y entrega de resultados.

Particularmente ocupados se encuentran los servicios de oftalmología, donde se practican además estudios de retino-angiofluorescenografía, fotografías retinianas, etc. La atención

del pie diabético comprende educación, corte y cuidado de las uñas, infecciones, problemas vasculares e infecciosos, debridaciones, curaciones y remisiones a cirugías especiales cuando la gravedad del asunto así lo amerite.

Desde un comienzo la ACD se preocupó por tener seccionales. Entre ellas estuvieron las de Barranquilla, Bucaramanga, Cali, Neiva y Santa Marta. Estas seccionales se han venido convirtiendo en grupos locales independientes, como el de “Amanecer” en Cali, bajo la dirección de la endocrinóloga Matilde Misrachi de Bernal. La seccional de Barranquilla perdió impulso a raíz de la muerte violenta de su orientador, el internista Carlos Valderrama Rico, quien falleció ante la agresión de un colega anestesiólogo, en la institución médica donde ambos laboraban. En Bucaramanga, el líder por muchos años fue el doctor Gustavo Manrique.

Entre 1958 y 1965, diversos médicos graduandos elaboraron sus trabajos de tesis en la ACD. Hubo investigaciones en la relación entre diabetes y cáncer (R. Garrido), estudios sobre las manifestaciones orales (P. Gamboa, Rodríguez) e histopatológicas de la encía (J. Medina, M. Ospitia), laboratorio en nutrición y diabetes (R. Saravia), diabetes infantil (J. Callamand), aplicación de sulfonilureas por vía endovenosa (R. Almànzar y también, C.H. Nieto y J. González), cuerpos cetónicos en orina (L. Ríos) y la prueba de la tolerancia a la glucosa en cretinos (A. Contreras, E. Díaz) entre otros. Las correspondientes referencias de estas tesis y las de los estudios clínicos con medicamentos, elaborados en la ACD, se encuentran al final de este libro. Hemos de destacar aquí sin embargo, algunas de las investigaciones que en opinión del autor han sido de mayor relevancia. Otras tesis de grado preparadas para esa misma época, aunque en otras instituciones fueron la del estudio comparativo para azúcares en la orina (M. Kauffmann), Glucosurias post-gastrectomía (J. Ospina) y observaciones clínicas sobre el coma diabético (P. J. Sarmiento Acosta).

En la Tercera Reunión Anual de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, realizada en Popayán en 1966, la ACD presentó resultados multidisciplinarios obtenidos en el análisis de 2484 historias clínicas, y particularmente de un grupo de 100 pacientes que fueron muy bien controlados. Bahamòn Amat por ejemplo informó sobre la evolución de las lesiones oculares, y encontró que aunque estas generalmente son fatalmente progresivas, esto depende de la duración y control de la enfermedad, más que de la edad a la que esta se inició; encontró que los cambios anòxicos comenzaban por un aumento en la permeabilidad capilar, formación de múltiples micro aneurismas y cambios degenerativos locales, pero que nunca son exudativos. Lo interesante es que se encontró que en los niños, embarazadas y adultos se obtenía mejoría con el buen control, aunque con algunas diferencias. Por ejemplo, en aquellos que por herencia, sobrepeso u otros factores de riesgo ya se observaban algunos cambios oculares, algunas medidas higiénicas como la dieta y el ejercicio lograban la total regresión. En los niños y jóvenes, la compensación producía reabsorción y desaparición de los cambios tempranos, y en las embarazadas, regresión de edema en polo posterior y de micro aneurismas entre otras cosas. El problema en los adultos era que no sólo la diabetes sino la hipertensión, la hiperlipidemia y otros factores que incidían en la arteriosclerosis hacían más lenta en incompleta esta regresión. La evolución de la retinopatía hacia la aparición de secuelas llevaba a daño visual bilateral, retinitis proliferativa, invasión del vítreo y desprendimiento de retina.

Guillermo Ramírez analizó el manejo que se le dio a los coronarios diabéticos, que mejoraron de sus síntomas y en general su pronóstico con el tratamiento adecuado. Callamand atendió 27 niños diabéticos cuyas complicaciones y desarrollo pondo-estatural siguieron un curso normal merced al buen control de la enfermedad. Soler presentó datos sobre la prediabetes, López Escobar el manejo que se dio a la planificación familiar, Ahumada a la coexistencia de hipertiroidismo y diabetes, dos enfermedades comunes que se observaron en cuatro pacientes de la ACD, un 0.17%. Osorio Matamoros presentó su experiencia con el diagnóstico precoz del cáncer ginecológico, Gustavo Manrique anotó los síntomas y signos de 125 diabéticos controlados en Bucaramanga y Valderrama Rico presentó información del estudio que hicieron de la prueba de prednisona y la aparición de glicosuria en seis de quince pacientes con predisposición a la diabetes. Por último Cortázar, Gaitàn y Sánchez-Medina presentaron datos sobre la asociación de hiperglicemia y cáncer, tema que siempre fue del interés de los endocrinólogos que han laborado en el Instituto Nacional de Cancerología. Este primer informe muestra 78 casos del Instituto y 14 de la Asociación; el tipo de cáncer observado en su casuística está directamente relacionado con la incidencia del cáncer mismo, es decir, que se ve diabetes en cáncer de cuello uterino, mama y piel de manera más frecuente que con otros tumores como páncreas, pulmón, hematológico, tiroides, aparato digestivo y urinario. Se informan cuatro casos de la asociación adenocarcinoma endometrial-diabetes, donde la relación de las dos enfermedades es más clara.

En la Reunión de los Endocrinólogos en 1967, Sánchez Medina y Cortázar informan un caso de alergia a la insulina bovina en una diabética de 40 años, y describen la técnica “in Vitro” utilizada para transformar linfocitos en linfoblastos, como método diagnóstico de alergia a drogas y en este caso particular, a la insulina. Por esta misma época, estos dos autores realizan un par de estudios clínicos con drogas, que publicaron en la Revista de Endocrinología. El primero se relaciona con una sulfonilurea de la casa Squibb, la Glihexamida, que es ensayada en 53 diabéticos y es suspendida en dos de ellos debido a efectos colaterales consistentes en un “rash” y en intolerancia digestiva. En los demás pacientes se obtiene control satisfactorio de la glicemia en 39 de ellos, es decir, hay buenos resultados en 3 de cada 4 pacientes. Posteriormente se ensayó de manera doble-ciega la fenfluramina, suministrada por la casa AH. Robins, habiendo recibido placebo 20 sujetos y fenfluramina, 28. Hubo una notoria reducción del apetito en el grupo medicado, asociado a pérdida significativa de peso. La droga fue bien tolerada, y sólo 3 de ese grupo de pacientes presentaron cambio desfavorable de la glicemia en ayunas, mientras que 8 de los 20 que recibieron el placebo presentaron elevación de esta glicemia. Sánchez y Cortázar acostumbraban trabajar hasta alta horas de la noche—cuando preparaban sus informes científicos—en la sede de la ACD; por aquellos tiempos, el club capitalino de fútbol Santa Fe cuya casa queda enfrente, mantenía un emblemático león cuyos rugidos fueron un frecuente inconveniente para los vecinos. Alguna noche Cortázar dijo –refiriéndose a Sánchez Medina- que si allí tienen un león, aquí tenemos un tigre.

La ACD se interesó para finales de los años sesenta en averiguar el estado de la glicemia en los parientes de pacientes diabéticos en el país. Una investigación de morbilidad del Ministerio de Salud había mostrado los resultados en 500 de 20.000 pobladores mayores de 20 años, quienes recibieron 50 g de glucosa y se les determinó glicemia una hora después. Al comparar las glicemias mayores de 190 mg/dl se encontró que el número en

Colombia fue notoriamente menor al porcentaje en la población norteamericana. Los investigadores Sánchez Medina y Cortázar estudiaron 10.293 parientes de diabéticos (59% mujeres), provenientes de 1039 familias residentes en Bogotá pero representativas de todas las regiones del país. Se midió glicemia por la técnica de Somogyi en ayunas, a la media hora y a la hora, después de haber administrado 100 g de glucosa, y se midió glicosuria en forma sistemática. La prevalencia de diabetes fue de 6.82%, algo más en mujeres, con una correlación positiva entre edad y diabetes, pero no entre cercanía de parentesco y diabetes.

Posteriormente, en 1973 Sánchez Medina y Orjuela publican sus resultados con la prueba de angiofluoresceína en lesión retiniana no proliferativa en 108 pacientes, la mayoría mujeres, que incluyó además otros estudios oculares como la retinoscopia, biomicroscopia, queratometría y retinografía a color. La fluoresceinografía mostró alteraciones del tipo de micro aneurismas, dilatación venosa y obliteración capilar. La ACD continuó estudiando a este grupo de pacientes (82 mujeres y 26 hombres, que incluían 10 controles), a los que se le realizó estudio oftalmológico completo y biopsia de pies, para analizar la microangiopatía diabética. Diez más tuvieron biopsias renales, vaginales y de nervio periférico para estudios ultra estructurales, y a 8 se les hicieron biopsias rectales. Los resultados fueron publicados para 1977 en la “Monografía sobre Diabetes” de la Sociedad Colombiana de Endocrinología e incluyó 31 microfotografías. Un engrosamiento variable en arteriolas de piel se observó en 55% de los pacientes mientras que un infiltrado mononuclear peri vascular estuvo presente en 42%. 30% de las biopsias vaginales mostraron engrosamiento vascular. Las biopsias renales mostraron alteraciones en grado variable, consistentes en engrosamiento arteriolar, infiltración linfocitaria intersticial, glomerulosclerosis nodular difusa y mixta, engrosamiento de membranas basales de cápsula de Bowmann y de túbulo, con infiltraciones glucogénicas y/o de lípidos en el epitelio tubular. La ultra estructura mostró aumento de la membrana basal capilar, zonas de rarefacción fibrilar, amputación de los podocitos de las células epiteliales y acumulación de gotas de grasa en las células del mesangio. En cuanto a las biopsias de nervio se encuentran cambios de neuropatía diabética mas no de vasa nervorum, los que sólo se encuentran en los estudios post-mortem, debido a que el componente metabólico es más importante en esta complicación que el vascular propiamente dicho. En este importante estudio participaron diabetólogos como Sánchez Medina, Soler, Torres, Iregui y Ramírez Zárate, patólogos como Ospina y Dorado, el cardiólogo Guillermo Ramírez y el ginecólogo Hernando Osorio. Sánchez, “el mono” Osorio (aunque le conocí de pelo blanco) y Doradito (como cariñosamente se le llama a este estupendo patólogo), fueron mis profesores de pre-grado en la Javeriana.

En la década de los ochenta hubo un nuevo rumbo en la consulta y en las actividades educativas de la Asociación. Hasta esa época, los pacientes venían siendo atendidos generalmente por voluntarios, médicos generales o especialistas no diabetólogos, quienes con esfuerzo y lealtad se encargaron de atender estos enfermos de estratos bajos, al tiempo que participaron en los proyectos investigativos de la institución. Para ese tiempo dichos colegas decidieron retirarse, dando paso a una nueva generación de endocrinólogos quienes –junto con Sánchez Medina- se han preocupado de que la ACD marque las pautas de manejo y educación del diabético en Colombia. A Pablo Aschner se le sumaron William Kattah e Iván Darío Escobar entre otros, al igual que Ettica de Rosebaum en la

parte de la educación del paciente, cuya labor –aunque transitoria- fue de suma importancia en esta nueva etapa. Posteriormente se vincularía la psicóloga Gloria Rey de Méndez, quien dedicó una vida de trabajo a lograr resultados en este campo educativo, que fue truncado por su temprana desaparición. Recuerdo que en mi última época de la Javeriana se firmó un convenio con la Asociación, lo que se vio favorecido por la doble vinculación de Pablo Aschner; así se fortaleció la vocación docente de la ACD, convirtiéndola en un centro de enseñanza universitaria. Los Fellows de endocrinología, residentes, estudiantes y algunos especialistas del Hospital San Ignacio prestan sus servicios asistenciales y participan en actividades docentes en esta institución para enfermos diabéticos.



Hablando de endocrinólogos, la antigua Sociedad (ahora Asociación) tuvo durante años como sede de sus reuniones la vieja casa de la ACD. Allí se presentaron trabajos, se recibieron nuevos miembros, se eligieron juntas, se cocinaron los números de la Revista, se organizaron reuniones anuales, pasaron importantes conferencistas extranjeros y se hicieron ocasionales reuniones sociales. Recuerdo un hermoso árbol de Diosme, plantado en uno de los patios y que parecía como un pino cubierto de nieve, por sus flores blancas; este arbolito debió ceder su lugar a la necesaria remodelación y ampliación de las instalaciones, que convirtió al pequeño patio en una sala de espera cubierta de una marquesina. Allí en la ACD hemos hecho consulta muchos endocrinos, yo la hice por unos meses en el año 68, cuando el volumen de pacientes que había que ver era impresionante. Finalmente la ACD dejó de ser sede la Sociedad, pues se puso de moda de que había que hacer las reuniones nocturnas en sitios más cercanos adonde vivían los médicos, es decir, más hacia el norte. Pero la ACD permanece en nuestra memoria como el recuerdo de una época importante en la medicina colombiana.

Una preocupación que la ACD ha tenido desde siempre es el manejo del pie diabético. El equipo interdisciplinario está dirigido por el diabetólogo Jorge Guerrero, de las mismas entrañas de la Asociación ya que allí hizo su entrenamiento formal, y fue el encargado de dirigir las urgencias en la época en que hubo sección hospitalaria; después de hacer entrenamiento adicional en Buenos Aires, él se ha interesado en este aspecto tan importante en los enfermos, y en este esfuerzo cuenta con la colaboración de podólogos, cirujanos vasculares y enfermeras con gran experiencia. Puede uno ver como se salvan muchos de estos pies que parecen perdidos que tienen una alteración neuropática de base.

La neuropatía aparece más pronto que tarde con el tiempo y el mal control, que daña los nervios por el acúmulo de azúcares que lo edematizan y destruyen, con el daño adicional de los microvasos que lo nutren. Después viene la pérdida de los reflejos, de la sensibilidad y de la vitalidad de la piel, con el subsiguiente trauma, infección, ulceración, dolor quemante, signos tróficos en piel y uñas, y si además hay isquemia arterial, la aparición de la temida gangrena. El pie hipòxico se infecta con anaerobios –difíciles de erradicar- con hongos, se produce la claudicación intermitente (agravada por el tabaquismo), el pie caído y finalmente la temida amputación, cirugía que se trata de evitar por todos los medios con la atención del podólogo, que educa sobre el cuidado de los pies, el corte de las uñas y el tipo de calzado que debe usarse.

Guerrero trabaja también en la educación del paciente a través de revista “Diabetes al Instante” (y del portal de Internet que lleva el mismo nombre); con la colaboración de Lázaro Jiménez y de un grupo de nutricionistas, la revista es agradable de leer y está muy bien diagramada, a todo color, con artículos variados y de gran utilidad para el enfermo.

La ACD adquirió posteriormente una sede en el barrio Polo Club, al norte de Bogotá, donde se prestan servicios de apoyo al diabético, tanto en la parte educativa como logística, pues allí se pueden adquirir medicamentos, elementos diagnósticos e informativos; por decisión propia, la ACD ha centralizado sin embargo todos los servicios asistenciales en la sede del barrio La Magdalena. Actualmente el número de afiliados es de 38.000, la mayoría diabéticos tipo 2, aunque en 2002 se han visto unos 70 niños con diabetes tipo 1.

## **SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA EN HOSPITALES UNIVERSITARIOS COLOMBIANOS**

Con el auge de las especialidades que se dio en la posguerra, se empezaron a formar endocrinólogos en el país y en el exterior. El servicio más antiguo fue el que fundó Antonio Ucròs Cuellar en el Hospital San José de Bogotá, y posteriormente vinieron los del Hospital San Juan de Dios-Universidad Nacional, Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Militar Central, Hospital San Ignacio de la Universidad Javeriana, Hospital Universitario del Valle, Universidad de Antioquia, Instituto de Seguros Sociales, Hospital de la Samaritana y otros que siguieron después.

La mayoría de estas secciones se interesaron en investigar en temas distintos a la diabetes, aunque todos atendían esta clase de pacientes y algunos incluso tuvieron consultas especiales. Se podría decir que los diversos endocrinólogos que trabajaban en el país alguna vez escribieron sobre la enfermedad –así fueran revisiones- o dieron conferencias sobre el tema. Los foros naturales fueron las reuniones anuales de la Sociedad de Endocrinología, los Congresos Bolivarianos (de los cuales el V y el IX se realizaron en Bogotá y en Barranquilla respectivamente), en los Panamericanos de Endocrinología y en los diferentes congresos de medicina interna.

Aunque el fuerte de la investigación en San José fue usualmente el tiroides –pues Ucròs Cuèllar fue pionero en estudios de bocio endémico- varios de sus asociados se interesaron en diabetes mellitus; Jaime Callamand (del Hospital Infantil y Universidad del Rosario) fue el primero en estudiar la diabetes infanto-juvenil o tipo I, William Kattah e Iván Darío Escobar han estado afiliados a la ACD, han publicado trabajos sobre la enfermedad y el primero dirige un servicio de diabetes en la Fundación Santa Fe de Bogotá; allí se realizaron trabajos como la “Neuropatía Autonómica en el Paciente Diabético” por Ana Mercedes Laverde, Adalberto Quintero y William Kattah, que ganaron premios como el de Synthesis en el congreso de medicina interna y el mejor “Póster” en un congreso de la Asociación de Endocrinología. Uno de sus egresados –Harold García- creó un centro de control de diabéticos en Cúcuta.

Gustavo Sánchez, Álvaro Duque y Antonio Ucròs realizaron un original estudio radiológico de la microangiopatía diabética en el pabellón de la oreja en 91 pacientes, de los cuales fueron excluidos por diversas causas 22, 26 sirvieron de controles, 8 tenían vasculopatías varias y finalmente 35 correspondían a pacientes diabéticos en diferentes estados evolutivos. Las observaciones arteriográficas (por inyección de medio de contraste carotideo) en estos últimos mostraron 4 casos con un patrón normal, 10 con disminución del calibre arteriolar, 8 con aneurismas o formaciones que los simulaban, 7 con oclusiones completas de los vasos y 6 con comunicaciones arteriovenosas francas.

El Instituto Nacional de Cancerología trabajó básicamente en tiroides, pero escribieron algunos artículos sobre hiperglicemia y cáncer; Cortázar, Gaitàn Yanguas y Sánchez Medina encontraron en 1967 que la coexistencia de diabetes y cáncer en el Instituto y en la Asociación sería de un 0.17%. En 1986, Mendivelson y Mesa publicaron una actualización sobre conceptos bioquímicos de hiperglicemia y cáncer; mencionan ellos que aunque la prevalencia de diabetes en pacientes cancerosos debiera ser de un 5% (similar a la de la población general), Glicksman encontró 37% de curvas diabéticas en enfermos con todo tipo de cáncer; Wisenfeld, 62% de curvas diabéticas en 31 cancerosos, Benjamín, 56% de curvas diabéticas en pacientes con cáncer de endometrio. Factores como la desnutrición, el ayuno, la inactividad, el estrés, o resistencias endógenas o exógenas a la insulina podrían intervenir en una mayor prevalencia de las dos enfermedades asociadas; de todas maneras, el tratamiento de la neoplasia en un diabético, requiere el cuidado especial de la diabetes y de sus complicaciones. En un análisis inédito de 3.800 historias de esta consulta a lo largo de 40 años, todos pacientes con neoplasias, 1674 o 44.8% de los casos, tenían diabetes asociada. 45% tenía carcinoma de cuello uterino, 28% de mama, 8% de endometrio, 5% tiroides, 4% (tanto en escamo como baso celular de piel), 3% melanoma y 3% ovario. En la literatura médica hay una asociación muy fuerte entre el carcinoma endometrial y diabetes, lo que se vio en los 51 casos de este tipo de cáncer en estado prequirúrgico observados en el Instituto durante la década de los ochenta, publicados por Pardo, Acosta y García. Describen ellos las características demográficas, clínicas, histológicas, estado de invasión y sobrevida, pero lo particularmente interesante es que el 56% de estas pacientes presentaron antecedentes personales de diabetes mellitus y obesidad, así como de hipertensión y uso de estrógenos. Helena Guerrero describió en 1968 las características de 34 casos de acromegalia vistos en el Instituto en un lapso de 17 años, encontrándose 18 pacientes con intolerancia a la glucosa y 11 con curva normal, de los 29 a quienes se les practicó. Esta hiperglicemia se

normalizó con el tratamiento de la acromegalia en 12 casos, persistió con alguna anomalía en 3 (a quienes se manejó con sólo dieta) y en los otros no se hizo un seguimiento, lo que sugiere que el componente hereditario de diabetes no era importante, y básicamente estaba actuando el efecto antagonista insulínico de la somatotropina.

El servicio más activo en investigación en diabetes ha sido sin lugar a dudas el del Hospital San Juan de Dios, dirigido por Bernardo Reyes Leal. Este destacado endocrinólogo trabajó con Jerome W. Conn, quien describió el hiperaldosteronismo primario y con Stephen Fajans, importante diabetólogo. En 1966 Reyes publicó una revisión sobre el tema de la diabetes, y allí esboza lo que sería su campo de investigación: las determinaciones de insulinemia, la intolerancia hidrocárbica y el escape hepático de la glucosa, y la relación de la hipopotasemia con la hiperglicemia.

En la reunión de Popayán en 1966 llevó tres trabajos, el primero de los cuales estuvo relacionado con la incidencia de los factores psicológicos y sociales en la compensación del diabético atendido en su hospital, el que realizó con el español Christian De Nogales. Practicaron ellos la curva de tolerancia a la glucosa de 3 horas en 15 pacientes considerados diabéticos normotensos y 15 hipertensos. Aunque en algunos de los pacientes la curva podría ser no diagnóstica o compatible con intolerancia a la glucosa, consideran que todos tienen algún grado de escape hepático de la glucosa; en los hipertensos existe un pico de hiperglicemia más tardía, que podría interpretarse como dependiente de un retardo en el aumento de la insulinemia. Otro estudio sobre 450 muestras de sangre compara los resultados obtenidos con la tira reactiva Dextrostix y la glicemia por el método de Somogyi-Nelson, encontrando resultados comparables.

En la siguiente reunión de endocrinólogos en Bogotá, al año siguiente, informa junto con Guardiola los criterios de normalidad de la curva de tolerancia a la glucosa en la capital, analizando los resultados de 861 pruebas, dando como límites superiores de normalidad 95 en ayuna, 150 a los 30 minutos, la misma cifra a la hora, 125 las dos horas y 110 a las tres horas; debido a que frecuentemente la cifra en ayunas es normal, deduce que esta muestra no debe utilizarse como criterio único para el diagnóstico. Otro trabajo incluyó la administración de potasio por vía oral a 63 pacientes hipertensos e hiperglicémicos, encontrando una mejoría en la tolerancia hidrocárbica en 41 de ellos, cambios desfavorables en 9 y ningún cambio en 13.

En 1968 informaron la valoración realizada en 400 embarazadas que asistían a la consulta prenatal del Hospital de La Hortúa, 200 de las cuales fueron estimuladas con un desayuno y otras 200 con una carga de glucosa. Catorce mujeres fueron consideradas hiperglicémicas en el primer grupo y 9 en el segundo grupo. Consideran ellos que un 6% del total de pacientes presenta diabetes gestacional. A propósito de este tema, años más tarde (1987) el diabetólogo docente de la Universidad Nacional Iván Darío Sierra, publica un libro sobre la Diabetes y Embarazo en el que actualiza los conceptos fisiopatológicos sobre este tipo de diabetes.

En 1970, Reyes-Leal y Eduardo Bernal publican sus investigaciones sobre curva de glicemia y de potasio. Primero estudian 35 pacientes normales y les hacen una curva de potasio. Luego estudian 82 sujetos, de los cuales el 50% tienen cifras de glicemia y

potasemia normales, 8 tienen glicemias normales y potasio bajo, 18 tienen glicemias elevadas y potasio normal, y finalmente 14 tienen cifras anormales, tanto de glicemia como de potasemia. Los investigadores intentan hacer una interpretación de estos hallazgos, sugiriendo que en América Latina, donde los diabéticos parecen presentar menos cetoacidosis y complicaciones vasculares, podrían presentar un déficit de potasio relacionado con la alimentación o con una mayor eliminación del ion. Por último Reyes presenta en asocio con Roberto Franco Sáenz y Oscar Salazar, cinco casos de coma hiperosmolar no cetósico, tal vez los primeros informados en Colombia.

En 1973 Reyes, Bernal, Castro y Guardiola informan sus estudios de absorción de glucosa e insulinemia portal. Comparando los resultados encontrados en curvas de tolerancia oral, post-pilórica y post-duodenal, encuentran resultados normales en las dos primeras muestras, mientras que en la tercera se encuentran cifras de hiperglicemia, lo que sugiere que el duodeno tiene un factor que influye en la absorción de glucosa. En cuanto a la glicemia e insulinemia portal, la primera no aumenta sino hasta los 8 minutos, mientras que la insulinemia tiene una curva bifásica, la inicial a los dos minutos –brusca y de corta duración- y otra después de los 10 minutos, más leve y prolongada. Posiblemente sea la secretina la responsable de este primer pico de insulina, que llega al hígado antes de la ola hiperglicémica y activa la glucoquinasa, permitiendo la metabolización temprana de la glucosa. La pérdida de esa primera fase de la secreción insulínica produciría un escape hepático de glucosa, trabándose la síntesis del glicógeno. Mencionan entonces una secreción tardía de insulina en la génesis de la hiperglicemia diabética. El papel del duodeno en la secreción insulínica fue publicado por estos investigadores en la *Semaine Des Hopitaux*, después de presentar sus resultados en un congreso en Francia. Por estos estudios se genera un interés del grupo de egresados del servicio del San Juan de Dios en valorar glicemia, kalemia e insulinemia a la media hora, con el fin de detectar estos cambios; y por la misma razón, prefieren ellos las dietas de Atkins, hiperproteicas e hipergrasas, con cero glúcidos. En cuanto a los pacientes diabéticos tratados en el Hospital San Juan de Dios, para 1980 Reyes-Leal informa 4.600, de los cuales 4.350 son diabéticos tipo 2.

Varios de los endocrinólogos egresados de San Juan de Dios escogieron temas relacionados con el páncreas endocrino para sus trabajos de grado. Entre ellos está el de Amanda Páez sobre “Papel del hiperinsulinismo en el desarrollo de síndromes de androgenización”, el de Roberto Franco, “Resistencia a la insulina y obesidad”, Juan Manuel Arteaga, “Hipertensión arterial y resistencia a la insulina”, Diana Duarte, “Bloqueadores de calcio, resistencia a la insulina e hipertensión arterial” y Leonardo Rojas, “Utilidad del programa de educación en Diabetes”.

El Instituto de Seguros Sociales, a pesar de no ser universitario sino básicamente asistencial, presentó en reuniones científicas algunos trabajos de Bogotá y de Cali. En la reunión de endocrinólogos de Popayán por ejemplo, Alonso Gutiérrez y Leonardo Tovar presentaron su experiencia comparativa entre los métodos de tira reactiva (Dextrostix) y la glicemia por Folin-Wu, encontrando los resultados comparables en 150 muestras. El último presenta también una normalización de la curva de glicemia en 13 pacientes diabéticos que han sido bien controlados, sugiriendo que el páncreas puede recuperarse funcionalmente si se acoge a medidas terapéuticas adecuadas. También toca Gutiérrez el

tema de la adaptación social y laboral del diabético, y Julio Gómez los aspectos laborales del paciente obeso. Hernando Escallón organizó en el ISS de Cali un servicio asistencial para diabéticos, y al cumplir 5 años de funcionamiento informó en 1977 sus resultados con 301 pacientes, tres cuartas partes hombres, entre 30 y 60 años la mayoría. Uno de sus mayores éxitos es la adherencia al programa educativo, dietético y farmacológico, que se cumple en un alto porcentaje. El principal logro en cuando a complicaciones fue el de reducir los casos de hospitalización por como diabético de 70 a 15, pero las reacciones hipoglucémicas severas, las complicaciones vasculares y las neurológicas siguieron su curso ascendente. También consiguieron investigar a los familiares de los diabéticos, encontrando la enfermedad en un 2.5% de los casos. Escallón fundó la Asociación Vallecaucana de Diabetes y escribió “El Manual del Diabético”.

En el Hospital Universitario del Valle, su interés estuvo por los lados del bocio endémico y otras patologías tiroideas, además de los estudios con hormona antidiurética, oxitocina y prolactina. Para 1969 Carlos Corredor, del Departamento de Bioquímica de la Universidad del Valle presentó los resultados de sus estudios con hemidiafragma de ratón aislado, incubado con 2-deoxi-glucosa, y la adición de tanto octanoato como ácido 4-pentenoico, demostrando que existe una íntima relación entre los procesos de utilización de ácidos grasos libres y glucosa, sugiriendo que las alteraciones observadas en diabetes y obesidad tienen que ver con el metabolismo tanto de lípidos como de glucidos; es sabido que en los casos de cetoacidosis diabética, cuando no es posible utilizar la glucosa, los tejidos –particularmente el nervioso- utilizan los ácidos grasos libres para la producción de energía. En los últimos años Matilde Misrachi de Bernal –al encontrar un alto número de diabéticos en la consulta de endocrino- resolvió crear la Fundación Amanecer, que presta asistencia integral al diabético, con muy buena organización y resultados. En diabetología infantil trabaja en Cali Ofelia Vélez.

En Cartagena, Marco A. Luján publica un estudio fisiológico muy interesante hecho con 88 sapos del tipo Bufo Marinus, donde analizaron los efectos hormonales “In Vivo” sobre la captación de glucosa y formación de glicógeno en corazón aislados de sapos normales e hipofisectomizados, comparándolos con grupos testigos. Las hormonas administradas fueron la insulina y algunas contra reguladoras como la hormona del crecimiento, adrenalina, ACTH y también prolactina. Entre los varios hallazgos estuvo la observación de una reducción en la toma de glucosa en los hipofisectomizados a los que se les administró prolactina y hormona del crecimiento, mientras que la toma se incrementó notoriamente con la insulina, como era de esperarse. Con esos experimentos ellos mostraron la interrelación existente entre hipófisis y páncreas, y su acción a nivel del miocardio.

En Medellín Iván Molina (quien se entrenó con Conn y Fajans) escribió sobre prediabetes y realizó algunas investigaciones en nutrición y metabolismo con Hernán Vélez; Arturo Orrego escribió sobre somatostatina como inhibidor del glucagón, y la posible importancia que esto tiene en la diabetes; es además autor de dos libros sobre diabetes. Posteriormente llegaron los diabetólogos Fernando Londoño y Alberto Villegas a esta ciudad.

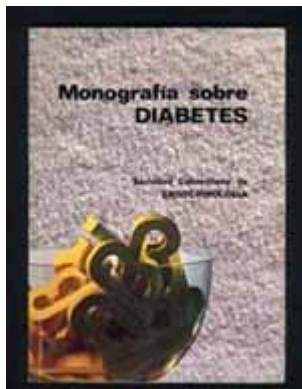
Los trabajos realizados en Barranquilla y Bucaramanga tuvieron que ver con las seccionales de la ACD en esas ciudades, al menos en las primeras décadas después de 1950. En la última ciudad funciona ahora la Asociación Santandereana de Diabetes, y en Norte de Santander, Álvaro Duque realizó en 1980 el primer estudio de prevalencia en la región de Chinàcota (Vereda Blonay, Corregimiento El Diamante). En el Huila, Guillermo Cabrera escribió una reseña en una revista rusa sobre el libro “Diabetes Mellitus” del profesor cubano Oscar Mateo de Acosta. Leobardo Suárez Russi colaboró en trabajos sobre Neuropatía Diabética en París, y en Neiva recomendó la Cámara Hiperbàrica para la neuropatía diabética, maneja un programa para diabéticos en el ISS y organizó la Asociación de Diabéticos del Huila.

Mención aparte merece la labor desarrollada en Nariño, con la llegada a Pasto de Edgar Arcos y Javier Vicuña. En 1986 se fundó la Asociación Nariñense de Diabéticos, con unos 1500 miembros activos, y en la que se realizan actividades educativas, tomas casuales de glicemias en la población y asistencia a los pacientes con la enfermedad; la ALAD le otorgó en Mar del Plata (Argentina) el premio al mejor programa educativo. El Hospital San Pedro de Pasto es una institución que tiene un gran flujo de pacientes diabéticos y mantiene un convenio con la Asociación Nariñense, al tiempo que también hay un programa de diabetes y embarazo. Allí también han tratado el tema en un congreso de la especialidad y en los Encuentros Colombo-Ecuatorianos de Endocrinología.

En cuanto a los otros servicios endocrinológicos de Bogotá, podemos decir que en el Hospital Militar el interés primordial estuvo en la investigación en clínica de tiroides, hipófisis y fertilidad. Allí fabricaban sus propios antisueros para la determinación hormonal por radioinmunoanálisis e incluso Pablo Aschner viajó a Londres para hacer un estudio especial sobre las extracciones hormonales de la hipófisis, particularmente de somatotrofina y gonadotropinas. En el Hospital San Ignacio alcanzamos a ver un niño con enanismo hipofisiario que fue tratado con uno de estos extractos de hormona del crecimiento, en la época previa a la suspensión de extractos hipofisiarios por los casos que hubo de transmisión de priones (Enfermedad de Creutzfeld-Jakobs) pero antes del suministro de Hormona del Crecimiento por medio de DNA recombinante. El Hospital Militar también tuvo las series más grandes de enfermedad de Cushing y de Feocromocitoma. Aunque este grupo no estuvo especialmente dedicado a diabetes, de allí egresaron Aschner y Kattah, dos endocrinólogos especialmente interesados en este campo.

En el Hospital Universitario San Ignacio se atendieron diabéticos dentro de la consulta de endocrino y medicina interna, pero por un par de años hubo una consulta especial de diabetes. Alberto Hayek, diabetólogo infantil, trabajó dos años en el servicio de pediatría de San Ignacio, antes de establecerse en La Joya (California) donde dirige una clínica de diabetes en niños. Las publicaciones de esta institución se refirieron más bien a revisiones, que hice yo en temas como la relación entre diabetes y obesidad, infecciones o enfermedad coronaria, cetoacidosis diabética, el Estudio UGDP y los hipoglicemiantes orales, fisiología del páncreas endocrino, fisiopatología de la diabetes tipo 2, y un video preparado para un programa educativo del Ministerio de Salud, que fue acompañado de un folleto sobre “Diabetes y Embarazo”. También escribí una serie de artículos sobre hipoglicemias, con publicaciones de casos de diferentes etiologías, y particularmente de pacientes con insulinomas. Presenté una monografía sobre “Hipoglicemias” ante la

Academia Nacional de Medicina para mi promoción a miembro de número, donde recogí toda esta casuística y actualicé la información hasta el año 1985. En años posteriores, la labor docente e investigativa ha estado en manos de Pablo Aschner y de Lázaro Jiménez, los endocrinólogos que me sucedieron en la Universidad Javeriana.



En el Hospital de la Samaritana, Rafael Gómez Cuevas atendió diabéticos en la consulta externa, y sirvió de editor de la Monografía sobre Diabetes en 1977 y contribuyó a la introducción de la glibenclamida en el país. Años más tarde La Samaritana organizó el club de diabéticos para Cundinamarca y coordinó con el Ministerio de Salud las normas de consenso para el manejo de la diabetes mellitus en Colombia.

Fueron aquellos los tiempos de la tolbutamida (con sus cuatro dosis diarias, pero con escaso riesgo de hipoglicemia), los de la clorpropamida (que podía dar severas hipoglicemias de una semana de duración, que podía molestar el hígado en dosis muy altas, y que producía el desagradable efecto “Antabuse” si al paciente se le ocurría tomarse alguna copa). En cuanto a la insulina, todavía se hervían las jeringas de vidrio y se acudía básicamente a la monodosis matutina. Como no eran infrecuentes las hipoglicemia y los posteriores efectos Somogyi, se acudió a la combinación con fenformina, que supuestamente ayuda a la estabilización de la glicemia. Alguna vez describimos nuestra experiencia en Filadelfia con este método, pues en nuestro servicio éramos muy dados al uso de la fenformina merced a que uno de los diabetólogos que más admirábamos era un furibundo hincha de las biguanidas. En cuanto a Gómez-Cuevas, él dedicó buena parte de sus esfuerzos al estudio de la obesidad, una problemática íntimamente relacionada con la diabetes tipo 2, con problemas cardiovasculares, estéticos y muchos otros de salud. Ha organizado numerosos cursos y congresos sobre el tema, y fue el fundador de la Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (Ascomta), que actualmente preside Lázaro Jiménez, del Hospital Universitario San Ignacio.

## FINALIZA EL SIGLO XX

El manejo de la diabetes ha tenido grandes avances, en primer lugar debido a la publicación de importantes estudios que han demostrado que el buen control de la glicemia puede evitar, o al menos retrasar la aparición de las complicaciones; en segundo lugar, por que hay métodos más sencillos y adecuados para vigilar el estado metabólico, y en tercer lugar han aparecido nuevas y mejores drogas para el manejo de estos pacientes.



La popularización de las determinaciones de la hemoglobina glicosilada o hemoglobina A1c permiten al médico vigilar en detalle la situación metabólica del paciente. Niveles iguales o inferiores a 7% son considerados aceptables en cuanto al control de la diabetes. Este examen debe realizarse en cada individuo enfermo al menos

cada 2 o 3 meses, mientras que la determinación de microalbuminuria (cifras normales < 30 mg en 24 horas) permiten detectar de manera precoz la aparición de nefropatía diabética. La amplia disponibilidad de diversas marcas de glucómetros también es un avance enorme, ya que aún en sitios distantes es factible que el diabético esté vigilando los niveles de su glicemia, en forma rutinaria y también ante la aparición de síntomas.



Los medicamentos también ofrecen nuevas alternativas, tanto para monoterapia como para terapias orales combinadas o en asociación con la insulina. Además de la aparición de nuevas sulfonilureas, existen también las metiglinidas, que a través de su corta acción, permiten el control de las hiperglicemias post-prandiales, aunque su uso requiere la dosificación tres veces al día. La metformina ha sido un eficaz reemplazo de la fenformina, y viene utilizándose particularmente en los diabéticos obesos, o para potenciar la acción de las sulfonilureas o de la insulina. Precisamente se han introducido nuevos medicamentos que asocian la glibenclamida y la metformina en una sola tableta, lo que facilita la administración de las dos drogas a los pacientes que se encuentran compensados con esta combinación.

Las “glitazonas” son un nuevo avance, ya que sabemos que en muchos casos de diabetes tipo 2, el problema está más relacionado con la resistencia a la insulina, de manera que al sensibilizar los receptores de insulina por medio de estos medicamentos, los resultados son mejores. Los problemas hepáticos que aparecieron con la primera de estas sustancias han podido ser sobrepasados de manera importante con las nuevas moléculas. Estos medicamentos pueden utilizarse como monoterapia, o en asociación con sulfonilureas o con insulina.

Nuevos tipos de insulina han aparecido. La insulina lispro permite una acción rápida, pero también corta, que permite a los enfermos regular de manera más exacta el control de la glicemia, de acuerdo a la cantidad de alimento o ejercicio que se realice. La insulina glargina permitirá unos niveles basales que si duren las 24 horas y además se está trabajando intensamente en una insulina inhalada. La aparición de la insulina humana producida por DNA recombinante, en uso desde la década de los 80 ha reducido notoriamente la aparición de anticuerpos, de alergias y de resistencia, a más de que ha acabado con el temor de que los páncreas de animales no den abasto para la fabricación de la hormona; esta nueva tecnología permite la fabricación “ad infinitum” de insulina. En cuanto al manejo de las complicaciones, ya se encuentran medicamentos que controlan la hipertensión y también la albuminuria, como son los inhibidores de la ECA y los ARA II. En cuanto a las hiperlipidemias asociadas, existen diversos tipos de estatinas, además del gemfibrozilo.

En Colombia, estos nuevos medicamentos y tecnologías han ingresado, y son de fácil acceso, particularmente en las ciudades más importantes. Al tiempo que se han logrado estos avances, diversos grupos de diabetólogos han venido presentado sus trabajos a nivel nacional e internacional.



Para 1992 circuló en los países hispanoparlantes el libro Diabetes Mellitus, Complicaciones Crónicas. Publicado por McGraw Hill bajo el patrocinio de Laboratorios Wyeth, es testimonio de una época en que se tuvieron esperanzas en la utilidad de los inhibidores de la aldosa reductasa –tipo sorbinil, tolrestat- para el manejo de estas complicaciones, en especial de la neuropatía. La dificultad para medir resultados con parámetros objetivos distintos a la biopsia, y la toxicidad hepática, ha enviado estos compuestos al baúl de los recuerdos. De todas maneras este texto contó con la dirección editorial de Rull, Zorrilla, Jadzinsky y Santiago, y con la colaboración de colombianos que escribieron capítulos: Pablo Aschner (lipoproteínas), Germán Orjuela e Iván Darío Escobar (retinopatía); el prólogo de este libro estuvo a mi cargo.

Ese mismo año se publicó en Diabetes Research & Clinical Practice un estudio realizado en 20 diabéticos no-insulino-dependientes tratados en la ACD por Aschner y Kattah, quienes necesitaron insulino-terapia debido a falla secundaria de los hipoglicemiantes orales. Decidieron añadirle glicazida en dosis de 160 mg por un mes y 320 mg por dos meses más, en dosis divididas, para observar el resultado. Este fue una disminución de la glicemia en ayunas que permitió reducir al mínimo la dosis de insulina, incluso suspenderla del todo en tres enfermos. Se vio que aumentó la relación péptido C/ glucosa (ambos en ayunas), lo que sugirió que el aumento de la secreción endógena de la insulina influyó en la producción hepática de glucosa evitando de esta manera la hiperinsulinemia, que se piensa pueda estar relacionada con las complicaciones macrovasculares.

Para 1993 Aschner y colaboradores de la ACD condujeron una encuesta en Bogotá en 670 personas mayores de 30 años con el fin de determinar la prevalencia de diabetes en una comunidad urbana y observar su relación con la edad y la obesidad; para esto se siguieron los criterios de la OMS para la clasificación de diabetes e Intolerancia a la Glucosa(IG). 7% fue la prevalencia de diabetes en general, cifra igual para la IG en mujeres, mientras que esta fue de 5% en hombres. La prevalencia –estandarizada para la edad- fue comparable con la de áreas urbanas del Brazil y rurales de los hispanos en Estados Unidos, más alta que en la población blanca de este mismo país pero inferior a la de varias comunidades hispánicas urbanas norteamericanas. Un porcentaje importante de los mayores de 50 desconocían que tenían la enfermedad, pero un diagnóstico previo ya se había hecho en los menores de 50 años. Se observó entonces que la intolerancia hidrocarbonada es alta en esta comunidad y que aumentará en frecuencia con la mayor urbanización de la población y con la mayor longevidad. La prevalencia en cambio en la población rural de Choachí fue apenas de 1.4, similar a la Huaraz, Perú (1.3) y El Alto, Bolivia (2.7), poblaciones estas que están a una altura mayor de 3000 metros sobre el nivel del mar. Estos resultados se publicaron en Diabetes Care.

Para 1995 Suárez Russi participó por Colombia en un estudio en 6 países donde se valoró el efecto del cambio de insulina animal a insulina humana en 198 pacientes. Los pacientes estaban en insulina animal (más que todo bovina) por no menos de dos meses antes de iniciar el estudio, 94 continuaron con este tipo de insulina y 104 empezaron a recibir insulina humana obtenida por DNA recombinante. Al final del estudio, la glicemia en

ayunas era más baja en el grupo de la insulina humana, hubo más episodios de hipoglicemia leve en este mismo grupo y allí también un caso de hipoglicemia severa asintomático. No hubo diferencias entre los grupos en los demás parámetros valorados, y en ambos casos hubo reducción de la glicohemoglobina. Como la transferencia a la insulina humana resultó efectiva y relativamente segura, se aconsejó hacer ajustes en la dosis cuando se realizara el cambio (Revista de Investigación Clínica).

Ese mismo año Domínguez, Barbagallo, Kattah y colaboradores del Hospital San José de Bogotá estudiaron 30 hipertensos esenciales y 24 diabéticos hipertensos tipo 2 con el inhibidor de la ECA Quinapril, cuyos resultados confirmaron que este agente no sólo es un antihipertensivo efectivo, sino que redujo la microalbuminuria en ambos grupos sin alterar la sensibilidad a la insulina ni los perfiles lipídicos (American Journal of Hypertension).

Aunque las complicaciones metabólicas agudas de la diabetes son frecuentes, no lo es así la publicación de series de casos. Toro y Kattah revisaron 67 casos vistos en la Fundación Santafé en dos años, de los cuales 28 fueron estados hiperosmolares no cetósicos (años antes Franco y Reyes Leal habían informado los primeros cinco pacientes), y 39 con cetoacidosis, 10 de ellos con diabetes tipo 2 y los demás, tipo I. La edad promedio de los últimos era 16 años menos. La casuística, publicada en 1995, mostró como causas desencadenantes más frecuentes, la presencia de infección, enfermedad diarreica aguda, ingesta de alcohol y suspensión del tratamiento. La incidencia de cetoacidosis fue 6 veces mayor, la mortalidad de 7% y como primera manifestación de enfermedad en 20%, tal como se encuentra en la literatura. Las complicaciones fueron similares.

Al año siguiente el grupo del Instituto de Genética de la Universidad Javeriana (I. Briceño, L. A. Barriocanal, Alberto Gómez, Jaime Bernal entre otros) publicaron una carta en Diabetes Care que mostraba que no había diabetes en los amerindios puros del área rural colombiana. Los genes amerindios protegen contra la diabetes, como lo observó el grupo de Inmunogenética INDRE de Méjico, liderado por Gorodezky y colaboradores en 349 diabéticos tipo I y 257 controles sanos de tres ciudades latinoamericanas (Méjico, Caracas y Medellín), estudio en el que participaron investigadores colombianos como F. Montoya, CI Bedoya, M.C. Restrepo y A. Villegas. Como se sabe, el 48% de la contribución genética de la diabetes tipo I (enfermedad auto inmune y poligènica) corresponde a los genes clase II del Antígeno Mayor de Histocompatibilidad. Los haplotipos diabetogènicos en los grupos mestizos corresponden al ancestro mediterráneo, y las secuencias relevantes para la expresión de este tipo de diabetes se localizan en los locus DRB1 y DQB1, con una mínima contribución de los residuos DQA1. Los aminoácidos aspàrtico y glutàmico confieren protección (Gaceta Médica de Méjico). El brazo colombiano de este estudio fue publicado en el Acta Médica, y encontraron que el HLA que más susceptibilidad acarrea era el B18, mientras que la menor incidencia fue la del B44, en 26 diabéticos tipo I y 56 sanos estudiados en Medellín. En 1997 apareció en Medellín el libro “Diabetes mellitus y obesidad” con la autoría de Iván Molina Vélez.

La aparición en el país de nuevos grupos de atención al diabético y la dispersión de los mismos motivó inquietud por parte de importantes diabetólogos con quienes la ACD entró en conversaciones para que en la parte científica (si bien no en la asistencial) se

vincularan a esta, expidiéndose de esta manera diplomas que así lo certificaban. No obstante, tiempo después un grupo de colegas –entre los que podemos nombrar a Matilde de Bernal en Cali, Edgar Arcos en Pasto, Alberto Villegas en Medellín, e Iván Darío Sierra Ariza y Oscar Alba en Bogotá- consideraron importante la constitución de la Asociación Colombiana para el Estudio de la Diabetes (ACEDI), cuya labor ha sido algo limitada.

El 3 de mayo de 1997 se constituyó la Federación Diabetológica Colombiana en el Hotel Casa Dann Carlton de Bogotá. Participaron los más importantes diabetólogos y endocrinólogos del país que decidieron su fundación “en respuesta a la necesidad de una entidad que integre, represente y oriente las directrices de las personas comprometidas en la diabetes a nivel país”, según lo anota Lázaro Jiménez en la “Reseña Histórica” que publicó en el libro de Ucròs Cuellar, que recogió la historia de la endocrinología en Colombia. Muchas instituciones que atienden diabéticos en las diferentes regiones del país se afiliaron, entre ellas el ISS con sus programas en Medellín, Barranquilla, Neiva, servicios universitarios de endocrinología y medicina interna, universidades como la de Antioquia, asociaciones de diabéticos de ciudades diversas, particularmente la ACD, EPS, grandes hospitales, etc. La idea era aglutinar esfuerzos y mantener una directriz centralizada.

Las labores de la Federación son conocidas, pues mantiene un portal de Internet para pacientes y médicos ([www.fdc.org.co](http://www.fdc.org.co)), un periódico para pacientes con gran tiraje y aparición trimestral (Diabetes, control & prevención), la Feria del Diabético, participación en 1998 en el XIII Congreso de la ALAD en Cartagena (Bajo la presidencia de Pablo Aschner Montoya), varios cursos, el Primer Congreso Diabetológico Colombiano realizado en 2001 en Bogotá, entre varias actividades. Tanto la Federación como la ACD han contado siempre con el irrestricto apoyo de la industria –farmacéutica y diagnóstica- que investiga y aporta en medicamentos y apoyo logístico para los diabéticos, sin cuyo interés muchos de los esfuerzos científicos y gremiales no hubieran podido realizarse. Para el 2002, la Federación está presidida por William Kattah, de la Fundación Santafè de Bogotá.

Al siguiente año (1998) se publicaron dos estudios relacionados con sensibilidad a la insulina e hipertensión, en el Acta Médica Colombiana. El primero correspondió al grupo antioqueño, encabezado por Ricardo Fernández, Liliana Gallego, Francisco A. Villegas, Dagnòvar Aristizàbal entre otros, que observaron cómo en 322 adultos sin enfermedad cardiovascular reconocida, además de variables como peso, edad y sexo (que tienen reconocido efecto sobre la presión arterial) también influyeron la insulinemia en ayunas y la sensibilidad a la insulina (con sus correspondientes índices en ayunas y post-absorción de glucosa); las lipoproteínas plasmáticas también se vieron afectadas, ya que estos cambios en la sensibilidad a la insulina elevaron triglicéridos y redujeron el colesterol HDL. Por otro lado Guido Lastra y Diana Duarte estudiaron siete hipertensos esenciales no obesos tratados con amlodipino (un bloqueador de los canales de calcio) por cuatro meses. El control de la hipertensión fue evidente, el perfil lipídico no varió estadísticamente, la sensibilidad a la insulina mejoró en forma significativa, estando estos cambios acompañados de una tendencia a la disminución de la secreción insulínica en ambas fases. En este mismo año se informó por el grupo de la Universidad Nacional

(Cañas, Arteaga, Iglesias) un caso de una mujer de 31 años con síndrome poliglandular autoinmune endocrino tipo III, en donde, además de una diabetes tipo 1 se observó enfermedad de Graves, vitiligo, insuficiencia ovárica y un lupus eritematoso sistémico manifestado por anemia hemolítica autoinmune, poliserositis, artritis, alopecia, y autoanticuerpos organoespecíficos circulantes.

Una serie de guías han sido desarrolladas recientemente en relación con el manejo de la diabetes y pueden consultarse en el internet. Iván Molina, Arturo Orrego y Fernando Londoño prepararon para Ascofame e ISS dos guías, una sobre diabetes 2 y otra sobre el tipo 1 ([www.ascofame.org.co](http://www.ascofame.org.co)). El Ministerio de salud cuenta con otras, por ejemplo para el manejo de urgencias (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico), que se pueden ver en [www.fepafem.org](http://www.fepafem.org). Alberto Villegas preparó en Medellín un manual para el paciente diabético, que ha circulado en esa región. Varias facultades de medicina y hospitales universitarios han hecho trabajos similares.

Una revisión interesante para los oftalmólogos fue la de Pablo Aschner “Conceptos Actuales en Diabetes”, que se publicó en 1998 en una revista clínica internacional de oftalmología.

Para 2002 se habían realizado 11 días mundiales de la diabetes. A partir de 1992, se escogió la fecha del natalicio de Frederick Grant Banting para realizar una campaña mundial en la concientización de la población sobre la seriedad de la enfermedad y de sus consecuencias. El Día Mundial de la Diabetes (14 de Noviembre), es patrocinado por la Federación Internacional de Diabetes, la Organización Mundial de la Salud y asociaciones de diabéticos de más de 125 países, que en esta fecha realizan actividades educativas, talleres de nutrición, ejercicio, cuidados de los pies, salud oral, el ojo y la diabetes, etc. En este día y los de la Feria de la Diabetes, cuya tercera versión se realizó en Bogotá en noviembre de 2002, se promueven también medicamentos, nuevos dispositivos para el control, glucometría gratuita, actividades recreativas, muestra comercial de glucómetros, agujas, jeringas, esferos, calzado especial y todos los elementos que requiere el diabético para su control, a precios de feria.

La diabetes fue uno de los diagnósticos importantes asociados a mortalidad, de acuerdo a unas tablas de mortalidad por cada mil habitantes, publicadas por el Ministerio de Salud de Colombia para la década 1985-1995. En las personas maduras este índice fue un poco más alto en las mujeres que en los hombres, y fue mayor al final del periodo. Pero en los mayores de 60 años, la diabetes como causa de mortalidad fue más del doble que en el primer grupo etáreo, llegando a estar presente en más del 1% de los casos hacia 1995.

El diagnóstico y control de la diabetes podría mejorar bajo la ley 100 si se impulsara la promoción y prevención. Se podrían organizar campañas para realizar amplios tamizajes, y hacer mucho énfasis en la educación nutricional y de ejercicio físico, así como la educación del diabético propiamente dicho; muchos de los cuidados que debe tener el paciente son asunto de algún entrenamiento personal, o si requieren revisión, esto no es en sí muy costoso. Se debiera promover la medición de la hemoglobina glicosilada al menos tres o cuatro veces al año, y la determinación de micro albuminuria una o dos veces en el mismo periodo. En cuanto a los medicamentos hipoglicemiantes, sólo se suministran la

glibenclamida, la metformina y la tolbutamida (??). Las insulinas (NPH y cristalina) se suministran, eso sí, lo que es una enorme ayuda. Los nuevos hipoglicemiantes que mejoran la sensibilidad del receptor insulínico, corrigen la hiperglicemia post-prandial o reducen el riesgo de hipoglicemia, no están disponibles.

## COMIENZA EL TERCER MILENIO

El año 2000 llegó pleno de esperanzas en cuanto a las novedades que se presentarán en el diagnóstico precoz, tratamiento y prevención de la diabetes. Pero también con la inmensa preocupación de que la prevalencia de la enfermedad está aumentando, entre otras cosas por el proceso de urbanización a que se ha sometido la humanidad, las dietas a base de “comida basura” y el sedentarismo rampante.

En nuevo siglo se inició con las “Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia”. Los más destacados diabetólogos de América Latina asesorados por investigadores externos que dominan el tema llegaron a un consenso que se constituye en la más importante guía para el médico practicante al despuntar el tercer milenio. Las conductas de primera elección y otras para manejo secundario están cuidadosamente respaldadas por las grandes investigaciones clínicas y estudios epidemiológicos de los últimos años. Esta publicación que ha tenido amplia difusión se logró bajo la presidencia de la ALAD de Pablo Aschner (quien adaptó el esquema utilizado por la Asociación Canadiense de Diabetes, que permite la ágil renovación de las mismas a medida de que vayan apareciendo nuevas evidencias). Colaboraron los colombianos Iván Darío Escobar, Iván Darío Sierra, Ana Beatriz Rossi y Juan Manuel Arteaga en el Comité Editorial y el respaldo de Maximino Ruiz de Argentina, editor de la revista de la ALAD.



En una primera etapa se recopiló y clasificó la evidencia, luego se elaboraron las recomendaciones sobre esta base y se redactaron y publicaron las guías. Estas tienen 16 capítulos, 144 referencias bibliográficas y dos anexos. El primer capítulo trata de la epidemiología de la diabetes tipo 2 en América Latina, sigue con la clasificación, definición y diagnóstico, control clínico y metabólico, educación del paciente, tratamiento no farmacológico, farmacoterapia oral e insulino terapia, complicaciones agudas severas y crónicas. A partir del capítulo 10 se describen en detalle las complicaciones, comenzando por las oftalmológicas, las renales, las neurológicas, el pie diabético, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedad coronaria, patologías que pueden requerir criterios clínicos especiales por la asociación del síndrome hiperglicémico. El texto de estas guías que dan un manejo actualizado e integral de la diabetes puede consultarse visitando la página [www.alad.org/](http://www.alad.org/).

Como antecedente, existe el primer consenso latinoamericano para el diagnóstico, la prevención y el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, que fue elaborado por un grupo de expertos liderados por Maximino Ruiz (Argentina), y lanzado en Foz Iguazú en 1995. Su difusión ha facilitado y unificado los criterios para el manejo de los diabéticos de la

región. Este consenso ha sido revisado en dos oportunidades, especialmente para introducir los nuevos criterios para el diagnóstico y la clasificación de la diabetes propuestos por la OMS y la ADA, los resultados de estudios claves como el UKDPS y el desarrollo acelerado de nuevas moléculas y nuevas insulinas para el manejo farmacológico de la enfermedad.

El principal respaldo de estas guías está en los grandes estudios epidemiológicos que han demostrado –ahora si- que el control adecuado de la glicemia previene o retarda las complicaciones. Que vale la pena insistir en las diversas drogas y esquemas para el control de la diabetes. Que la lucha contra la diabetes (institucionalizada por el gobierno en un Comité Nacional que inició labores en los años setenta) significa también más y mejores años de vida, más y mejor productividad, lucha contra la morbi-mortalidad cardiovascular, contra la enfermedad renal terminal, la ceguera, la invalidez, en fin, contra tantos inconvenientes que este trastorno metabólico genera en el organismo y en la sociedad.

El Congreso de Medicina Interna del año 2000 trajo algunas nuevas investigaciones, como uno sobre estomatología y diabetes, de los investigadores de la Universidad de Cartagena V. Caraballo, X. Serpa y H. Ortega. Los hallazgos clínicos observados en la mucosa oral de los pacientes diabéticos son variados, lo que sugiere considerar alternativas de manejo terapéutico e interdisciplinario que faciliten la recuperación temprana. Estos estomatólogos se propusieron identificar clínicamente los cambios microscópicos de la cavidad oral de 70 pacientes diabéticos seguidos durante cuatro meses, por medio de formato donde se incluyó la información obtenida en el examen médico directo y en el odontograma, relacionándola con el sexo, edad y tipo de diabetes. El 90% eran diabéticos tipo 2, 54% mujeres con edades entre 20 y 29 años para enfermos que padecían del tipo 1 y entre 50 y 59 para los diabéticos tipo 2. En este último grupo se observaron más las manifestaciones orales, por constituir el mayor número; las más frecuentes fueron la atrofia papilar (72.8%), escamas (34.2%), mucosa hipocrómica (24.4%), xerostomias (complicación vista en mujeres en mayor proporción, mientras que las demás se vieron en ambos sexos por igual) y las petequias.

Debido a que la microangiopatía diabética es un problema de salud pública en Bogotá, Andrés Reyes (ACD), conceptuó que es necesario coordinar programas de tamizaje y tratamiento adecuados para evitar que 300 diabéticos queden ciegos anualmente, según la base de datos del registro de diabéticos. Los 109 enfermos inscritos en la ACD entre abril y junio de 1998, que participaron en un estudio descriptivo transversal y que fueron seleccionados aleatoriamente en forma sencilla sin reposición, suministraron la información que fue registrada en cuestionarios individuales que incluían la epidemiología básica y las variables relacionadas con esta patología, edad al diagnóstico, tiempo de evolución, edad a la aparición de la retinopatía, tipo de diabetes y antecedente de tratamiento. El paciente fue examinado con los métodos modernos usuales y la patología ocular se realizó de acuerdo a los criterios del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética. La prevalencia estimada de esta complicación en la ACD fue del 25.7%; cerca del 68% tuvieron por primera vez su diagnóstico, 46.4% necesitaron tratamiento con láser. Extrapolando datos a toda la ciudad, una cuarta parte de los diabéticos con retinopatía necesitarían este tratamiento.

Este trabajo, y otro más sobre la genética de los diabéticos tipo I fueron publicados en Acta Médica Colombiana. La última investigación fue realizada en Medellín por investigadores de la Universidad de Antioquia, Bolivariana y Hospital San Vicente de Paúl, encabezados por Nicolás Pineda, con la participación de F. Uribe, F. Montoya, A. Villegas y G. Latorre, entre otros. A cuatro familias antioqueñas con miembros que padecían diabetes tipo 1 se le estudiaron las regiones 1 y 11; este estudio descriptivo del DNA en sangre periférica valoró en cada una de estas regiones, cuatro marcadores genéticos y su asociación con la enfermedad, utilizando métodos paramétricos y la prueba de desequilibrio de transmisión de padres a hijos. Quince regiones cromosómicas confieren susceptibilidad para la diabetes tipo 1, cuyo locus genético mayor está en el HLA II; la región externa más fuertemente ligada a la enfermedad se localiza en el cromosoma 14q24.3q31. Se amplificaron los marcadores genéticos polimórficos mediante reacción en cadena de la polimerasa, utilizando oligos marcados fluorescentemente en el extremo 5q, lo que permitió la identificación de los respectivos alelos en un analizador genético, verificando su segregación en los pedigris y en la enfermedad. Este estudio sigue en el proceso de tipificar los marcadores y los respectivos análisis.

Para ese mismo año P. Huertas, J.M. Pinzón y colaboradores de la Fundación Santa Fe presentaron su estudio sobre los efectos de un programa de ejercicio sobre la condición física y el control metabólico en diabéticos tipo 2. Ocho hombres y dos mujeres con diabetes tipo 2 fueron incluidos en un bloque educativo y de control, con 4 sesiones quincenales de dos horas, complementadas con un programa de actividad física regular en la casa durante dos meses. A pesar de que se encontraron buenos niveles de satisfacción y adherencia al programa, los cambios en la glicohemoglobina, las glucometrías posteriores al ejercicio, la flexibilidad y la fuerza en miembros superiores no fueron significativos.

En la Costa Atlántica también estuvieron muy activos en las actividades académicas e investigativas. Gustavo Márquez, internista de Corozal, –con la colaboración de Patricio López, experto en endotelio- presentaron una revisión sobre el síndrome de resistencia a la insulina y el órgano endotelial. Anotaron que nuevos componentes como la microalbuminuria se venían agregando al síndrome X descrito por Reaven, mientras que la obesidad se ha adquirido mayor importancia en el desarrollo de este importante síndrome donde se manifiesta una resistencia a la insulina asociada a diabetes tipo 2.

Carlos Cure y colaboradores valoraron la frecuencia de diabetes, hiperglicemia de ayuno e intolerancia a la glucosa en 951 pacientes que fueron sometidos a una sobrecarga de glucosa de 75 g, con glicemia pre y post-prandiales y la medición del perfil lipídico. Mientras que a 33 individuos se les pudo diagnosticar diabetes en virtud de glicemias post-prandiales superiores a 200 mg, sólo 8 tuvieron el diagnóstico por una glicemia en ayunas superior a 126 mg/dl. Adicionalmente un 12.3 % de los sujetos investigados presentaron intolerancia a la glucosa.

Jaime Ibarra, W. Ganen y F. Uribe, internistas de la Clínica Renal de la Costa, hicieron un análisis prospectivo de la situación del pie diabético. El estudio incluyó 61 pacientes que ingresaron con pie crítico (estados 2, 3, 4 y 5 de Wagner) y a quienes se investigó la presencia de complicaciones micro y macroangiopáticas, diagnóstico de osteomielitis con

la prueba de estiletes, corroborados con rayos X y gamagrafia con galio, diagnóstico de gangrena húmeda cuando existía secreción purulenta y fétida y gangrena seca al existir isquemia y necrosis severa. Un 34% terminaron amputados, la mayoría hombres y en un 60%, amputaciones mayores. La edad promedio fue de 56 años, la educación por lo general era buena, la evolución de la diabetes tenía más de 10 años, y el índice de masa corporal estaba cerca al 29%. Obviamente estos pacientes presentaban todo tipo de complicaciones diabéticas, con 84% de cultivos positivos para múltiples microbios; sin embargo los tres componentes principales para que una úlcera terminara en amputación fueron la osteomielitis, la enfermedad oclusiva de miembro inferior y la úlcera neuropática asociada con gangrena húmeda. Anotan ellos que el 82% de los enfermos presentaban úlceras neuropáticas, mientras que sólo el 25% tenían úlceras isquémicas. Este estudio pone muy de presente la importancia del cuidado del pie diabético, particularmente en aquellos pacientes con larga evolución y factores de riesgo asociados.

Sobre el tema de infección en el pie diabético, Analida Pinilla y colaboradores publicaron en Acta Médica Colombiana una revisión de la literatura desde los años 80 con el fin de encontrar los avances para el diagnóstico y el tratamiento de este tipo de infecciones, dadas la complejidad y las dificultades de esta patología.

Los oftalmólogos Ricardo Araque y María Consuelo Gutiérrez, desarrollaron un estudio biométrico en 200 ojos, de pacientes que asistieron al Hospital San José de Bogotá, y a la Asociación Colombiana de Diabetes; al comparar el grosor del cristalino en pacientes diabéticos versus controles, encontraron que el cristalino es más grueso en el primer grupo, una tendencia aparente de investigaciones clínicas previas. Procedieron entonces a analizar los diferentes parámetros que afectan dicho grosor, tales como la edad, duración de la diabetes, niveles de glicemia y presencia o no de retinopatía diabética. La biometría del cristalino se efectuó en 100 ojos de cada grupo, no incluyendo en el estudio pacientes con cataratas y opacidades, tanto sub-capsulares posteriores o anteriores. Los datos obtenidos fueron sometidos a un riguroso análisis estadístico.

La longitud de la cámara anterior y la axial no afectan el grosor del cristalino en forma significativa. Aunque no se encontró correlación significativa entre el grosor del cristalino ajustado según la edad del paciente y los niveles de glicemia, pero cuando se hizo el ajuste por edad y se comparó el grosor según el tiempo de evolución de la diabetes y la presencia o no de retinopatía, se encontró más grueso el cristalino en diabéticos con retinopatía no proliferativa; se observó también un índice de riesgo de 3.56 Mm. de grosor de cristalino ajustado por edad y tiempo de evolución, a partir del cuál el paciente puede desarrollar retinopatía. La correlación fue allí positiva entre grosor de cristalino, presencia de hiperglicemia, duración de la diabetes y la edad. Se encontró que el aumento del grosor del cristalino es un signo de alarma para la aparición de retinopatía diabética.



Los pediatras Shokery Awadalla (Endocrinólogo) y María Consuelo Manrique (Cardióloga), del Hospital San José de Bogotá, hicieron una investigación en 23 niños diabéticos y 22 controles sanos a quienes se realizó ecocardiograma y se calculó el estrés de la pared ventricular izquierda al final de la sístole, además de los datos de la glicohemoglobina, tiempo de evolución de la diabetes

tipo 1 y la edad. La edad promedio fue de 11.2 y la evolución de 5.6 años, la hemoglobina A1c fue de 10.2%. El estrés de la pared ventricular fue de 74.1 versus 87.9 en el grupo control. Se encontró una correlación negativa entre la función cardiaca y la compensación diabética, lo que muestra una vez más la importancia del control metabólico en este grupo de enfermos.

El *European Journal of Epidemiology* publicó en 2001 una investigación de L.H. Pérez, L.A. Gutiérrez y colaboradores del Hospital de Yarumal, Antioquia, con un diseño de casos y controles en 228 adultos de una población rural, seleccionados de manera aleatoria; se observó que la obesidad (medida por un aumento en el índice de masa corporal), el estrés y la diabetes están asociados de manera independiente con un aumento en el riesgo de hipertensión.

Luis E. Morillo y colaboradores de la Universidad Javeriana realizaron un estudio sobre la disfunción eréctil en Colombia, Venezuela y Ecuador, que fue publicado en el *International Journal of Impotence Research*. 1946 hombres mayores de 40 años diligenciaron un cuestionario de 49 preguntas para valorar la prevalencia de esta disfunción. Más de la mitad tenían algún grado de impotencia, pero cerca de 20% se quejaron de un trastorno de moderado a completo. Lógico que los casos más severos (32%) se informaron en los mayores de 80, y aquellos entre 70 y 79% ocuparon el segundo lugar con 17%, comparados con < 3% en los hombres entre 40 y 49. La prevalencia se correlacionó con factores de riesgo coronario como hipertensión y diabetes, hiperplasia prostática y drogas para el tratamiento de estas enfermedades.

Una de las investigaciones más importantes, que realizó un diagnóstico preliminar de la calidad de atención del diabético en América Latina y el Caribe, fue la de Juan José Gagliardino y colaboradores (de la red Qualidiab), publicado en 2001 en la *Revista Panamericana de Salud Pública*. Se analizaron 13.513 historias clínicas de centros públicos y privados de los países del cono sur y de Colombia. La mitad de los pacientes tenían cinco años o menos de evolución, y la compensación glicémica se observó en el 24% de los diabéticos tipo 1, 15% en los del tipo 2. Por otro lado se encontraron niveles descompensados de glicemia en el 41% de los juveniles y en 57% de los adultos. Muchos factores de riesgo coronario estaban presentes en diabéticos tipo 2 (sobrepeso y obesidad, 59%, hipertensión 60%, alteraciones lipídicas entre 32 y 53%, tabaquismo 13%). Los parámetros de control –metabólico, riesgo cardiovascular, complicaciones crónicas- fueron inadecuados en un porcentaje muy variable. Menos de la mitad jugaban un papel importante en el manejo de su diabetes, y cerca de la mitad de los tipo 1 recibían dos dosis de una mezcla insulínica de NPH y cristalina, 5% recibían monodosis y 9%, tres dosis diarias. Entre los del grupo de diabetes tipo 2 se encontró un 14% que eran tratados con insulina, 13% con solo dieta, y en cuanto a hipoglicemiantes orales, 33% recibían sulfonilureas, 9% biguanidas y 14%, una combinación de las dos drogas. Comparando el grupo de diabéticos con menos de 5 años de evolución, y los de más de 20, la frecuencia de insuficiencia renal y de amputaciones fue de 7 más. La neuropatía periférica fue dos veces más frecuente y los accidentes cerebro-vasculares, 1.6 veces. La descripción de este panorama de atención muestra que hay espacio para mejorarla, reduciendo los costos socioeconómicos y mejorando la calidad de vida.

Uno de los investigadores colombianos más destacados, Víctor Manuel Ferrans, sucumbió finalmente a la diabetes en el 2001. Ferrans publicó cientos de trabajos sobre patología cardíaca y pulmonar, inicialmente en la Universidad de Tulane en Nueva Orleans y luego en el Instituto Nacional de Salud en Bethesda, Maryland. Perdió casi toda su visión y tuvo que ser sometido a trasplante renal, pero aún así continuó trabajando en su prolífica producción científica, con un equipo de trabajo con mucha mística y con aparatos especiales que le permitían laborar a pesar de las limitaciones que le había impuesto la enfermedad. Pero hasta lo último publicó sus importantes descubrimientos en las revistas indexadas más importantes del mundo. Esto me recuerda un artículo de Charles Best, co-descubridor con Banting de la insulina, y autor de un famoso texto de fisiología médica (publicado como abreocas del “Libro Mundial de la Diabetes en la Práctica”), donde se refiere a famosos diabéticos. Comienza por Anna Best, hermana de su padre –también médico- e interesado en estar permanentemente informado sobre los adelantos en relación con la enfermedad, a través de su famoso hijo y de los colegas Duncan Graham y Walter Campbell. Se refiere también a Joseph Gilchrist, primer médico diabético que recibió insulina, a Robin Lawrence, fundador de la Asociación Británica de Diabetes, y su paciente también diabético, Horace Wells. El diabetólogo de la Clínica Mayo Randall Sprague, que siempre se trató con insulina cristalina, y Peter Forsham en California, uno de los más grandes profesores y ejemplos en el mundo de la diabetes. Todos se destacaron e hicieron sus importantes aportes a la sociedad ¡a pesar de ser diabéticos! Durante mi vinculación a la casa farmacéutica Wyeth, tuve la oportunidad de conocer diabéticos juveniles que laboraban en mercadeo o en investigación, incluso con complicaciones. Uno de ellos era un joven médico mejicano –experto en estudios clínicos- que infaliblemente se aplicaba su insulina antes de almorzar, durante nuestras reuniones internacionales. Y de los expresidentes colombianos diabéticos, recuerdo el caso del General Rojas Pinilla.

En el Congreso de la ALAD en Punta del Este (Uruguay) en 2001, Mario Sánchez Medina recibió la Medalla Internacional “Hagedorn”. A esta distinción se refirió Efraim Otero en el Primer Congreso Colombiano de Diabetes, diciendo que Sánchez resume, en su persona y en su obra, la historia de la diabetes en Colombia. En cuanto a su educación de post-grado dice Otero: Buenos Aires en 1945 era uno de los centros mundiales de la actividad diabetológica, casi tan importante como Inglaterra o como Boston: el Instituto de Fisiología del profesor Bernardo Houssay ... llevaba más de una década en sus experimentos clásicos sobre la relación entre la diabetes y la adenohipofisis, estudios que la valdrían al sabio argentino el Nóbel en 1947. El grupo de endocrinólogos bonaerenses

### Lo que debe saber el DIABÉTICO



ASOCIACION DE DIABÉTICOS DEL URUGUAY - MONTEVIDEO

formaba entonces una constelación que nunca, en ningún país latinoamericano, se volverá a repetir: Leloir, el discípulo y colaborador de Houssay en metabolismo intermediario y también futuro Premio Nóbel; Argonz, Del Castillo, Galli-Mainini, Camerini-Dávalos, Braun-Menéndez, para citar tan sólo algunos nombres que nos deslumbraban... En el consultorio que Sánchez mantiene en la ACD, cuelga orgullosamente una carta personal que el Nóbel Houssay le dirigiera hace muchos años.

En 2001 la casa Merck Colombia publicó un hermoso libro titulado “Cuarenta años al servicio de la diabetes”.

Allí se hace un recuento histórico y profusamente ilustrado de la enfermedad, posteriormente con énfasis en el descubrimiento de las biguanidas y particularmente en la metformina. Al final aparecen sendos artículos muy interesantes del endocrinólogo Oscar M. Alba Mendoza de la Clínica San Pedro Claver-ISS de Bogotá, el uno titulado “ El estudio prospectivo de la diabetes del Reino Unido (UKPDS), un avance esperado e importante en la comprensión de la diabetes mellitus tipo 2”, y el otro, “Programa de Prevención de la Diabetes, Diseño del Estudio y Resultados Preliminares”. Este último es un trabajo de investigación creado por el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales del NIH, estudio conocido bajo las siglas DPP.

Por último, queremos citar un artículo de Pablo Aschner publicado en 2002 en *Diabetes & Metabolism Research Review* titulado: ¿Hacia donde va la diabetes en América Latina? Dice él que la incidencia de la tipo 1 va de 0.4 a 8.3 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años, mientras que la prevalencia de la tipo 2 varía entre 1.2 a 8%, mayor en las áreas urbanas. Mientras que la población general en los próximos 10 años aumentará un 14%, la diabetes lo hará en un 38%. Para 2025 habrá más del doble de casos, y la cifra será superior a la de los Estados Unidos, Canadá y Europa. Los factores responsables de este aumento serán los de una mayor expectativa de vida, mayor urbanización de la población y cambios en los hábitos. Debido a que el diagnóstico se retrasa en muchos sitios, entre 10 a 40% de estas personas tienen complicaciones crónicas al momento de descubrir la enfermedad. Los mayores costos corresponden a los de hospitalización, mientras que la mortalidad asociada con la diabetes ha aumentado notoriamente en algunas áreas, por los últimos 20 años.

## **TEMAS SOBRE DIABETES EN LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

Asma, hipertensión, diabetes y cáncer son patologías de común ocurrencia, de las cuales deben preocuparse gobiernos, asociaciones médicas e industria farmacéutica. La diabetes mellitus sobresale por su alta prevalencia (alrededor de un 7% en la población general), pero cercana al 20% si tomamos el grupo etéreo de los mayores de 80 años.

En la diabetes ha habido una transición epidemiológica. Al prolongarse la esperanza de vida, los pacientes tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones crónicas: nefropatía, retinopatía, neuropatía y vasculopatía. Estas complicaciones son incapacitantes y de un alto costo para la sociedad, ya que es la segunda causa de ceguera en el mundo, casi la mitad de los servicios de diálisis son para diabéticos, las amputaciones de miembros son casi cuatro veces más frecuentes en estos pacientes, sin contar con la mayor frecuencia de accidentes cerebrovasculares, infarto agudo del miocardio, complicaciones y secuelas.

La principal institución médica colombiana, la Academia Nacional de Medicina –fundada en 1873 y asesora por ley del gobierno colombiano en asuntos de salud- no ha sido ajena al tema de la diabetes. Comencemos



recordando que la primera publicación hecha en el país titulada “Diabetes Azucarada” correspondió al ginecólogo y expresidente de la corporación, Rafael Ucròs Durán, y fue realizada en 1897, es decir, en el siglo antepasado. En 1945 otro académico, Francisco Gnecco Mozo, imprimió su libro “Diabetes mellitus en la Práctica”. En 1985 ingresé a la Academia con un trabajo sobre “Hipoglicemias”, que obviamente incluía una revisión de los casos de hipoglicemia asociada a insulina, a antidiabéticos y espontánea, en las primeras etapas de la diabetes tipo 2, con una actualización de las interacciones de la insulina y de sus hormonas contrarreguladoras.

Interesado en conocer los factores posibles de riesgo para el desarrollo de una retinopatía diabética en diferentes zonas étnicas y geográficas, a diferentes alturas en el país, Mario Sánchez Medina y Germàn Orjuela estudiaron un grupo de diabéticos insulino-dependientes (entre 20 y 40 años), residentes en alturas de 2.600, 1.600, 1200 y nivel del mar. Se tuvo en cuenta el tiempo de evolución de la diabetes, el estudio del fondo del ojo, proteinuria y hemoglobinas glicosiladas. El principal hallazgo-tal como se anota en otra sección de este libro- es que los pacientes estuvieron desfavorablemente afectados por la altura. Aunque no hubo casos de retinopatía proliferativa, la no proliferativa tuvo una graduación mayor y una evolución más corta en los que vivían a mayor altura, donde las glicohemoglobinas son mayores tanto en los individuos controles como –particularmente- en los diabéticos; posiblemente hay una influencia desfavorable por la menor liberación de oxígeno. Lo curioso en cuanto a la altura es que la incidencia de diabetes es menor en estas poblaciones, si son área rural, como se vio en el estudio de Choachì. La ausencia de genes diabéticos en los amerindios puros es también factor de protección.

En los últimos años se han realizado “Simposios de Diabetes” durante sus sesiones. A finales de los años ochenta hubo uno sobre “Complicaciones Crónicas” en el que participé (tocando las generalidades y luego haciendo énfasis en la neuropatía como problema), además de Jimeno Ramírez Perdomo (del Hospital San Ignacio), quien habló sobre nefropatía diabética y finalmente Álvaro Rodríguez González (de la Fundación Oftalmológica Colombiana), quien como experto que es en retinología, expuso con una amplia casuística su experiencia en retinopatía diabética.

Precisamente este último especialista organizó en los años noventa –como académico y presidente de la Fundación Oftalmológica- un “Simposio sobre Diabetes Ocular”. Los aspectos neuro-oftalmológicos, que enseguida resumimos, estuvieron a cargo de Zoilo Cuèllar Montoya.

Los cambios pupilares en el ojo diabético son de las manifestaciones menos conocidas; histológicamente se ha demostrado la presencia de una miopatía iridiana en los diabéticos, al parecer dependiente de cambios inmunológicos; la característica es una exagerada miosis. Esta miosis existe en los que tienen neuropatía periférica y es un signo muy precoz incluso antes de observarse retinopatía; los cambios pupilares se observan en un 25% de diabéticos con neuropatía autonómica. La velocidad de dilatación pupilar está reducida en los insulino-requirientes. Hay una pupila tónica con una mejor respuesta miòtica ante la estimulación lumínica, con disociación luz-acomodación de cerca (seudo-signo pupilar de Argyll-Robertson). La papilitis, la neuritis retrobulbar y cierto grado de atrofia óptica son comunes en el diabético, no así la neuritis óptica de este origen.

Con una prevalencia de 4 a 9% en los jóvenes diabéticos, se pueden presentar deficiencias en la acomodación (hasta de 3 a 4 dioptrías), bilateral y simétrica, con pupilas normales en estos casos. Un aumento en el índice de refracción del cristalino es más frecuente en quienes se inicia la enfermedad, pues siendo habitualmente presbitas anotan una mejoría en la visión de cerca sin anteojos, mientras que en los que la elevación de la glicemia es acelerada, se desarrolla una hipermetropía.

En los individuos mayores la presencia de una parálisis de alguno (o rara vez de varios) de los nervios oculomotores, puede ser un primer signo de diabetes. Por tratarse de una desmielinización focal del nervio sin degeneración axonal, el tratamiento adecuado de la diabetes produce una recuperación sin secuelas. La parálisis del VI par es la más frecuente, con una súbita aparición de diplopía horizontal homónima, con posición compensatoria de la cabeza.

En la revista Medicina escribí sobre los antecedentes genéticos y ambientales comunes a la diabetes tipo 2 y a la enfermedad cardiovascular. El bajo peso al nacer y la baja ganancia de peso en el primer año se asocia a la aparición décadas más tarde de ambas patologías. Esta nutrición inadecuada de las etapas tempranas limita el desarrollo de los adipositos, convirtiéndose entonces los viscerales –que más fácilmente se hipertrofian- en el depósito de elección para cuando más tarde pero el exceso de ingesta de calorías. Aparecerá la resistencia a la insulina y el síndrome X, viéndose que no sólo la macrosomía de los fetos en la diabetes gestacional sino la desnutrición del lactante los hace propensos a desarrollar la enfermedad. Por otro lado, la glicosilación avanzada de los hiperglicémicos crónicos disminuye la depuración de las LDL, favoreciendo la aterosclerosis. Y al igual que lo que ocurre en relación directa con la dislipidemia, hipertensión y el tabaquismo, la disglucemia ( que significa que aun dentro de su rango normal, entre más elevada, más daño hace) aumenta las posibilidades de desarrollar aterosclerosis.

La fisiopatología de las complicaciones microvasculares y neurológicas es igual en ambos tipos de diabetes, de manera que el mejor control de la glicemia es también definitivo en la diabetes tipo 2, haciendo muy importante el manejo agresivo. Es útil la temprana introducción de la insulino terapia, bien con una dosis nocturna de NPH (que reduzca los niveles de glicemia durante el sueño) en adición a la terapia oral clásica, o dos o tres inyecciones diarias de la hormona. El hiperinsulinismo es más un marcador de resistencia asociado a hiperglicemia y obesidad abdominal que un factor de riesgo coronario en sí mismo. Ocurre que la insulinemia por radioinmunoanálisis mide tanto la hormona como su precursor y la proinsulina es la que más se encuentra en la diabetes tipo 2. El hiperinsulinismo de ayunas en no diabéticos es un marcador independiente de enfermedad coronaria en los hombres, pero el hiperinsulinismo relativo de los insulinomas no altera la incidencia de coronariopatía.

En 1999 se hizo una amplia revisión panorámica de la diabetes, la que estuvo a cargo del peruano Rolando Calderón Velasco (publicación que se hizo también en “Medicina”). La prevalencia de la enfermedad en el mundo para 1995 era de 4.5% pero aumentará a 5.4% en en 2025. De 135 millones en el mundo (y 1.200.000 en Colombia) habrá más adelante

300 millones de diabéticos, y el doble de casos en nuestro país en unos 15 años. Los países en vía de desarrollo llevarán la peor parte en esta epidémica explosión, pues el aumento en estos será del 170% mientras que en los desarrollados será del 42%. En los primeros, la edad prevalente será entre 45 y 64 años, mientras que en los últimos, serán mayores de 65 los más afectados. Hay más mujeres que hombres, y habrá más diabéticos en las áreas urbanas. En cuanto a la cifra diagnóstica de glicemia en ayunas, esta fue bajada de 140 a 126 mg/dl. Lo que aumentará en dos millones y medio y de manera súbita el número de diabéticos en los Estados Unidos. Así como la disminución de la cifra ideal de colesterol aumentó también súbitamente el número de personas con riesgo coronario. Un corolario práctico de estas modificaciones es el aumento de las primas de seguros para los que las solicitan. Se consideran totalmente normales a los que tienen glicemias en ayunas menores a 110, y con “glicemia alterada” a aquellos que la tienen entre 110 y 125 mg/dl.

Se ha establecido firmemente que la hiperglicemia está relacionada con las complicaciones micro vasculares. El tratamiento intensivo con insulina en los diabéticos tipo 1 puede disminuir el tiempo de aparición y la progresión de las complicaciones crónicas –según los resultados del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)- y el estudio de Okubo (en 110 japoneses delegados) demostró que igual beneficio se puede lograr en los diabéticos tipo 2 (con HbA1c de 7.1% versus 9.4% en el tratamiento insulínico convencional). La enfermedad coronaria –según 16 años de Framingham- es mayor en aquellos con glicemias superiores a 120. El estudio de Whitehall arrojó resultados similares.

El DCCT fue un estudio multicèntrico, aleatorizado, diseñado para comparar el tratamiento intensivo versus el convencional sobre la aparición y progreso de las complicaciones. Tres o más inyecciones diarias (o bomba de infusión continua) constituyeron el primer tratamiento, mientras que una o dos inyecciones de insulina fueron el manejo convencional (que se sigue aplicando más frecuentemente en nuestro medio, por razones logísticas). Pero la idea es llegar a la normoglicemia y a la normoglico-hemoglobinemia. 1441 diabéticos con insulino-dependencia (726 sin retinopatía y 715 con alteración moderada) se estudiaron. Se encontró una reducción del 76% en la aparición de la retinopatía (prevención primaria), disminución del 54% en la progresión de la retinopatía – y de 47% en la retinopatía proliferativa- (o prevención secundaria).

Reducción del 39% en los niveles de micro-albuminuria, 54% en macro-albuminuria, y 60% en la neuropatía periférica se obtuvo en el grupo intensivo, con dos o tres veces más incidencia de hipoglicemia severa.

El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) reclutó 5.102 pacientes tipo 2 recién diagnosticados. La retinopatía, la nefropatía y posiblemente la neuropatía se benefician de una reducción hasta 7.0 de la glico-hemoglobina con el tratamiento intensivo, contra un nivel de 7.9% con la terapia convencional, una reducción del 25% en las complicaciones microvasculares. Además se estudió el efecto de sulfonilureas y metformina, inhibidor de la ECA ( captopril) y beta-bloqueador (atenolol), en cuanto a ventajas y desventajas terapéuticas. Por cada punto de reducción de la Hb A1c hubo una reducción de 35% en el riesgo de complicaciones. No pudo en cambio demostrar la

relación directa entre hiperglicemia y enfermedad macro vascular. La reducción de riesgo de infarto de miocardio (fatal y no fatal) y de muerte súbita en un 16%, no fue estadísticamente significativa. 2.3% de insulino-requirientes tuvieron eventos hipoglicémicos en un año.

Si se demostró sin embargo que reduciendo la presión arterial a una media de 144/82 se redujo la hemorragia cerebral, las muertes relacionadas con diabetes, la insuficiencia cardíaca, las complicaciones micro vasculares y la pérdida de la visión. Entre los antihipertensivos para utilizar en los diabéticos tipo 2 se desfavorecieron los betabloqueadores y los calcio-antagonistas de acción corta; se consideró mejor el uso de los IECA y ARA II, se favoreció el uso de las estatinas para las hipercolesterolemias, o de los fibratos, si lo que prevalece es la hipertrigliceridemia.

Ninguno de estos dos grandes estudios han aclarado si la insulinización exógena acelera o no el proceso aterosclerótico. Podría ser que la normalización de la glicemia neutralizara los posibles efectos aterogénicos y trombogénicos sobre el corazón y grandes vasos. La verdad es que dieta, ejercicio e insulino-terapia pueden exitosamente asociarse con metformina (que reduce la producción hepática de la glucosa) o tiazolidinedionas (glitazonas), que mejoran la sensibilidad periférica a la insulina, usando dosis bajas (5 a 10 unidades) vespertinas de NPH, esquema más aceptado por los pacientes.

Desde las primeras determinaciones de insulinemia por Yalow y Berson se encontró hiperinsulinismo en los diabéticos obesos, y luego Reaven configuró el síndrome X, constelación de hallazgos que incluyen la intolerancia a la glucosa, obesidad central, dislipidemia, hipertensión, aumento de los factores protrombóticos y antifibróticos y propensión a la enfermedad aterosclerótica. Resistencia a la insulina existe también en el embarazo, en la terapia glucocorticoide y en el síndrome de los ovarios poliquísticos, razón por la cuál en este último se ha empezado a usar la metformina.

¿Qué papel juega la membrana celular en la resistencia a la insulina? Probablemente esté determinada por cambios en las propiedades de esta membrana. Como están compuestas por una doble capa de lípidos, se ha visto que alterando la cantidad de ácidos grasos y fosfolípidos altera también las propiedades de unión de los receptores de la insulina y además la actividad de las cinasas. El contenido inicial de ácidos grasos en los ésteres de colesterol aumenta –después de la observación por diez años- el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, lo que indica que la alteración en los ácidos grasos precede la aparición de la diabetes. Quizás el aumento de los triglicéridos (que se ve en la enfermedad) provoque un aumento en su incorporación a la membrana, alterando sus propiedades.

La relación entre obesidad y diabetes – que varios de los endocrinólogos colombianos venimos revisando a lo largo de los años- fue presentada también en la Academia de Medicina por Calderón Velasco. No se ha logrado reducir la obesidad –índice de masa corporal mayor a 27.8 en hombres, 27.3 en mujeres- a pesar de las campañas, mientras que si se han conseguido resultados con factores de riesgo como la hipertensión, tabaquismo, sedentarismo e hiperlipidemia. En cinco años, a partir de 1990, la obesidad aumentó de 26 a 34%. Aunque hasta un 90% de los diabéticos tipo 2 son obesos y es más frecuente la aparición de la diabetes en los obesos, hay un porcentaje importante de “excepciones”, debido a que estos dos desórdenes son heterogéneos. El riesgo de

presentar diabetes es mayor si el aumento de peso ha sido de larga duración y ha aparecido después de los 18 años.

Y de la leptina, ¿qué? Esta hormona producida en el tejido adiposo (pero también en estómago y ovarios) regula la ingestión de alimentos a nivel del hipotálamo, pero también contribuye periféricamente al fenómeno de la resistencia a la insulina. Además es angiogénica, lo que la haría importante en la génesis de la retinopatía proliferativa; las drogas antiangiogénicas servirían no sólo en el tratamiento de la retinopatía diabética sino en el manejo del cáncer.

El manejo de la hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hipertensión, se complica con la obesidad. La mortalidad en los diabéticos con exceso de peso se aumenta entre 2.5 y 3.3 veces más que en aquellos que tienen peso normal. Si el exceso es más del 40%, el aumento de la mortalidad es de 5.2 a 7.9 veces mayor. Hay que corregir entonces la obesidad central (abdominal) más que la periférica (caderas, extremidades). Si en la diabetes se corrige la obesidad, la mortalidad –que está aumentada- se iguala a la de la población general.

En cuanto al endotelio, los monocitos de los diabéticos se ligan más ávidamente a estas células. Se piensa que en el endotelio se formarían moléculas específicas que son responsables de la adherencia, migración y acumulación y que estas actuarían como receptores de las integrinas presentes en los monocitos. Entre estas moléculas de adhesión están las selectinas, las osteopontinas y la LDL modificadas. Los macrófagos, derivados de los monocitos, segregan una serie de sustancias que intervienen en el proceso de aterosclerosis. Por otro lado las plaquetas liberan el tromboxano A2 que es vasoconstrictor y agregante plaquetario. Se ha demostrado además que en sujetos normales la administración aguda de una sobrecarga de glucosa impide la vasodilatación. La disfunción endotelial podría ser uno de los componentes de la resistencia a la insulina, y persiste –aun después de desaparecida la hiperglicemia- en los casos de diabetes gestacional. Esta disfunción también juega un papel en los hipertensos que tienen resistencia a la insulina. Las LDL oxidadas también juegan un papel en la disfunción endotelial.

En aquella oportunidad, Rolando Calderón mencionó que como hay diabéticos que desarrollan enfermedad cardiovascular sin tener los factores de riesgo usuales, se ha pensado que existan otros factores de riesgo adicionales: aumento en los niveles de fibrinógeno, homocisteína, ferritina, determinados factores de la coagulación y nuevas lipoproteínas como la Lpa. No parece que haya una relación costo-beneficio clara en la determinación en el diabético de estos nuevos factores de riesgo.

En otra sesión de la Academia un tiempo después, Mario Sánchez Medina expuso los nuevos conceptos sobre la Inmuno-patogénesis de la diabetes tipo 1. Allí existe un proceso órgano específico en el cual las células beta se destruyen por mecanismos mediados por autoanticuerpos y por productos de células T autorreactivas que desencadenan inflamación y alteraciones anatómicas y funcionales en el órgano afectado. Hay una susceptibilidad hereditaria y una asociación con los alelos HLA DR3 y DR4. Factores ambientales, infecciosos, químicos y nutricionales inician o precipitan el

progreso de la diabetes. Hay una intolerancia de las células beta a moléculas específicas como el alfa-interferón, el factor de necrosis tumoral alfa, y la interleucina 1-alfa. Revisó Sánchez Medina en su presentación ante la Academia de Medicina los mecanismos del proceso autoinmune, la coestimulación celular y la inmunoregulación de las citoquinas; la terapia génica y la prevención del daño del islote, inducción de la tolerancia; la modificación de la presentación del antígeno, la interferencia en la coestimulación; citoquinas inmunoreguladoras, células dendríticas, intervención en la apoptosis. Planteada la transferencia de genes y la inmunopatología de la diabetes 1, se vislumbran métodos



para inducir la tolerancia al aloinjerto, y quizás también en un futuro, al xenoinjerto. En aquella oportunidad también Ignacio Zarante, director del Instituto de Genética de la Universidad Javeriana, habló de la terapia génica que “se utiliza para el tratamiento de enfermedades unigénicas, cáncer, infecciones y otras como la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoidea o la diabetes mellitus”.

En el número de abril 2002 de la revista Medicina discutí la prevalencia de la diabetes en un artículo sobre los hispanos de las dos Américas, comentando que “sabíamos que países de gran altura como Bolivia o Perú, tenían baja incidencia de diabetes mellitus; pero que la situación en el atrasado campo de esos países no era la misma que en las grandes ciudades de esas mismas naciones sub-desarrolladas”. El común denominador de la baja prevalencia es una altura superior a 3000 metros sobre el nivel del mar y el hecho de ser rurales o indígenas. Hice una revisión de artículos con casuística sobre diabetes, escritos por médicos de países latinoamericanos, particularmente andinos y centroamericanos. Destaqué el problema de que el 40% de la población diabética de los Estados Unidos corresponde a hispanos, por lo que el Programa Nacional de Educación en Diabetes de ese país ha lanzado una campaña nutricional dirigida a los latinos diabéticos o en alto riesgo de padecer la enfermedad. Se trata de corregir el sobrepeso y la falta de ejercicio. También anoté que en un estudio realizado entre gentes mexicano-americanas en Texas, se encontró un gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 localizado en la región distal del brazo largo del cromosoma 2. Esta población tiene un riesgo 2.8 veces mayor para desarrollar esta enfermedad, según se desprende del estudio de los haplotipos para el UCSNP-43, único nucleótido con fuerte asociación para este tipo de diabetes, que implica un cambio de guanina por adenina y que está localizado en el intrón 3.

El tema de la diabetes ha sido y seguirá siendo de suma importancia para la Academia Nacional de Medicina de Colombia, y en especial en los años por venir, cuando la incidencia de la enfermedad alcanzará sus máximos históricos en el país.

## **DIABETES EN LAS DIFERENTES ESPECIALIDADES**

Debido a las alteraciones metabólicas y degenerativas, y a la glicosilación de las proteínas, no hay campo de la medicina en la diabetes no ejerza una influencia especial. Aunque hay

especialidades donde es más importante ( cardiología, oftalmología, nefrología y neurología, aparte claro está de la endocrinología), tanto el médico general como el internista, el pediatra, el ginecólogo, el cirujano y el odontólogo, por ejemplo, deben estar informados de esta patología porque en circunstancias especiales deberán hacer cargo del manejo de los enfermos con diabetes. De esta manera hemos encontrado que muchas investigaciones sobre esta patología han sido realizadas por profesionales de la salud distintos del diabètologo, y del mismo médico.

La principal causa de morbi-mortalidad en el diabético tipo 2 es la cardiovascular. Varias instituciones universitarias se han interesado en estudiar la relación entre estas dos patologías. En 1988, Luis Concha y Oscar Castaño del Hospital de Caldas valoraron el comportamiento de 137 pacientes que en cuatro años egresaron con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio en este nosocomio de Manizales. Hombres en sus dos terceras partes, el 38% de las necrosis eran de cara anterior, 62% de posterior; por localización topográfica, 48% transmurales, 36% subepicàrdicos y 16% subendocàrdicos. La mortalidad general fue de 23%, y los factores de riesgo más frecuentes fueron el tabaquismo, hipertensión arterial, antecedentes de enfermedad coronaria (familiares o personales), ningún antecedente positivo o diabetes mellitus, esta última enfermedad en un 9% de los casos. Las complicaciones fueron extrasístoles ventriculares, asistolia, bradicardia o taquicardia sinusal iniciales o bloqueo de rama derecha. Sólo un 24% no presentaron complicaciones durante la hospitalización. La inclusión de la diabetes como factor de riesgo coronario se muestra en otros estudios: el de las 266 pruebas de esfuerzo practicadas en la Clínica Shaio de Bogotá (de las que cerca de la mitad resultaron positivas), obstrucción coronaria significativa al cateterismo en la tercera parte, y factores de riesgo directamente proporcionales a la coronariopatía representados por la mayor edad, sexo masculino, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, hiperuricemia, enfermedad valvular entre otros datos. 152 eventos coronarios se presentaron posteriormente. En 1000 carótidas examinadas por un Doppler a color, se encontró una alta incidencia de obstrucción asociada a enfermedad coronaria; después de la hipertensión, tabaquismo e hiperlipidemia, el principal factor de riesgo fue diabetes, en un 15%, lo que se debe tener en cuenta cuando a estos pacientes se les van a practicar procedimientos mayores, pues hay hacer protección cerebral también. Por otro lado María Isabella Grueso y Alicia Velasco mostraron que en un grupo de 75 periodistas de El Espectador, la presencia de factores de riesgo coronario fue relativamente alta, y que los antecedentes de diabetes fueron positivos en un 35%.

En cuanto a enfermedad coronaria y cirugía, un estudio del Hospital Militar sobre 95 de 147 pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo, mostró una serie de complicaciones cardiacas, entre los que 11.5% eran diabéticos. De 302 enfermos revascularizados en la Shaio, el 22% eran diabéticos. Esta enfermedad también mostró que se aumenta el riesgo relativo de presentar eventos coronarios en pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal según el estudio de Llerena y Llerena y un factor para tener en cuenta en los programas de rehabilitación coronaria. En la Shaio se siguieron 6 diabéticos tipo 2 post-infarto o angina, que fueron rehabilitados con 3 sesiones a la semana por 4 semanas, y otras 4 de programación ambulatoria. Los ejercicios fueron aeróbicos en bandas sin fin, con velocidad máxima entre 50 y 70%. Los resultados fueron buenos pues se obtuvo un incremento progresivo de la adaptación fisiológica al ejercicio,

con respuesta cardiovascular adecuada y sin riesgo adicional alguno. Sin embargo, los parámetros bioquímicos analizados (hemoglobina glicosilada, glicemia e insulinemia), no presentaron variaciones significativas. Es sabido además que los eventos cardiacos o cerebro-vasculares pueden producir hiperglicemia en no diabéticos, cetoacidosis o estados hiperosmolares en diabéticos (y no diabéticos), complicaciones hidroelectrolíticas, aumento en la incidencia de infecciones entre otras complicaciones. Adicionalmente la incidencia de infartos miocárdicos indoloros que se detectan ante la presencia de complicaciones serias como por ejemplo un edema pulmonar agudo, está aumentada en los pacientes diabéticos.

Una complicación clásica de la diabetes es la ocular. Para 1986, Arciniegas y colaboradores de la Clínica Barraquer de Bogotá publicaron en *Annals of Ophtalmology* su experiencia con la vitrectomía pars plana en 150 pacientes con retinopatía diabética. En este estudio también analizaron factores tales como la edad, indicación para la cirugía, tipo de cirugía, dependencia a la insulina, riesgo de complicaciones y tratamiento post-operatorio. Para 1988, uno de los principales expertos en retina de la región, Alvaro Rodríguez (de la Fundación Oftalmológica Nacional)



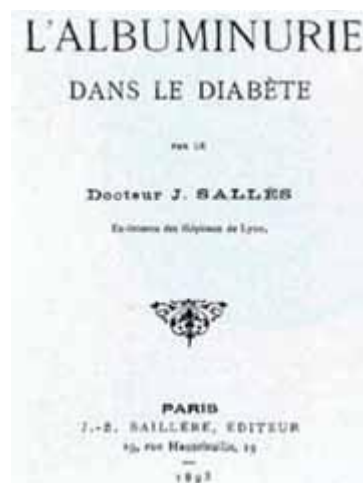
publicó en la revista *Cirugía* su experiencia con la regresión clínica de la neovascularización en 114 ojos afectados con retinopatía diabética proliferativa luego de la fotocoagulación panretiniana con el láser azul-verde de argón. Los 114 ojos eran de 60 diabéticos tipos 1 y 2, con evolución promedio de la diabetes de 14 años, con edades entre 17 y 78 años, 36 hombres y 24 mujeres. Otras alteraciones oculares asociadas fueron catarata, glaucoma y rubeosis del iris. El tratamiento no fue exitoso en un reducido número de pacientes, donde se observaron algunas complicaciones del procedimiento. En Bucaramanga se encontró que el 68% de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna algún tipo de patología ocular, 28% en el fondo de ojo, debido bien a retinopatía hipertensiva o bien diabética.



En 1995 se llevó a cabo en Bogotá un taller patrocinado por la OPS sobre salud ocular y prevención de la ceguera por diabetes. Se valoraron estrategias para detectar los casos, manejo por el oftalmólogo general y exámenes y tratamientos especiales. En el primer punto se recomendó practicar exámenes oftalmológicos anuales a partir

del quinto año de diagnosticada la enfermedad si esta aparecía antes de los 30 años, o inmediata si la diabetes se diagnostica después de esa edad. También deberá hacerse esto en todas las diabéticas que planeen embarazarse o en los diabéticos convalecientes de infecciones sistémicas graves. El oftalmólogo general seguirá los síntomas clínicos y ordenará exámenes específicos, y dirigirlos a tratamiento con láser o vitrectomía. Por último en 1995, Amparo Carreño del Hospital Simón Bolívar practicó extracción extracapsular de catarata más implante de lente intraocular de cámara posterior en 20 diabéticos. Cuarenta de ellos presentaban cataratas bilaterales.

Miles de pacientes son sometidos anualmente a diálisis por enfermedad renal terminal, y 300 trasplantes renales se hacen al año en Colombia; una de las causas más frecuentes es la nefropatía diabética. Esta manifestación microangiopática tiene una mayor posibilidad de desarrollarse en los diabéticos tipo 1, pero se ven más casos de diabetes 2 porque el mayor volumen está allí. Un control agresivo de la diabetes, con manejo de la hipertensión y detección precoz de la microalbuminuria, con administración de inhibidores de la ECA o ARA II, puede retardar la enfermedad. En estos enfermos, los requerimientos de insulina van paulatinamente reduciéndose.



La frecuencia de la enfermedad renal terminal que excede el número disponible de aparatos para hemodiálisis ha hecho que se utilice ampliamente en América y Europa la diálisis peritoneal continua ambulatoria. En la sección renal del Hospital San José iniciaron este programa en 1981 y en 6 años estaban incluidos 12 nefrópatas diabéticos de un total de 82 pacientes tratados por este medio.

Un estudio multicéntrico muy importante fue el liderado por Germán Gamarra, que con un diseño de corte transversal se publicó en Acta Médica en 1998 y que demostró una alta prevalencia de infección por *Tripanosoma cruzi* (6.7%) en los pacientes crónicamente dializados, pero con menor incidencia en la costa atlántica y occidente. 1360 pacientes ubicados en 31 unidades de diálisis ubicadas en 5 zonas del país (central, que incluyó Bogotá), Santanderes, Costa Atlántica, Medellín y Eje Cafetero y Occidente. El 62% eran hombres con una edad promedio de 48 años, y un 76% fueron atendidos en zonas no endémicas para Enfermedad de Chagas. 28% tenían nefropatía de origen desconocido, 26% hipertensiva, 20% diabética y 12%, glomerulonefritis. 987 encuestados habían sido tratados sólo con hemodiálisis y 104, sólo con diálisis peritoneal. Los demás habían recibido ambas formas de tratamiento, que llevaba entre 6 meses y dos años en 68% de los casos. 23% nunca habían sido transfundidos y 20% recibían eritropoyetina.

En cuanto a los trasplantes simultáneos de páncreas y riñón (con Pancreato-duodeno-cistostomía), la literatura colombiana informa 5 casos operados en Medellín y 3 casos en la Clínica San Pedro Claver-ISS de Bogotá. El primer caso de Colombia se trasplantó en Medellín y correspondió a un hombre de 36 años que sufría desde los 17 una diabetes tipo 1 y que presentaba insuficiencia renal terminal; lamentablemente murió después de una mejoría transitoria. El segundo caso tenía características clínicas similares, 10 años de retinopatía diabética y 8 de falla renal crónica. A este paciente si le fue bien y dos años más tarde tenía una función renal normal y estaba insulino independiente. Dos casos similares más tuvieron también buenos resultados (el cuarto tenía además hipertensión arterial con retinopatía hipertensiva severa) y el quinto fue un niño de 9 años. Tres casos con buenos resultados fueron informados por el grupo de la San Pedro, discutiendo ellos la valoración pretrasplante del receptor, la técnica quirúrgica utilizada, las soluciones con las que se preservaron los órganos, complicaciones y sobrevida de paciente e injerto. El control post-trasplante de los niveles

de glicemia en estos insulino-dependientes es efectivo. Estas casuísticas fueron publicadas en la revista Cirugía.

En cuanto a la neuropatía, los diabetólogos sabemos que es frecuente y que se encuentra en un alto porcentaje de enfermos con más de cinco a diez años de evolución. La periférica es la más común, aunque se ven también las vejigas neurogénicas y la impotencia sexual neuropática, y cada vez menos las diarreas diabéticas. Jimmy Shiemann y Ricardo Zurek analizaron en 1980 las características de 70 pacientes con neuropatía periférica atendidos en un periodo de 6 años en el Instituto Neurológico de Bogotá, de un total de 5601 enfermos hospitalizados. Ellos excluyeron algunas neuropatías especiales y las traumáticas, y observaron que la causa más frecuente fue la diabetes, responsable de la tercera parte de los casos. En los hombres fue casi el doble que en las mujeres, y el trastorno se vio más hacia la quinta década de la vida. Consideran que siendo tratable la diabetes, el pronóstico mejora con el buen control y otras medidas terapéuticas como drogas que aumenten el umbral del dolor, además del cuidado del pie diabético. En cuanto a la determinación de la velocidad de conducción nerviosa periférica, esta varía inversamente con la estatura, según lo determinó Oliveros quien midió esta velocidad para el nervio ciático-poplíteo externo en 25 estudiantes de sexo masculino y estaturas variables. Recomienda tener en cuenta esta corrección para estatura en diabéticos o en urémicos.

Aunque en los diabéticos se pueden observar trastornos del metabolismo del colágeno que produzcan en ellos alteraciones reumatológicas, factores genéticos y ambientales diferentes podrían incidir en las dos patologías. Rita Sierra y Fernando Chalem valoraron 27 diabéticos tipo 1 y 50 tipo 2, encontrando una frecuencia de movilidad articular limitada en un 30% del primer grupo y 20% del segundo, mientras que los cambios escleroedematosos de piel se presentaron en 44% y 33% respectivamente; las complicaciones extraarticulares (tenosinovitis flexora, contractura de Dupuytren), se vieron por igual en ambos grupos. El tiempo de evolución incidió en la aparición de limitaciones de la movilidad articular. Hubo pacientes que tenían severa retinopatía y sin embargo no había limitación de la movilidad.

Aunque la diabetes no es la causa principal, otro trastorno común que puede encontrarse es el síndrome del túnel carpiano. Pedro Farias, del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, valoró 83 casos observados en dos años, lo que fue la tercera patología en frecuencia después de la artrosis y artritis reumatoide. Como esta es la causa más común de túnel carpiano, se excluyeron los casos secundarios a esta enfermedad, y quedaron para tratamiento conservador 50 pacientes con 80 manos afectadas, bilateral en 30 casos, y 15 manos derechas dentro de las 20 unilaterales. El 44% fue idiopático, y ahí tal vez juega un papel causas laborales, como en las secretarías que pasan horas usando las manos para mecanografiar, y situaciones similares. Los demás casos se asociaron a artrosis (29.6%), diabetes (21.4%), diabetes con hipotiroidismo en dos enfermos, y el resto se asoció con síndrome de partes blandas y embarazo. Remisión de síntomas hasta por un año se observó después de la infiltración en 21 casos, y la recurrencia o ausencia de respuesta se vio particularmente en aquellos pacientes que tenían una evolución mayor a dos años.

Tanto los anestesiólogos como los cirujanos tienen interés en la diabetes, pues particularmente en las intervenciones largas o en pacientes severamente enfermos o politraumatizados, la hiperglicemia puede acentuarse severamente, y ser motivo de una complicación adicional que requiere tratamiento especial. Al efecto hemos encontrado en la literatura colombiana algunas revisiones sobre el manejo, aunque no vimos publicaciones de casuísticas particulares en relación con guías terapéuticas.

Varios trabajos, revisiones y tesis de grado se han realizado en nuestra patria en relación con medicina oral y diabetes. La Revista de la Federación Odontológica Colombiana dedicó por ejemplo en 1985 un número dedicado a diferentes aspectos de la diabetes, con artículos escritos por varios diabetólogos establecidos en la capital. Un estudio hecho en la Universidad del Bosque comprobó en 10 diabéticos y 10 controles con diversos grados de enfermedad periodontal o con periodonto sano, que la quimiotaxis de los glóbulos blancos polimorfonucleares presenta dificultades en los diabéticos, pero que el estímulo con terapia higiénica y controles semanales durante dos meses normalizó esta disfunción leucocitaria. Otras investigaciones sobre este tema se han venido mencionando a lo largo de esta obra.

En especialidades como la pediatría, la geriatría y la gineco-obstetricia, se pueden presentar situaciones especiales. Callamand fue el primero en analizar la experiencia con niños diabéticos en su tesis de grado; la enfermera Elsa Muñoz analizó 38 historias de adolescentes y jóvenes diabéticos en la ACD, que aunque eran de estrato medio-bajo, sabían leer y escribir. Cerca de 65% eran hombres, con edad promedio de 15 años, talla de 1.57 y evolución de 5.4 años. El conocimiento de la enfermedad y el autoconcepto fueron moderadamente positivos. En cuanto a la geriatría, es importante saber que, además de la hipertensión, artrosis, EPOC, enfermedad coronaria, várices, enfermedad ácido-péptica, cataratas y fracturas, la diabetes fue de las entidades más prevalentes (5.8%) en un grupo de 370 ancianos del área urbana, entrevistados en 1993.

En cuanto a diabetes gestacional, varias revisiones de autores nacionales han sido publicadas. Encontramos un par de artículos que revelan la experiencia local en el tema. El informe más importante corresponde al Hospital de la Universidad del Valle, clínica de embarazo de alto riesgo. Gustavo Gómez y Julio Mesa valoraron 193 diabéticas, todas manejadas con dieta pero 50 de ellas con insulina. La incidencia institucional de esta complicación fue del 0.34%, no hubo mortalidad materna, la mortalidad fetal fue de 5.1%, macrosomía fetal de 15.7% y tasa de cesáreas, 40%. En un análisis de 402 pacientes cuyo parto fue atendido en el hospital distrital Simón Bolívar. Aunque 6.6% de los recién nacidos fueron macrosómicos, sólo cinco maternas(2%) tuvieron glicemias anormales durante el embarazo.



En el Instituto Materno-Infantil de Bogotá se midió el impacto sobre la glicemia de 104 neonatos, de tres tipos de alimentación: leche materna, jugo de guayaba o ambos alternados; los recién nacidos fueron producto de un embarazo y parto normales, con Apgar 7/10. Las glicemias del cordón umbilical fueron de 60 mg/dl, bajaron a las 3 horas, y en las primeras 24 horas las glicemias se estabilizaron entre 30 y 50 mg/dl. No hubo diferencia significativa entre los grupos.

Toda esta información nos indica que la totalidad de los profesionales de la salud deben estar al tanto de las complicaciones de la diabetes, y de los adelantos en el manejo de este trastorno metabólico.

## **Lo que se ve hacia el futuro**

Después de fracasos iniciales, la terapia génica está otra vez sobre el tapete. Hay mejoras en las técnicas de transferencia genética, lo que lleva a buenos niveles de expresión transgénica para lograr buenos efectos terapéuticos. Como requisito previo se necesita transferir beta-células con vectores eficientes y seguros que estén disponibles para transducir las células productoras de insulina in vivo o ex vivo, y prevenir la destrucción auto inmune de las células beta que se ve en la diabetes tipo I, pues se trata de proteger los islotes residuales en personas pre-diabéticas o en alto riesgo de volverse diabéticas. La producción por ingeniería genética de células beta artificiales compensarán la masa endógena de células alfa, lo que restauraría una producción insulínica regulada. La reciente inyección de genes que lograron convertir los hepatocitos de ratones en células beta –de esta manera curando transitoriamente su diabetes- se ensayará posteriormente en humanos, una vez se compruebe que el procedimiento es seguro; se necesita un acoplamiento de la síntesis y liberación de la insulina transgénica con las concentraciones de glicemia, en particular en lo que se relaciona con los actuales promotores que controlan a nivel de transcripción la expresión ectópica de insulina en los hepatocitos autólogos. Los vectores virales que se han venido utilizando (adenovirus, retrovirus, etc) tienen inconvenientes que deben ser superados. Otro avance importante es el que se refiere a la bioingeniería de beta-células provenientes de células madre pluri-potenciales, de células no-beta o de células asesinas.

El trasplante de islotes pancreáticos ha tenido un éxito modesto, debido a la escasez de tejido donante y la pérdida de función del injerto a medida que pasa el tiempo; sólo un 9% de independencia de la insulina se logró inicialmente después de un año de trasplantado el paciente. Uno de los mayores expertos en este campo es precisamente el endocrinólogo pediatra colombiano Alberto Hayek Díaz, profesor de la Universidad de California e investigador del Instituto Whittier de La Jolla. Muchas de sus –alrededor de cien- publicaciones indexadas se refieren a estudios en este campo. En 2003 se informó que el trasplante de páncreas vascularizado –usualmente asociado con trasplante renal- puede curar la diabetes tipo I, según lo muestra la experiencia de 15.000 de estos trasplantes realizados en el curso de tres años. Una alternativa que atrae es el trasplante de islote aislados pues minimiza la cirugía y sus complicaciones. Sin embargo, además de los problemas que surgen con la inmunosupresión – no obstante mejores regímenes han sido desarrollados por científicos canadienses, mientras que sus resultados tratan de ser reproducidos por el NIH- el obstáculo más importante es la falta de suficientes órganos humanos. Según una estadística de 1999, sólo habían 5882 páncreas donados, de los cuales se esperaba que únicamente la mitad suministraran islotes de utilidad en la clínica. Una reciente revisión sugiere que en el presente es necesario seguir con el trasplante

alogeneico, pero que el trasplante de células madre pancreáticas –o de células embrionarias que se puedan diferenciar posteriormente en células productoras de insulina- será lo que utilizará en el futuro.

Se habla también de la terapia de regeneración, la que puede combinarse con los trasplantes, la terapia celular, génica o farmacológica –para promover la proliferación beta-celular y la neogénesis- que en un futuro podrían suministrar una cura para la diabetes. La terapia regenerativa se ha clasificado en tres categorías, la primera de las cuales es la regeneración In Vitro de células cultivadas trasplantadas- que incluyen las mencionadas células madre embrionarias o las pancreáticas y las líneas beta-celulares- asociando el procedimiento con inmuno-supresión o inmuno-aislamiento; una segunda categoría es regeneración ex vivo, que utilizaría las células madres de la médula ósea del propio paciente, aun cuando hasta el momento no ha sido posible que estas células madre puedan producir insulina. Finalmente está la regeneración In Vivo de las propias células del paciente.

Otro método que se está investigando es el de los agentes inmunomoduladores – o vacunas- que cambiarían la respuesta inmune de una destructiva (mediada por linfocitos T ayudadores tipo 1) a otra más benigna (mediada por los tipo 2), que induce células T reguladoras antígeno-específicas, descarta las T auto reactivas o previene la interacción de las células inmunológicas. Estas investigaciones sobre sustancias protectoras de los islotes han sido exitosas en modelos animales tales como el ratón diabético no-obeso, aunque no se ha podido trasladar el efecto a los seres humanos. Se han logrado sin embargo efectos benéficos en estudios pilotos, en los cuales se ha usado un péptido de la proteína 60 de choque de calor, que es un anticuerpo anti-CD3. El desarrollo de marcadores confiables de inmuno-regulación permitiría un tamizaje más eficiente y rápido para seleccionar los candidatos a esta vacunación. En una reciente revisión publicada en el New England Journal of Medicine sobre el tema, R. Paul Robertson dice: El sueño -que empezó en 1972- de poder trasplantar islotes a pacientes con diabetes para restaurarles la normoglicemia y eliminar la necesidad de inyecciones de insulina, es ahora un trabajo en proceso. Deben aún resolverse muchos problemas importantes antes que se pueda realizar dicho trasplante como una opción terapéutica convencional. El éxito mundial de este trasplante es un reconocimiento al procedimiento más eficiente, especialmente desde que se usa órgano de donante único.

Entre los problemas prácticos que requieren solución están las pérdidas grandes de islotes durante el aislamiento y purificación, las complicaciones clínicas asociadas con el sitio hepático, las reacciones adversas a las drogas inmuno-supresoras y la disponibilidad insuficiente de tejido. Hasta entonces, sólo los centros sólo especializados podrán realizar el trasplante de islotes. Sólo en tiempos recientes se ha obtenido información sobre los beneficios a largo plazo del trasplante con respecto a las complicaciones secundarias de la diabetes; no obstante, está claro que los problemas restantes deben ser solucionados por medio del uso de métodos científicos actualmente disponibles. Las buenas noticias son que los porcentajes de trasplante exitoso están aumentando, y cada éxito nos está enseñando valiosas lecciones sobre cómo mejorar el reemplazo de la beta-célula en los pacientes con la diabetes.

Obviamente el papel que jugarán los diabetólogos en Colombia será primordialmente en el campo epidemiológico, en el educativo, en el diagnóstico precoz –sucedáneo de una mayor cobertura en salud- y de la aplicación de nuevas tecnologías y tratamientos. Como hemos mencionado anteriormente, se han logrado avances –particularmente en los grupos antioqueños- sobre los aspectos hereditarios de la diabetes tipo 1, en lo que se relaciona con la presencia de genes específicos en determinadas familias estudiadas.

## Bibliografía

1. Ucròs Durán R. Diabetes Azucarada. Tesis de Grado. 1897.Bogotá.
2. Labbè M, Cumston CG. A clinical treatise on diabetes mellitus. W.Heinemann Medical Books Ltd. London, 1922.
3. Obregón Jarava F. Estudio fisiopatológico de la diabetes azucarada y su tratamiento. Editorial Minerva, Bogotá. 1922.
4. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med. 1922.7:256-271.
5. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus, preliminary report. Canad Med Ass J 1922. 2: 141-146.
6. Gnecco Mozo F. La Diabetes en la Práctica. Editorial Cromos, Bogotá. 1936.
7. Sánchez-Medina M. Intolerance des graisses chez les diabetiques a Bogotá. First International Congress of Diabetics (Amsterdam). 1952.p. 175.
8. Guthrie D. Historia de la medicina. Salvat Editores, Barcelona. 1953.
9. Sánchez-Medina M. La sulfanil-carbamida en el líquido cefalorraquídeo. Rev Soc Col Endocrinol 1958. 1:253. Garrido R. Estudio sobre diabetes y cáncer. (Tesis de Grado) 1958.
10. Gamboa P, Rodríguez C. Manifestaciones orales de la diabetes.1959.(Tesis de Grado).
11. Saravia R. Creatina en los síndromes anémicos nutricionales y en la diabetes. (Tesis de Grado). 1959.
12. Callamand J. Contribución al estudio de la diabetes infantil. (Tesis de Grado) 1959.
13. Medina J, Ospitia M y cols. Estudio histopatológico de la encía en el diabético.(Tesis de Grado) 1959.
14. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Colesterol en diabéticos a 2.650 mts. En Bogotá. Rev Soc Col Endocrinol 1959. 2:19.
15. Sánchez-Medina M. Experiencias con clorpropamida en diabetes mellitus. El Diabético 1959. 3: 121.
16. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Experiencia clínica con ciclohexamida. Rev Soc Col Endocrinol 1961. 3: 9.
17. Almànzar R. La prueba de la tolbutamida endovenosa en pacientes diabéticos. (Tesis de Grado) 1962.
18. Ríos L. Cuerpos cetónicos en la orina de los diabéticos. (Tesis de Grado). 1963.
19. Contreras A, Díaz E. Prueba de tolerancia a la glucosa en cretinos. (Tesis de Grado). 1963.

20. Mendoza-Hoyos H, Sánchez-Medina M. La nialamida como posible agente protector en el curso de la retinopatía diabética. II Simposio Panamericano sobre Farmacología. Guadalajara, México. 1963.
21. Nieto CH, González J. Prueba de la clorpropamida endovenosa.(Tesis de Grado). 1965.
22. Reyes-Leal B. Diabetes Mellitus. Rev Soc Col Endocrinol 1966. 4:85-96
23. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Diabetes Mellitus en Colombia. Rev Soc Col Endocrinol 1966.4:97-136.
24. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Coexistence of allergy and diabetes. J Asthma Res 1966.3:233-8.
25. Cortázar J, Gaitàn M, Sánchez M. Algunos aspectos de la coexistencia de diabetes mellitus y cáncer. Rev Soc Col Endocrinol. 1967.4: 201-209.
26. Sánchez M, Bahamòn R, Ramírez G, Callamand J y cols (ACD), Reyes-Leal B, DeNogales C (U.Nal), Gutiérrez A, Tovar L (ISS). Simposio sobre diabetes, III Reunión Anual de la SCE, Popayán. Rev Soc Col Endocrinol 1967.4: 175-250.
27. Lukens FD. Diabetes Mellitus. In "Osler's Textbook revisited. (Harvey AM, McKusick V, Eds). Meredith Pub Co.,New York. 1967.pp.196-237.
28. Sánchez-Medina M, Cortázar J. La prueba de transformación de linfocitos en blastos en alergia a la insulina. Rev Soc Col Endocrinol 1968. 5:126-130.
29. Reyes-Leal B, DeNogales C. Modificaciones en la tolerancia hidrocarbonada de pacientes diabéticos e hipertensos después de la administración de potasio. Rev Soc Col Endocrinol 1968. 5:131-133.
30. Cortázar J. Fundación de la Asociación Colombiana de Diabetes. Rev Soc Col Endocrinol 1968. 5: 140-141.
31. Reyes-Leal B, Guardiola A. Criterios de normalidad del test de tolerancia a la glucosa en Bogotá. Rev Soc Col Endocrinol 1968.5: 142-145.
32. Luján MA, Torres A, Pérez R, Morón D. Efectos hormonales "in vivo" en la toma de glucosa y formación de glicógeno determinadas en el corazón aislado de sapos. Rev Soc Col Endocrinol 1968. 6:20-24.
33. Reyes-leal B, Gutiérrez L, Arias LE, Friede J. Prevalencia de diabetes mellitus durante el embarazo. Rev Soc Col Endocrinol 1968.6: 43-49.
34. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Tratamiento de la diabetes mellitus con glihexamida. Rev Soc Col Endocrinol 1968.6: 50-59.
35. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Experiencia clínica doble-ciega con fenfluramina en diabéticos obesos. Rev Soc Col Endocrinol 1969. 6: 95-104.
36. Molina I. Prediabetes, periodos de la diabetes mellitus. Rev Soc Col Endocrinol 1969.6: 111-123.
37. Corredor C. Interrelaciones metabólicas de lípidos y glicidos. Rev Soc Col Endocrinol 1969. 7: 45-52.
38. Bernal E, Salazar O, Reyes-Leal B. Ion potasio y metabolismo hidrocarbonado. Rev Soc Col Endocrinol 1970.8: 72-85.
39. Salazar O, Franco-Sáenz R, Reyes-Leal B. Coma hiperosmolar hiperglicémico no cetósico. Rev Soc Col Endocrinol 1970. 8:86-95.
40. Sánchez-Medina M, Cortázar J. Estudio inicial de parientes de diabéticos en Colombia. Rev Soc Col Endocrinol 1970. 8: 96-119.
41. Mesa A, Jácome A. El uso del fenformin como coadyuvante en el manejo de los diabéticos recibiendo dosis altas de insulina. Vniv Med 1971. 13:149-154.

42. Sánchez G, Duque A, Ucròs A. Cambios vasculares en pacientes diabéticos, hallazgos en el pabellón de la oreja. *Rev Soc Col Endocrinol* 1972. 8: 37-45.
43. Reyes-Leal B, Bernal E, Castro A, Guardiola O. Estudios sobre la secreción de insulina. *Rev Soc Col Endocrinol* 1973. 9: 5-21.
44. Sánchez-Medina M, Orjuela G. Lesión retiniana no proliferante en la diabetes mellitus. *Rev Soc Col Endocrinol* 1973. 9: 22-28.
45. Reyes-Leal B, Castro A, Bernal E, Guardiola O. Role of the duodenum in insulin secretion. *Sem Hop* 1973. 49:1611-1617.
46. Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. Editorial científico-técnica, Instituto cubano del libro. La Habana, 1975.
47. Sociedad Colombiana de Endocrinología. Monografía sobre Diabetes R. Gómez-Cuevas, editor). Bogotá, 2ª. Edición. Litográficas del Comercio, 1977
48. Sánchez-Medina M, Ospina JE, Soler E, Dorado JA y colaboradores. Angiopatía diabética. En "Monografía sobre diabetes" (R. Gómez-Cuevas, Editor). Litográficas del Comercio, 1977.
49. González J. Morbilidad de la diabetes en Colombia. En "Monografía sobre la diabetes" (Gómez-Cuevas, editor) Litográficas del Comercio, 1977.
50. Escallòn H. Funcionamiento de los servicios de diabetes mellitus en el ISS de Cali. En "Monografía sobre diabetes" (Gómez-Cuevas, Editor). Litográficas del Comercio, 1977.
51. Krall LP. Diabetes Manual. Lea&Febiger, Philadelphia, 1978.
52. Carrillo G, Jácome A. Hipoglicemiantes orales, efectos colaterales y estudio UGDP. *Vniv Med* 1978. 20: 129-142.
53. Krall LP y colaboradores. Sumario de las conferencias del X Curso Panamericano para Graduados, "Diabetes Mellitus en Medicina General". Bogotá, 1980
54. Shiemann J, Zurek R. Neuropatías periféricas. *Neurol Col* 1980.4: 461-468.
55. Reyes-Leal B. La diabetes mellitus en el adolescente. En "Medicina del Adolescente" (A.Ucròs,C.Moreno,Eds) Ediciones rosaristas, Bogotá. 1981.pp.141-147.
56. Bliss M. The discovery of insulin. U.Chicago Press. 1982.
57. Brodoff BN, Bleicher SJ. Diabetes mellitus and obesity. Williams&Wilkins, Baltimore. 1982.
58. Rosebaum I. Problemas en el manejo clínico de la diabetes mellitus (Edición especial). *Vniv Med (U Javeriana,Bogotá)*. 1983.25: 215-311.
60. Holguín Pastrana R. La diabetes mellitus y los estados hiperglucémicos, revisión de la literatura (Inédito). 1983.
61. Aschner P. La cartilla del diabético. 1ª.Ed., Bogotá, Ukapel Impresores,1984.
62. Pino JA, Gaitàn E y colaboradores. Resistencia a la insulina, acanthosis nigricans y escleredema diabeticorum. *Acta Mèd Col* 1984. 9:341-345.
63. International Diabetes Federation. Libro mundial de la diabetes en la práctica (M. Sánchez-Medina, Editor). Editora Guadalupe, Bogotá, 1985.
64. Aschner P, Jácome A, Jiménez L, Anzola MI. Síndrome de secreción ectòpica de ACTH por un carcinoma de células en avena de pulmón. *Acta Mèd Col* 1985. 10:259-262.
65. Bruni B. Centro Karen Bruni Bröcher, Turin, Italia.  
[www.museodeldiabete.org/storia-indice.htm](http://www.museodeldiabete.org/storia-indice.htm)

66. Sánchez-Medina M. Actualización en diabetes mellitus para dentistas. *Rev Fed Méd Col* 1985. 34:22-24.
67. García-Márquez G. El amor en los tiempos del cólera. Editorial Oveja Negra, Bogotá. 1985.
68. Soto C, Zuloaga L, Jaramillo D y colaboradores. Prevalencia de la alteración en la tolerancia a la glucosa en Barbosa, Antioquia. *Acta Méd Col* 1985. 10: 22-23.
69. Jácome-Roca A. Diabetes y Embarazo. Minsalud, Colombia, 1985. (Folleto que acompaña video).
70. Oliveros G. Variación de la velocidad de conducción nerviosa con la estatura. *Neurol Col* 1985. 9: 164-168.
71. Sánchez Medina M, Castillo D, López O. Glicohemoglobinas en normales y diabéticos en diferentes alturas en Colombia. *Medicina (Bogotá)* 1986.(14): 23-32.
72. Mendivelson E, Mesa A. Hiperglicemia y càncer, conceptos actuales en bioquímica. *Vniv Med* 1986. 28: 43-51.
73. Bejarano de Rodríguez N y colaboradoras. Valores de glicemia durante las primeras 24 horas de vida entre las 36 y 43 semanas de edad gestacional en relación al tipo de alimentación y los intervalos de tiempo de los suministros alimentarios en el Hospital Materno-Infantil de Bogotá. (Base de datos, Universidad Nacional). 1986.
74. Arciniegas A, Velásquez G, Viteri E. Treating the complications of diabetic retinopathy with pars plana vitrectomy. *Ann Ophtalmol* 1986. Jul.18: 233-235.
75. Sánchez Medina M, Orjuela G, Lòpez CI. Posibles factores de riesgo de la retinopatía diabética en Colombia en diferentes zonas etno-geográficas y alturas sobre el nivel del mar. *Temas Méd* 1987. 13:37-63.
76. Farias P. Síndrome del túnel carpiano. *Acta Méd Col* 1987. 12: 282-288.
77. Sierra Ariza ID. Diabetes y Embarazo. U.Nal de Col. Arfo Ltda.. Bogotá 1987.
78. Pino JA, Gaitàn E y colaboradores. Síndrome de Wolfram. *Acta Méd Col* 1988. 13:93-94.
79. Orrego A. Tratamiento ambulatorio de la diabetes, Editorial XYZ, Cali. 1988.
80. Concha LS, Castaño O. Infarto agudo del miocardio en el Hospital Universitario de Caldas 1982-1985. *Caldas Méd* 1988. 48.
81. De La Torre J y colaboradores. Estudio de la prevalencia de diabetes gestacional, sífilis y toxoplasmosis durante el embarazo y manifestaciones en el recién nacido en el Hospital Regional Simón Bolívar de Bogotá. (Base de datos, Escuela Colombiana de Medicina), 1988.
82. Rodríguez González A, Acosta F. La fotocoagulación panretiniana con láser de argón en la retinopatía diabética proliferativa. *Cirugía* 1988. 3: 157-159.
83. Velásquez A, Aristizábal H y colaboradores. Trasplante simultáneo de riñón y páncreas con pancreaticoduodenocistostomía. *Cirugía* 1988. 3: 144-148.
84. Carrizosa E, Barreto F, Altahona H. Diálisis peritoneal continua ambulatoria en pacientes diabéticos. *Acta Méd Col* 1989. 14. 182-188.
85. Gálvez RM. Hallazgos oftalmológicos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga. *Rev Univ Ind Sder, Salud.* 1989.17: 43-49.
86. Roca R, Frati A. Índices glucémico e insulínico de alimentos en diabéticos no dependientes de insulina. Tesis de Grado, U.Metropolitana, Barranquilla, 1989.
87. Zapata R y colaboradores. Morbilidad y mortalidad en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. *Colomb Méd* 1989.3:97-104.

88. Sánchez L. Relación entre las relaciones electrolíticas del núcleo hipotalámico ventromedial y la diabetes mellitus insulino-dependiente inducida por estreptoizotocina. *Mèd UIS* 1989. 3:55-62.
89. Muñoz EB. Variables asociadas con el autoconcepto de adolescente con diagnóstico de diabetes mellitus en la Asociación Colombiana de Diabetes. (Base de datos de la Universidad Javeriana), 1989.
90. Luna R, Escallòn G y colaboradores. Trasplante simultáneo de riñón y páncreas en la Clínica San Pedro Claver del ISS. *Cirugía* 1990. 5:17-21.
91. Velásquez A, Aristizàbal G y colaboradores. Trasplante simultáneo de páncreas y riñón con pancreaticoduodenocistostomía. *Cirugía* 1990.5: 11-16.
92. Sánchez Medina M, Cuadros G. Trasplante experimental de islotes de Langerhans. Bogotá, Editora Guadalupe, 1991.
93. Cortés JB. Validez de la prueba de esfuerzo como indicadora de enfermedad coronaria en nuestro medio. (Base de datos, escuela Colombiana de Medicina).1991.
94. Rull JA, Zorrilla E, Jadzinski MN, Santiago JV. Diabetes Mellitus, complicaciones crónicas. Editorial McGraw Hill, Mexico. 1992.
95. Aschner P, Kattah W. Effects of the combination of insulin and glicazide compared with insulin alone in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1992. 18: 23-30.
96. González G, Latorre J y colaboradores. Quimiotaxis del polimorfonuclear en pacientes con diferentes grados de enfermedad periodontal. (Base de datos, Biblioteca de la Escuela Colombiana de Medicina, Bogotá). 1992.
97. Aschner P, King H, Triana de Torrado M, Rodríguez BM. Glucose intolerance in Colombia, a population-based survey in an urban community. *Diabetes Care* 1993. January 16: 90-93.
98. Pardo T, Acosta MH, García A. Adenocarcinoma de endometrio, estado prequirúrgico I, INC 1981-91. *Rev Inst Nal Cancerol* 1993. 2: 30-38.
99. Arrieta M, Neira V. Morbilidad miocárdica perioperatoria en cirugía no cardíaca (Segundo Premio Juan Marín). *Rev Col Anestesiol* 1994.22:79-87.
100. Dominguez LJ, Barbagallo M, Kattah W, García D, Sowers JR. Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1995. 8: 808-814.
101. Latorre G. Clasificación y diagnóstico en diabetes mellitus. *Med Lab* 1995.5:103-118.
102. Silva JC. Salud ocular y prevención de la ceguera en la diabetes mellitus, una estrategia regional. Reporte de un taller de trabajo en Bogotá. (Publicaciones OPS).1995.
103. Carreño A. Extracción de cataratas e implante de lentes intraoculares en la cámara posterior de los diabéticos. (Base datos, escuela Colombiana de Medicina) 1995.
104. Gómez FJ, Rojas H, Chacra AR, Obregón O, Suárez-Russi M y colaboradores. Insulin transference in 198 patients from 6 Latin American countries. *Rev Invest Clin* 1995. 47: 173-179.
105. Toro MI, Kattah W. Experiencia en el manejo de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar no cetósico en la Fundación Santafè de Bogotá. (Base de datos, Biblioteca Escuela Colombiana de Medicina), 1995.
106. Morales A. El paciente diabético y el anestesiólogo. *Rev Col Anestesiol* 1995. 23:277-285.

107. Esquenazi M. Programa piloto para rehabilitación cardiaca en pacientes diabéticos. (Base de Datos, Escuela Colombiana de Medicina), 1995
108. Chávez Gnecco D. Un latido en la endocrinología colombiana. Bogotá, 1996.
109. Grueso MI, Velasco AM. Prevalencia de factores de riesgo para la enfermedad coronaria en una empresa periodística de Santafè de Bogotá 1995. (Base de datos, Escuela Colombiana de Medicina), 1996.
110. Gómez LF y colaboradores. Asociación de enfermedad carotídea y enfermedad coronaria documentada por coronariografía y ultrasonografía doppler a color. *Rev Col Cardiol* 1996. 5:147-150.
111. Briceño I, Barriocanal LA, Papiha SS, Ashwort LA, Gómez A, Bernal JE, Alberti KG, Walker M. Lack of diabetes in rural colombian amerindians. *Diabetes Care* 1996. August 19: 900-901.
112. Montoya F, Bedoya C y colaboradores. Determinación de marcadores genéticos en pacientes con diabetes tipo I y población sana. *Acta Méd Col* 1996. 21: 10-16.
113. Mesa A, Cortázar J. Experiencia de 40 años en la detección del càncer y su asociación con alteraciones endocrinas y metabólicas. (Monografía Inédita, 1996).
114. Fernández RL, Gallego LI, Gallo, García EA, Montoya AM, Villegas FA y colaboradores. Sensibilidad a la insulina y su relación con la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Acta Méd Col* 1997.22:(1).
115. Llerena LR y colaboradores. Riesgo de eventos cardíacos en la angioplastia coronario múltiple. *Rev Col Cardiol* 1997. 5:377-381.
116. Gómez G y colaboradores. Revascularización no quirúrgica en pacientes sometidos previamente a revascularización coronaria quirúrgica. *Rev Col Cardiol* 1997. 6: 67-73.
117. Gorodesky C, Olivo A y colaboradores. High and low-risk molecular sequences in autoimmune diseases, an analysis of type I diabetes in Latin America. *Gac Méd Mex* 1997. 133 (Suppl 1): 125-132.
118. Gómez G, Mesa J. Diabetes y embarazo, evaluación del programa en la consulta de endocrinología del Hospital Universitario del Valle, 1989-1996. *Rev Col Obstet Ginecol* 1997. 48: 239-242.
119. Lastra G, Duarte DE. Sensibilidad a la insulina en hipertensos no diabéticos tratados con bloqueadores de los canales de calcio. *Acta Méd Col* 1998. 23:(5)
120. Gamarra G y colaboradores. Prevalencia de infección por *Tripanosoma cruzi* en pacientes tratados con diálisis crónica en Colombia. *Acta Méd Col* 23: 50-57.
121. Cáceres H, Cuellar Z. Academia Nacional de Medicina de Colombia, sus miembros. Recopilación histórica. (1873-1997). Bogotá. 1998.
122. Aschner P. Current concepts in diabetes mellitus. *Int Ophtalmol Clin* 1998. 38: 1-10.
123. Cañas C y colaboradores. Síndrome poliglandular autoinmune endocrino tipo III asociado con lupus eritematoso sistémico. *Acta Méd Col* 1998. 23: 90-94.
124. Welsh N. Gene therapy in diabetes mellitus, promises and pitfalls. *Curr Opin Mol Ther* 1999. 1: 464-470.
125. Ucròs A. La Asociación Colombiana de Diabetes. En "Historia de la endocrinología en Colombia" (A.Ucròs, E.Hernández, S.Acosta). Bogotá, Ed.Pull Digital. 2000.

126. Jiménez-González L. Reseña histórica de la Federación Diabetológica Colombiana. En "Historia de la endocrinología en Colombia" .Bogotá, Ed.Pull Digital. 2000.
127. Ucròs A, Hernández H, Acosta S. Historia de la Endocrinología en Colombia. Bogotá, Ed. Pull Digital, 2000.
128. Araque R, Gutiérrez MC. Estudio biométrico del cristalino en pacientes diabéticos.(Inédito). 2000.
129. Awadalla S, Manrique MC. Función cardiaca en los niños con diabetes tipo 1, relación con el control metabólico. (Inédito).2000.
130. Gagliardino JJ, De la Hera M, Siri F. Evaluation for the quality of care for diabetic patients in Latin America. Rev Panam Salud Pública 2001. 10: 309-317.
131. Pérez LH, Gutiérrez LA, Vioque J, Torres Y. Relation between overweight, diabetes, stress and hipertensión, a case-control study in Yarumal, Antioquia, Colombia. Eur J Epidemiol 2001. 17: 275-280.
132. Jácome A. Diabetes, una historia que continúa escribiéndose. Diab Dia .2001. [www.encolombia.com](http://www.encolombia.com)
133. Pinilla AE, Fonseca E y colaboradores. Infección en el pie diabético. Acta Mèd Col 2001. 26 (3).
134. Calderón R, Sánchez-Medina M. Panorama actual de la diabetes mellitus. Medicina (Acad Nal). 2001. 23: 75-87.
135. Sánchez-Medina M. Inmunopatogènesis de la diabetes I. Medicina (Acad Nal) 2001. 23: 88-92.
136. Pasik C. 1957-2001. Más de 40 años al Servicio de la Diabetes. Merck Colombia, Frecuencia M&P, 2001.
137. Morillo LE, Díaz J y colaboradores. Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador and Venezuela, a population-based study (DENSA). Int J Impot Res 2002 (Suppl 2): S 10-18.
138. Jácome-Roca A. Hispanos en las dos Amèricas, prevalencia de la diabetes. Medicina (Acad Nal). 2002.24: 55-57.
139. Aschner P. Diabetes trends in Latin America. Diabetes Metab Res Rev 2002. 18 (Suppl 3) S27-31.
140. Otero Ruiz E. La medicina nuclear, temprana historia y reminiscencias personales. Editorial Kimpres, Bogotá, 2002.
141. Joshi P. New medications in diabetes. Canad J CME. 2002. Oct. 65-70.
142. Yamakoa T. Regeneration therapy of pancreatic beta cells, towards a cure for diabetes? Biochem Biophys Res Commun 2002. 296: 1039-1043.
143. Hayek A, Beattie GM. Alternatives to unmodified human islets for transplantation. Curr Diab Rep 2002. 2:371- 376.
144. Chan L. New gene therapy cures diabetes in mice. Nature Med 2003.
145. Jácome-Roca A. Historia de los medicamentos. Editorial Kimpres, Bogotá, 2003.
146. Xu R, Li H et al. Diabetes gene therapy, potential and challenges. Curr Gene Ther 2003. 3:No.1.
147. Logdberg L et al. Islet transplantation, stem cells and transfusión medicine. Transfus Med Rev 2003. 17: 95-109.
148. Petrovski N et al. Vaccine therapies for the prevention of type 1 diabetes mellitus. Paediat Drugs 2003. 5:575-582.

149. Humphrey RK et al. Characterization and isolation of promoter-defined Nestin-positive cells from the human fetal pancreas. *Diabetes* 2003. 52: 2519-2525.
  150. Robertson RP. Islet Transplantation as a Treatment for Diabetes — A Work in Progress. *N Eng J Med* 2004. 350 (7): 694-705.
- 