

Rev. Esp. de Cir. Ost., 17, 279-292 (1982)

Traumatismos y «Diabetes mellitus» (D. M.)

F. J. GARCIA - CONDE GOMEZ *

Con el recuerdo para un amigo desaparecido, Carlos Caballé Lancry

La *diabetes mellitus* es un síndrome, más que una entidad nosológica, en dependencia con agentes patógenos, exógenos y endógenos, y eco, en ocasiones, de una constelación causal integrada por factores extrínsecos, virus, neoformaciones de los órganos contrarreguladores, factores inmunológicos, drogas, traumatismos, etc., que prenden en un organismo genéticamente predispuesto para una alterada regulación de la utilización de glucosa en los tejidos.

La OMS (W.H.O.), ha definido a la D.M. como, «un estado crónico de hiperglucemia que puede depender de muchos factores genéticos y ambientales actuando conjuntamente, siendo la hiperglucemia debida a una falta de insulina, o/y a un exceso de factores que se oponen a la acción de aquella, y de todo ello resulta una alteración del metabolismo de los principios inmediatos, carbohidratos, proteínas y lípidos». SERRANO RÍOS y colab., han señalado como adición a esta definición, el eco vascular, macro y micro angiopático, de las referidas alteraciones metabólicas, con cuadros de topografía diversa que constituyen la servidumbre del trastorno metabólico. Considerase como cifra normal de glucemia basal la de 140 mgr por 100, y la de 200 mgr por

100, a las 2 horas de una sobrecarga de glucosa, 75 gr para los adultos, y 1'25 gr por kilo de peso para los niños, sin sobrepasar en ellos como cifra absoluta los 75 gr referidos, que deben ser siempre ingeridos en ayunas, disueltos en 200-300 cc de agua.

Por nuestra parte, a propósito de las relaciones entre acromegalia-D.M., señalamos hace ya muchos años, que las llamadas diabetes de contrarregulación, es decir, las producidas por la exaltada actividad funcional de aquellos órganos que activan la formación de glucosa, sólo surgen tras el agotamiento de la actividad insulínica, y que ello ocurre cuando el médico no interviene oportunamente, liberando al organismo de las causas referidas, tumores hipofisarios, feocromocitomas, glucagonomas, somatostatinas, etc., y por supuesto la D.M. aparece también cuando los factores referidos inciden sobre un órgano insular genéticamente tarado.

Las relaciones entre el síndrome diabético (S.D.) y los agentes traumáticos, plantean una serie de problemas para los que resulta necesario intentar una respuesta: A) *Regulación del metabolismo H.C. y bases de su alteración*; B) *S.D. de origen traumático*, hecho excepcional, evidente en determinadas circunstancias; C) *S.D. de origen aparentemente traumático*, aunque en él los

(*) Miembro del Instituto de España
Catedrático de Patología y Clínica Médicas

traumatismos no hacen otra cosa que exteriorizar un condicionamiento genético; D) *Modificaciones evolutivas del S.D. condicionadas por los traumatismos*; E) *Incidencia en estas modificaciones evolutivas de los factores psicógenos*, asociados en la constelación causal de algunos traumatismos; F) *Peculiaridades del control terapéutico en los diabéticos que sufren la acción de agentes traumáticos*.

El comité de expertos sobre D.M. de la OMS, acaba de cifrar en 30 millones el número de diabéticos existente en el mundo, y ha previsto que este número aumentará en los años próximos en dependencia con el aumento de la edad media de la vida, con las modificaciones de las condiciones de ella, y con el incremento de medios para planificar un diagnóstico precoz.

Por todo ello, la colaboración de traumatólogos, internistas y diabetólogos, se hace imprescindible en este campo para abordar conjuntamente, desde puntos de vista diversos, una misma perspectiva concreta, las conexiones entre traumatología y S.D.

A) *Regulación del metabolismo hidrocarbonado y bases de sus alteraciones*: El correcto ajuste del metabolismo hidrocarbonado tiene una finalidad, aportar a la intimidad de los tejidos desde el hígado, donde tiene lugar la formación endógena de glucosa, este monosacárido para conseguir con ello un desarrollo de la creación energética base de todas las funciones vitales. Para ello son necesarios una serie de factores imprescindibles a esta finalidad: a) *Fuentes de glucosa*, fundamentalmente dos: 1. *La correcta absorción de glucosa*, procedente de la alimentación, tutelada por las tironinas, elaboradas por la glándula tiroides, glucosa que será polimerizada a glucógeno en el hígado; 2. *Formación de glucógeno endógeno* a expensas de otros principios inmediatos, aminoácidos y lípidos, constituye la neoglucogénesis, tutelada por los glucocorti-

coesteroides, concretamente el cortisol, elaborados en la zona fascicular de la corteza suprarrenal; b) *Reserva de glucosa*. La glucosa procedente de la alimentación se deposita en el hígado en forma de glucógeno juntamente con el de origen endógeno constituyendo la reserva de azúcar del organismo que nunca excede de 80 gr y a partir del cual va a elaborarse la glucosa que el organismo necesita para sus necesidades energéticas. Toda reducción de la glucosa en las células del organismo, va a traducirse en una concreta, la de las células hipotalámicas, las cuales comandan, a través del centro regulador del metabolismo hidrocarbonado, la actividad del sistema ortosimpático, cuya urgente acción movilizadora de glucosa se desarrolla a través de los receptores, con eco fermentativo de glucosa-6-fosfatasa y glucokinasa, restableciendo un aporte suficiente de glucosa a la intimidad de los tejidos; c) *Activación de la formación de la glucosa*. Acaba de senaiarse la forma en la cual interviene el sistema vegetativo en la formación de azúcar, y a ello colaboran la acción glucogenolítica de G.H., metilcatecolaminas, así como el glucagón, y la todavía imprecisa acción ejercida por la somatostatina. La liberación de G.H. y metilcatecolaminas, es mediada por la glucopenia orgánica, directamente en el primer caso y eco en el segundo de la activación simpática, y su desarrollo se ejerce biológicamente sobre la reserva de glucógeno del hígado.

El glucagón no es, al parecer, una unidad bioquímica, habiéndose descrito tres variedades. La elaborada inicialmente en el páncreas parece ser el proglucagón, con P.M. 9.000 a la que sigue el glucagón inmunorreactivo, con P.M. de 3.500, que es la hormona funcionalmente activa, y por último un producto de degradación de ésta con P.M. 2.000. Es discutida la elaboración de una cuarta fracción, «big plasma glucagón», estudiada por VALVERDE y colab. con P.M. 180.000, que aparece incrementada, y con exaltada actividad glucogenolítica en algu-

nos sujetos diabéticos, hecho puesto en duda por PALMER, quien ha puesto de manifiesto incrementos de esta hormona, genéticamente condicionados, con carácter autosómico dominante, sin relación alguna con D.M. y sin actividad funcional ostensible en estas circunstancias.

Los estudios de ORCI, han conducido a un mejor conocimiento estructural y dinámico de la secreción de glucagón. Los islotes de Langherhans, integran un complejo de elementos celulares, células A, B y D, que se ordenan estructuralmente en la forma siguiente: Una capa superficial constituida por las células A, secretoras de glucagón; un núcleo central, muy homogéneo, que forman las células B, creadoras de insulina (I), salpicando las células D la totalidad del islote, encargándose de la síntesis de somatostatina (S). La proporción de estos elementos morfológicos es, respectivamente, células A, 30 por 100, células B, 60 por 100, y células D, 10 por 100. Las células A, se encuentran en conexión con las otras dos estructuras celulares, en tanto que las B, establecen un íntimo contacto con las de la misma naturaleza que ellas.

Así como el estímulo fundamental para la formación y liberación de I, como será estudiado en su momento, lo constituye la cantidad de glucosa que llega al páncreas y actúa sobre las células B, la secreción de glucagón que podría desarrollarse también por la hipoglucemia, actuando sobre sus receptores de membrana, como sugieren TENSCHERT y colab., lo más probable es que sea estimulada por el exceso de insulina, y que ésta actúe sobre las células A a nivel de las conexiones intercelulares que existen en los islotes Langherhans, permitiendo el paso de pequeñas moléculas hormonales de las células B a las A, como han demostrado WIER y colab. Motivo de diversas sugerencias constituye la S., péptido de 14 aminoácidos, 19 según otros otros, identificado por GUILLEMANN, en el hipotálamo de las ovejas, y por OLIVER y LECLERQ, en diversos ór-

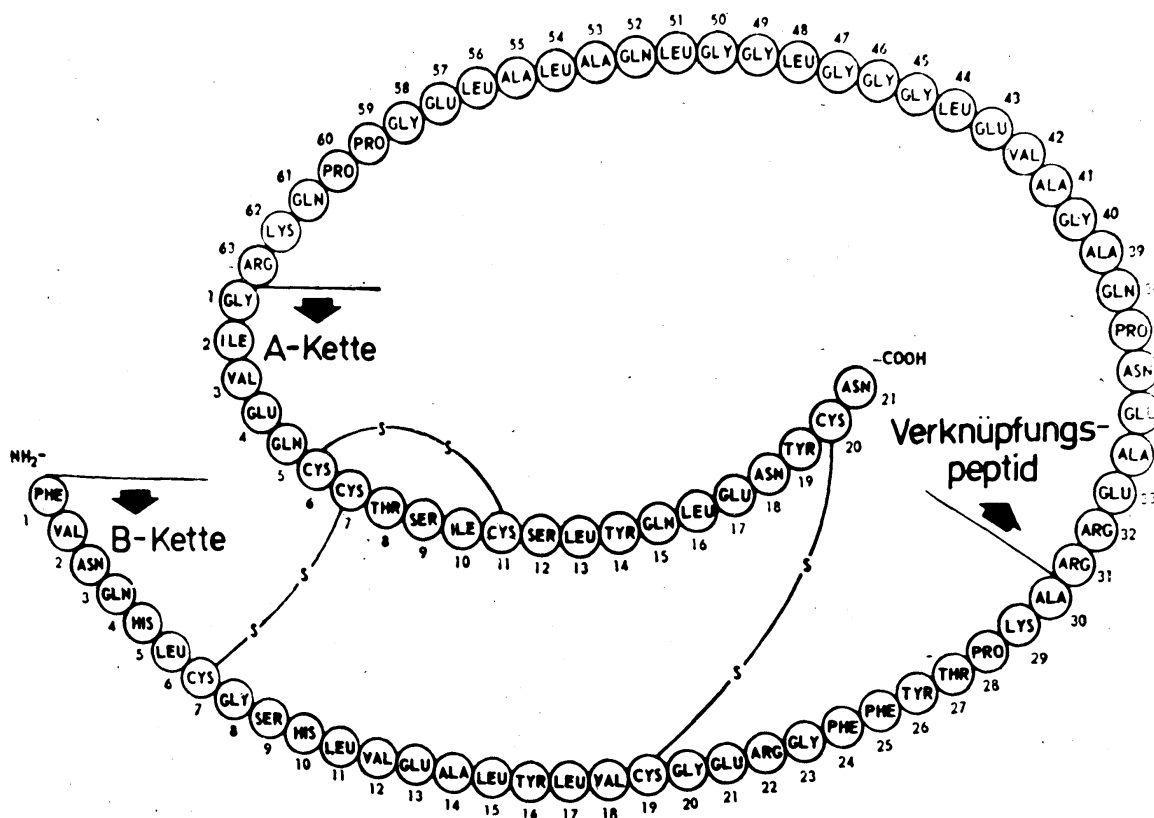
ganos, el páncreas entre ellos. Aunque existan discrepancias en cuanto a la acción de S., lo más probable como han preconizado UNGER y ORCI es su acción limitadora de la actividad de las células B, y por tanto frenadora de las síntesis e increción insulínica. Los estudios de CHERRINGTON en el «babom», modificando la composición hormonal de la sangre portal, y estudiando, como eco de ello, la formación de glucosa hepática, han demostrado que al eliminar el glucagón se reduce en un 50 por 100 la formación de glucosa, incrementándose la síntesis de la misma al eliminar la insulina. La aportación exclusiva de S., determina una disminución de la formación de glucosa hepática, asociada a una reducción de la utilización periférica de glucosa, acontecimientos determinantes de la hiperglucemia en la sangre sistémica que se produce en estas circunstancias. Otra actividad metabólica controlada hormonalmente y que da lugar al aumento de la formación de glucosa, es la neoglucogénesis, cuyo determinismo inmediato corresponde, como ya se ha señalado, al cortisol, aunque la mediación de la respuesta para su liberación por las cápsulas suprarrenales corresponde a la corticotropina hipofisaria, responsiva a la hipoglucohistia; d) *Utilización de la glucosa*, está en dependencia con la secreción de I, por las células B de los islotes. El producto inicial de síntesis es la proinsulina integrada por 84 aminoácidos, transformándose en el retículo endoplásmico rugoso en I, almacenada en el organo de Golgi, siendo liberada a la circulación. La secreción de I, es directamente influenciada por la cantidad de glucosa aportada a los islotes por la sangre arterial que hasta ellos llega. En condiciones normales la sangre contiene proinsulina en cifras alrededor del 16 por 100, y junto a ellas se encuentra la I, y en cantidades equimoleculares el péptido C, fracción con 4 aminoácidos menos que el «péptido de conexión», el cual está integrado en la proinsulina uniendo las cadenas A y B, que posteriormente

van a dar lugar a la insulina integrada por 51 aminoácidos, 21 la cadena A, y 30 la cadena B (fig. 1). El páncreas ha sido, y es, el lugar único o al menos el fundamental en la formación de I. Aunque ROSENZWEIGHT, ha señalado su ubicuidad en los tejidos de las ratas y en los humanos, y pese a que LEROTH ha demostrado la capacidad de «*Escherichia Coli*», para formar una molécula similar a la I, ENG y YALOW, se mantienen inclinados a la hipótesis monopancreática de la síntesis y secreción insulínica. La acción de la I, se despliega sobre las estructuras insulino-dependientes, tejido adiposo, musculatura e hígado. La acción sobre este último órgano negada hasta 1963, ha sido afirmada por SOLS y colab., los cuales han visto cómo la I, activa la glucocinasa específica para la glucosa, y no inhibida por la glucosa-6-fosfato, permitiendo así la polimerización de la glucosa. SPENCE y colab., han confirmado la inducción de la I, sobre

la glucoquinasa, en estudios realizados en hepatocitos aislados.

Estudios muy interesantes, realizados por diversas escuelas, KLECHL y colab., LARNER y colab., SALS y CZECH, parecen demostrar que la acción de la insulina se desarrolla sobre los órganos efectores a través de una proteasa. En efecto al fijarse la I a los receptores, se activa este fermento que produce la liberación de un péptido de P.M. de 1.500, al cual inhibe la proteinkinasa dependiente de la AMP_c, dando lugar a la defosforilización y activación de la glucogenosintetasa, y por otra parte pone en marcha una proteínfosfatasa que defosforiliza y activa la piruvato dehidrogenasa, a cuyos fines tendría que atravesar la barrera mitocondrial.

Serían pues dos mensajeros, cuyo P.M. respectivo ha evaluado CZECH, en 2.000 y 4.000. Con las reservas que imponen estos estudios, es evidente que de algún modo, la



Estructura de la proinsulina de cerdo, tomada de CHANCE y colab. (*Science*, 161, 165-167) (1968): Verknüpfungspeptid = Péptido de conexión; A-Kette = Cadena A de la insulina; B-Kette = Cadena B de la insulina.

I permite la penetración intracelular de glucosa y su utilización en el interior de las células, dando lugar a la creación y permanencia energéticas.

e) *El problema de los receptores.* Los receptores son unidades específicas en contacto con las cuales desarrollan las hormonas sus actividades respectivas. Los receptores se sitúan en la superficie de la membrana celular para las hormonas peptídicas y catecolamínicas, en el citoplasma para las hormonas esteroideas, y en el núcleo para las tironinas. Los receptores de membrana despliegan su acción poniendo en marcha la adenilciclase, que en presencia de Mg^{++} , transforma el ATF en AMP_c 3-5, el cual se convierte en segundo mensajero. Este desarrollo ha sido confirmado por TENSCHERT y colab., para corticotropinas, catecolaminas y glucagón, y no para GH, y S. Más arriba se ha hecho mención de las «segundas hormonas» insulínicas y permanece todavía la incógnita en cuanto a GH y S. Los receptores constituyen en la hora actual un fascinante problema en la interpretación de algunas formas evolutivas del S.D. AMATRUDE, ha demostrado como elevadas dosis de insulina plasmática en los sujetos obesos no determinan hipoglucemia, manteniéndose la glucosa en sangre normal o elevada, hecho en dependencia con la reducción relativa o absoluta de los receptores insulínicos en estos pacientes. Existe en los obesos una reducción al menos, del 50 por 100 de los receptores, hechos que han sido confirmados al estudiar, «in vitro», el comportamiento de las células hepáticas, musculares y monocitos de los obesos frente a la I. Dietas restrictivas conducen a la normalización de receptores e I, habiendo demostrado GAVIN, en cultivos de tejidos, la modulación ejercida por la I, sobre la cuantía de los receptores, fenómeno de regulación que evidencia el hundimiento de los receptores insulínicos en los cuadros de hiperinsulinismo crónico. En otras circunstancias existe un fallo de los receptores no modificable por la I, y así,

«dietas de hambre» reducen la insulinemia, pero no aumentan su acoplamiento a los receptores de los tejidos insulino-dependientes. Fenómenos similares de reducción de receptores acontecen en la fase inicial de la D.M. de la madurez (M.O.D.), en la cual existen hiperinsulinemia y disminución de los receptores, y en la «acantosis nigrans», caracterizada por hiperpigmentación en diversas estructuras orgánicas, ha demostrado KAHN una acusada disminución de la sensibilidad a la I, debida a la disminución de los receptores específicos de los tejidos insulino-dependientes, que se encuentran en valores del 10-30 por 100 con relación a los sujetos normales, según se desprende del estudio de monocitos procedentes de estos enfermos.

f) *Bases alterativas del metabolismo hidrocarbonado conducentes al S.D.* Un cuadro diabético puede surgir en circunstancias diversas que se centran en cuatro posibilidades fundamentales: 1. *Alteración morfológica o funcional del órgano pancreático*, que cursa con déficit de I, y que puede ser determinada por causas todavía imprecisas, D.M. I y II, o por una etiología bien precisada. El déficit insulínico, conlleva una defectuosa utilización de la glucosa por los tejidos orgánicos, una hiperglucemia, hay que recordar la frase de JOSLIN, «la diabetes es hambre en la abundancia», con presencia de glucosuria, expresado todo este desorden metabólico, en las manifestaciones clínicas subjetivas-objetivas, eco de la descompensación diabética. No es el momento de introducirnos en los postulados causales de la D.M. propiamente dicha, pero sí el de señalar que la D.M. II, es la forma más frecuente del S.D.; 2. *Exaltada actividad funcional de aquellos órganos que elaboran hormonas incrementadoras de la formación de glucosa*, los síndromes hipertiroideos, acromegálico, glucagonoma, somatostatino-ma, feocromocitoma, Cushing, así como algunos cuadros irritativos neurológicos, determinan una exagerada formación de glucosa que puede conducir a la claudicación

del páncreas ante las excesivas exigencias que se le demandan. Debe advertirse que si no existe un condicionamiento genético, la exéresis o el control farmacológico de los procesos tumorales respectivos, impide la cronificación del síndrome metabólico, hecho imprescindible para que pueda hablarse en propiedad, de D.M.; 3. *Hepatopatías parenquimatosas difusas*, las graves alteraciones hepáticas, tanto más cuanto más extenso es el proceso, impiden la reserva hepática de glucosa y pueden cursar con hiperglucemia-glicosuria; 4. *Alteración de los receptores*, modulada por el exceso de I, o de carácter primario como ocurre en la «acantosis nigrans», y de ahí la insensibilidad de los receptores a la acción insulínica. Salvo la perturbación de los receptores, todo S.D. es secundario a una alteración primitiva o secundaria de la actividad funcional del órgano pancreático.

B) *D.M. de origen traumático*: Se olvida con frecuencia que la primera conexión precisa entre un S.D. y la alteración anatómica de un órgano concreto fue de origen traumático, la ablación del páncreas de los perros realizada por MERING y MINKOWKI, en 1889, en su laboratorio de Estrasburgo, con objeto de estudiar las alteraciones de la secreción externa del páncreas, seguido de la pancreatectomía, y que les llevó a observar en estos animales un S.D.; con poliuria, polifagia, glicosuria, cetonuria, y adelgazamiento. Resultados similares aparecen en los seres humanos en los que se hace necesaria una resección total del páncreas ante procesos patológicos que la imponen, singularmente los carcinomas y los grandes quistes pseudopancreáticos, apareciendo una diabetes lábil que exige la administración de I, de acción rápida, en moderadas dosis totales, 20-25 U.I. por 24 h. Pero estas variedades de S.D. traumático, son la consecuencia de actividades experimentales o terapéuticas, y sus finalidades las imponen, con los riesgos que comportan en el último de los casos.

Agentes traumáticos que actúan sobre los seres humanos alcanzando el páncreas, pueden ocasionar un S.D. auténticamente traumático, siempre que destruyan más del 80 por 100 del páncreas, o alcancen muy selectivamente la cola de este órgano donde se concentran fundamentalmente los islotes pancreáticos.

PETRIDES y colab., y PETZOLDT y SCHÖFFLING, han señalado estos hechos en pacientes en los cuales se ha descartado de modo firme toda carga genética diabética. Ello ocurre en accidentes de guerra o de otra naturaleza, por heridas de arma de fuego o arma blanca, y sobre todo en accidentes de tráfico y laborales donde se produce compresión, aplastamiento o estrangulación de la parte superior del abdomen. Se trata de auténticas realidades clínicas, de escasa frecuencia. Es necesario para evidenciar una génesis traumática exclusiva atenerse a los condicionamientos establecidos por JAHNKE y OBERDISSE, y SCHÖFFLING y PETZOLDT:

- Descartar en el paciente toda posibilidad de factores genéticos, con ausencia de sintomatología clínica previa al accidente;
- Es necesario que el trauma sea, «adecuado», es decir, que por su localización, intensidad y extensión, desarrolle una rápida inhibición de la secreción de I;
- Claros hallazgos quirúrgicos o necrópsicos de lesiones pancreáticas extensas;
- Es necesario que la D.M. se establezca antes de cumplidos los 3 meses después del traumatismo;
- Como ha señalado el comité de expertos de la Sociedad Alemana de Diabéticos, es exigible que el S.D. tenga carácter permanente, y esté asociado a manifestaciones clínico-biológicas que denuncien un fallo en la función exocrina del páncreas.

C) *D.M. de carácter aparentemente traumático*: Dentro de este apartado deben incluirse aquellas hiperglucemias con glicosuria de breve duración que siguen a traumatismos abdominales y craneales, y aquellos síndromes con evidente evolución dia-

bética en los cuales el traumatismo actúa sobre un paciente tarado genéticamente para la D.M.: a) *Traumatismos craneales*. Una perspectiva del problema puede atisbarse desde los experimentos de CLAUDIO BERNARD, quien provocó en los animales hiperglucemia-glucosuria después de la «picadura» de determinadas zonas encefálicas, concretamente el IV ventrículo, y una perspectiva similar se contempla desde los trabajos de YOUNG, determinando un S.D. después de administrar GH, o extractos hipofisarios a los animales, así como los de HOUSSEY y BIASOTTI, mejorando tras la hipofisectomía la diabetes experimental subsiguiente a la extirpación del páncreas. La rica sintomatología vegetativa que subsigue a graves traumatismos cráneo-encefálicos, alteraciones del metabolismo hidro-iónico, manifestaciones sexuales, perturbaciones del ritmo vigilia-sueño, signos vasomotores, descritos por los autores, STURM, JAHNKE y OBERDISSE, SCHÖFFLING y PETZOLDT, son expresivas de alteraciones de la estructura hipotalámica apoyando la posibilidad de una disregulación del metabolismo hidrocarbonado con glucosuria e hiperglucemia, en todo caso transitoria. Para que estas alteraciones se transformen en un auténtico S.D., con cronicidad evolutiva, es absolutamente necesaria la existencia de una tara genética, y eventualmente una incorrección terapéutica que agote la capacidad funcional endocrina del páncreas. No es de este momento una profundización genética del S.D., la cual es, según NEEL, «la pesadilla del geneticista».

En la D.M. tipo I, A, juvenil, JOD, ofrece junto al causalismo vírico o inmunológico, un condicionamiento hereditario vinculado al cromosoma 6, el cual controla los fenómenos de histocompatibilidad, en tanto que la D.M., tipo II, B, de la madurez, MOD, está más vinculada a fenómenos exclusivamente genéticos, en relación con el cromosoma 11; controlador de la síntesis de insulina, en cuyo extremo 5 se han detectado modificaciones, variables según los tipos de

diabéticos. Es pues este condicionamiento hereditario el que afianza el S.D., y no el traumatismo. También es necesaria una correcta acción terapéutica, ya que al igual que lo observado en los tumores de los órganos contrainsulares la glucosuria transitoria, puede transformarse en un auténtico S.D, si no se actúa adecuadamente para evitar que las reiteradas demandas de insulina, y su atención por el páncreas determinen su agotamiento. Se olvida que cuando YOUNG planteó el problema de la D.M. por administración de GH y extractos hipofisarios, observó dos posibilidades evolutivas, la alteración transitoria del metabolismo hidrocarbonado, *Diabetes idohipofisaria*, y la *Diabetes metahipofisaria*, verdadero S.D. eco de la reiterada administración de hormona o extractos hipofisarios, que no expresa otra cosa sino el agotamiento funcional del páncreas. Un hecho muy interesante a este respecto es el de la modulación de la síntesis y secreción de la insulina por hormonas encefálicas, las encefalinas. Los estudios de PYKE, consideran que estas hormonas pueden actuar como modulotransmisores en la liberación de insulina y en la formación hepática de glucosa, y que una «hipersensibilidad pancreática», condicionaría una viva responsividad de este órgano a las encefalinas, mediada por el sistema ortosimpático-adrenal.

Sin embargo, la hipersensibilidad pancreática sería básica para este efecto, una prueba más de que siempre es el páncreas en último término el responsable de la aparición del S.D. Estos efectos mediadores, y más correctamente amplificadores, como han sido designados por SOLS y MARCO, serían imprescindibles para que las hormonas desplieguen su eco enzimático sobre los receptores de membrana, ya que habitualmente aquéllas se encuentran en la sangre en cantidades inferiores a las necesarias para la activación enzimática. En relación con las encefalinas se encontraría el problema del «flush por cloropropamida (CPAF)», estu-

diado por PYKE, quien demostró su producción experimental tras la infusión de metaencefalinas. La aparición del CPAF en diabéticos tipo MOD, pondría de manifiesto, expresada en el área vascular, la hipersensibilidad de estos pacientes constituyendo un verdadero marcador genético. Finalmente NOVY, recomienda un cuidadoso estudio de estos traumatizados craneales con una simple poliuria la cual puede ser eco de un fallo de ADH apoyando un S.D., no «dulce», sino insípido; b) *Traumatismos abdominales*: cuando afectan a menos del 80 por 100 del páncreas pueden determinar glucosurias transitorias, pero nunca un auténtico S.D., salvo en los casos de tara genética y por las razones reiteradamente advertidas. Es interesante, durante la evolución de estos pacientes, no acudir a una administración de infusiones o alimentos ricos en hidrocarbonados, para no incurrir en una situación similar a la provocada experimentalmente por DOAN y LÜCKENS, dando lugar a un S.D. con lesiones pancreáticas moderadas a las que se asocia una rica administración de hidratos de carbono.

D) *Los factores psicógenos en la evolución del S.D.*: La peculiar reactividad psíquica de los seres humanos, y los factores emocionógenos que intervienen junto a los agentes traumáticos, singularmente en los conflictos bélicos y sociales, deben ser valorados en cuanto a la estimación de su acción disreguladora del metabolismo hidrocarbonado. KAYAMI y colab., han encontrado en las ratas sometidas a, «stressores» emocionales un aumento de la glucemia y de los ácidos grasos libres (FFA), asociadas a una disminución de la insulinemia y de las reservas catecolamínicas suprarrenales y cardíacas. MARTÍN y colab., por parte, han creído encontrar en los núcleos hipotalámicos que regulan la sensación de hambre, una sustancia que activaría la liberación de I. En cuanto se refiere a la eclosión de un S.D., por la acción exclusiva de acontecimientos

psíquicos, sin carga genética pancreática la respuesta es negativa, como han señalado diversos autores, y concretamente KRAWITZ, en tanto que, cuando aquélla existe, y el paciente vive en sobrecarga psíquica o es víctima de una grave emergencia existencial, puede abrirse un S.D., como han señalado PETZOLDT y SCHÖFFLING. En los S.D., lábiles, PETRIDES ha encontrado hipoglucemia, glucosuria y cetonuria, las cuales no son frecuentes en los S.D. sobre todo si el enfermo y el médico se mueven adecuadamente en cuanto a la acción terapéutica. Es difícil explicar, y creemos que las experiencias de WANDERBERGH, no lo han hecho, esta asociación hipoglucemia-glucosuria ya que el aumento de la glucogenolisis, con activación de la secreción de insulina, con actuación funcional de los receptores, determinantes de una utilización periférica adecuada de la glucosa no permiten comprender la glucosuria. En cuanto a la cetonuria podría estar en conexión con la movilización de los lípidos en estas circunstancias, hecho puesto de manifiesto por GOTTSCHALK, en las situaciones de ansiedad e ira.

E) *La evolutividad del S.D. en los traumatizados*: Podemos afirmar, sin dogmatismos, que cuanto «stresa» al diabético no es bueno para la evolución de su trastorno metabólico. Ya LARCAN, designó como «paradiabetes transitoria» o «pseudodiabetes», a las varias manifestaciones hiperglucemia-glucosuria que aparecen tras una situación de «stress», concretamente en los traumatismos en un sujeto con normalidad metabólica. La conmoción hipotálamo-hipofisaria, que está en el centro de la adaptación frente al traumatismo origina un aumento de la secreción de ACTH, con ulterior secreción de cortisol, eco de la cual es la exaltada neoglucogénesis asociada a insensibilidad periférica a la I, como han demostrado entre otros YALOW y BERSON. Así mismo, como ya es conocido desde CANNON, la liberación catecolamínica y por su parte la llamada

«hormona de stress», la GH, limita, a través de una acción lipolítica previa la acción de la I, sobre los tejidos, como han demostrado los estudios de GESSER, el cual ha puesto también de manifiesto la activación por aquélla de la glucogenolisis, actividad mediada a través del glucagón. La disminución de la secreción de I, y de su actividad periférica, estaría en conexión con la activación del sistema ortosimpático, y la inhibición por él ejercida sobre los receptores a través de los cuales se produce el estímulo para la secreción de I. A ello se suma el incremento de tironinas libres en el plasma de los sujetos «stresados», puesto de manifiesto por ANDERSON, no faltando en esta situación las alteraciones electroiónicas provocadas por el aumento de secreción de ADH y aldosterona, estudiadas por SCHULTIS.

Examinaremos en este contexto tres apartados: a) *Cirugía y S.D.*: La acción quirúrgica, como traumatismo reglado es en los diabéticos un problema relativamente frecuente. JOSLIN, con una amplia experiencia, estimó que de cada dos diabéticos, uno era sometido a una intervención quirúrgica en el curso de su vida, y cifras no tan altas han sido señaladas por BRIEM, una intervención por cada siete diabéticos. El pronóstico ha mejorado notablemente con relación a la era preinsulínica, en la cual la mortalidad, no sólo dependiente de la intervención sino de la naturaleza del proceso que la exigía, se encontraba entre el 18-46 por 100, según CONSTAM, en tanto que en el momento actual un tratamiento cuidadoso pre, intra y postoperatorio, han reducido estas cifras, a 1'4-3'7 por 100 según las estadísticas de WHEELLOCK y MARBLE. Los accidentes traumáticos en los diabéticos alteran, en ocasiones gravemente, la evolución de estos pacientes y muy singularmente cuando se localizan en los miembros inferiores, como han señalado WOTKE y LINDENSCHMDIT, lo cual es una experiencia muy generalizada, hecho que ocurre muy especialmente si los sujetos afectados de S.D. son además obesos e

hipertensos. Por otra parte, la curación de los fracturados, incluso de los polifracturados diabéticos, no suele ofrecer particulares complicaciones y tampoco el tiempo de inmovilización. Esta evolución acontece siempre que se ajusten las dosis de I, y que ésta sea inicialmente de acción rápida, debiendo aumentar la dosis total en los primeros días del desarrollo del proceso como han señalado PIRARE y BEMZER.

b) *Facilitación de las fracturas en el S.D.*: LEVIN, ha señalado que la masa ósea de los sujetos diabéticos, singularmente los sometidos a dieta sin dependencia insulínica, está reducida, existiendo una osteopenia. La masa ósea medida por absorción de fotones ofrece en el S.D. una reducción de la densidad del 10-20 por 100, con relación a los no diabéticos. HEATH, no ha podido comprobar en los sujetos con acusada hiperglucemia no controlada, la reducción del índice masa ósea/hiperglucemia, con hipercalcemia que otros autores han señalado. HEATH y colab., han estudiado en 986 diabéticos, 486 mujeres y 500 hombres, con edad media de 61 años, y límites 1-103 años, la incidencia de fracturas con relación a los no diabéticos. Las fracturas de húmero proximal, distal, cúbito, pie, etc., no son más frecuentes en los diabéticos que en los que no lo son. Sin embargo sí son más frecuentes en ellos las fracturas maleolares, y singularmente las del maléolo medio. Los referidos autores sugieren la hipótesis, poco precisada, de que en esta facilitación juegue un papel la neuropatía diabética, secuencia de la microangiopatía de los «vasa nervorum», no pudiendo descartarse la posibilidad de una simple coincidencia. Estos hechos estimularán los estudios clínico-estadísticos, y el mejor conocimiento de la dinámica del calcio en los S.D.

c) *Quemaduras*: Es un hecho conocido por cuantos tienen experiencia del S.D. que el calor, en sus formas más diversas, accidentes eléctricos, botellas y cataplasmas calientes, etc., aplicado en los miembros infe-

riores conduce a cuadros gangrenosos sobre todo en sujetos con alteraciones circulatorias y/o polineuropatía diabética. En los pacientes diabéticos bien controlados las quemaduras se asocian a náuseas, vómitos, hiperglucemia y cetosis, exigiendo los quemados aportación insulínica en los que no la reciben y ajuste de las dosis en los insulino-dependientes como han señalado WHELOCK y MARBLE. ARNEY y colab., han observado en sujetos sin manifestaciones diabéticas ostensibles, o muy moderadas, un cuadro caracterizado por deshidratación, hiperglucemia y situación comatosa no acidótica cuando sufren quemaduras, al que han denominado «burn-stress-pseudodiabetes». En realidad se trata de un coma hiperosmolar en pacientes que, como es habitual en los quemados, reciben una alimentación rica en calorías, a expensas fundamentalmente de hidratos de carbono. SOTMANN, ha señalado su particular incidencia y elevada mortalidad en los ancianos. Es necesario señalar, antes de terminar este apartado que KOEPFEN, considera excepcional que los accidentes eléctricos interfieran el curso del S.D.

F) *Peculiaridades del control diabético de los diabéticos traumatizados:* Por las mismas razones que un médico debe conocer la inmovilización provisional de un fracturado, que ulteriormente será entregado al experto para su tratamiento definitivo, es necesario que un departamento de traumatología, esté advertido sobre una serie de normas ante una diabetes que se inicia, como consecuencia directa o indirecta de un traumatismo, o ante un diabético que es víctima de un accidente traumático: a) *Administración de agua:* Debe ajustarse a las pérdidas sufridas por el paciente, por todas las vías de eliminación acuosa, y a la situación circulatoria previa al traumatismo o determinada por éste. Junto a estos hechos un traumatismo accidental u operatorio determina, como eco del «stress», un aumento de ADH y de aldosterona que van a contribuir

a la estasis de los líquidos orgánicos a la cual se suma la determinada por la proteólisis. Por ello no son aconsejables aportaciones que superen los 3-4 litros diarios, con una valoración precisa de la P_V y de la dinámica renal, que irán diciendo el ritmo de esta aportación acuosa; b) *Administración de azúcares:* Como norma general no deben aportarse soluciones azucaradas isotónicas en tanto la glucemia no se encuentre por debajo de 250 mgr por 100. Esto es válido incluso en los quemados que necesitan elevado aporte calórico, ya que diabéticos con M.O.D. bien controlados hasta entonces con medidas poco severas pueden sufrir un coma hiperosmolar con grave evolución metabólica y circulatoria después de un traumatismo. Cuando una aportación azucarada esté indicada hay que elegir: 1. *Glucosa:* Su indicación queda limitada a aquellos pacientes en los cuales, por circunstancias diversas, se encuentren en una fase hipoglucémica, ya que en los primeros días de un traumatismo, como ha señalado SCHULTIS, la glucosa influencia poco la cetosis y el metabolismo proteico; 2. *Fructuosa:* Según, BÄSSLER y MEHWER, la fructuosa reduce en una situación de acidosis la pérdida de K^+ y de nitrógeno; 3. *Asociación de glucosa-fructuosa, a partes iguales:* Reduce la hiperglucemia postraumática con mayor eficacia que la glucosa sola, según han demostrado, HALMAGYI y EISRANG; 4. *Xilol:* Activa la síntesis de glucógeno e inhibe la liberación de FFA evidenciando una acción anticetogénica. GESSER y MEHNERT, no han podido demostrar la activación de la secreción de I, que, según otros, desarrollaría este azúcar. A través de la formación de pentosas ejerce este poliol un excelente efecto anticatabólico; 5. *Sorbitol:* Su actividad es similar a la fructuosa con el inconveniente de atraer por efecto osmótico agua hacia el cerebro. BÄSSLER y colab., en comunicación a la Sociedad Internacional de Dietética señalan que la asociación de azúcares, y su intercambio según las circunstancias, constituyen en los

diabéticos traumatizados la postura más adecuada; c) *Aportación de iones*: Inicialmente el Cl⁻ es aportado por los sueros clorurados isotónicos, y cuando la administración de azúcar esté indicada deben administrarse a partes iguales sueros azucarados y clorurados. La administración de K⁺, debe apoyarse en las cifras hemáticas de este ion y en el ECG. Como norma genérica kaliemias inferiores a 3 mEq/l exigen 39 mEq/h; 3-4 mEq/l. 26 mEq/h.; 4-5 mEq/l 13 mEq/h. suprimiendo la administración de K⁺ con kaliemias iguales o superiores a 5 mEq/l.

La hipercalciuria y la hipocalciemia, sobre todo en Ca⁺⁺ ionizado, aconsejan la administración de calcio; d) *Soluciones hipotónicas*: Recomendadas en las situaciones hiperosmolares con acusada deshidratación, no están exentas de crítica. Lo primordial en estos pacientes es asegurar la continuidad circulatoria, lo que se consigue con soluciones isotónicas cloruradas asociadas a I, que aseguran la utilización de la glucosa, «barrriendo» hacia el interior de los tejidos la elevada cantidad de glucosa existente en la sangre; e) *Soluciones alcalinas*: Su aportación constituye un punto litigioso en las situaciones de acidosis. Eliminadas en forma absoluta las soluciones lactosadas, por el aumento de ácido láctico, prácticamente constante en los diabéticos descompensados, las bicarbonatadas encuentran una indicación limitada a pacientes con Ph alrededor de 7. En otro caso la yugulación de la acidosis, que está permitiendo la cesión de O₂ por parte de la Hb, compensando la reducción de 2-3 difosforoglicérico, eco de la defectuosa metabolización de la glucosa, puede conducir a situaciones hipóxicas de grave evolución; f) *Antidiabéticos orales*: Nunca indicados durante la fase inicial de los traumatismos, hasta que se supere la situación de «stress». En estas circunstancias las sulfanilureas no actúan ni con rapidez ni con eficiencia, y las biguanidas se limitan hoy al tratamiento de los obesos prediabéticos, es

decir, con antecedentes familiares de esta enfermedad. Por otra parte la acción coooperadora de las biguanidas a la acción de la I, está perdiendo vigencia progresivamente desde la introducción de las insulinas M.C. No obstante HOLLE y colab., han demostrado, «in vivo» e «in vitro», como la metformina aumenta, al aumentar el número de receptores, la afinidad de la membrana eritrocitaria a la I; g) *Insulina*: Resulta obligada en los diabéticos traumatizados así como controlar su acción en los primeros días. Y ello tanto en los diabéticos que debutan con ocasión de un traumatismo, como en los que ya lo eran y estaban hasta entonces adecuadamente controlados, con dieta exclusivamente, o asociada a los A. O.

Los trabajos de SCHIEBE, han demostrado que la fase inicial, que sigue a un traumatismo está caracterizada por una situación catabólica, acidosis, disminución de K⁺ y disminución de la sensibilidad a la insulina, exigiendo esta fase un reajuste de la aportación exógena de I, preferentemente de acción rápida, y en las dosis adecuadas. A este respecto, y sin hacer abstracción de las normas que imponga la evolución del enfermo, un diabético bien controlado anteriormente con I, y que sufre un traumatismo no complicado debe recibir el 70 por 100 de la insulina lenta que venía recibiendo anteriormente, administrada en forma de insulina rápida M_C distribuida en tres dosis, una a la hora del desayuno, otra en la comida y otra en la cena, pudiendo esta última ser una insulina de acción media, también M_C. Si las cifras de glucemia son muy elevadas o el S.D. debuta tras el traumatismo, la I, siempre de acción rápida M_C debe administrarse en dosis alrededor del 10 por 100 de la glucemia basal que preceda a la administración de I. La determinación de la glucemia es básica, pues alrededor del 4-5 día, habrá de ajustarse nuevamente la insulina al aparecer la fase anabólica, coincidiendo con el aumento de la sensibilidad de los receptores a la hormona y si no atendemos a ello, pue-

den producirse desagradables situaciones hipoglucémicas. En la ablación total o parcial del páncreas, debe administrarse I rápida M_c , fraccionada en tres dosis no excediendo la total de 20-30 U.I.

El empleo del páncreas artificial, cuando se disponga de él y de la infusión continuada de I, deben quedar en manos de un diabetólogo, experto en estas medidas; h) *Rehabilitación precoz y activa*: Corresponde a un rehabilitador y nos parece necesario advertirlo en un número dedicado a evocar a quien tan brillantemente desarrolló esta especialidad. Hay que tener competencia y aptitudes para inducir la rehabilitación, siempre penosa de ejecutar, pese al aliento esperanzado del enfermo. BERGER, ha estudiado la influencia del ejercicio sobre la utilización de glucosa en los diabéticos y ha visto como aquél, pese a la interrupción durante 12 horas de la I lenta, reduce la glucemia, cosa que no ocurre con interrupciones de I más prolongadas, entre 18-48 horas, circunstancia en la cual aumenta la glucemia con incrementos acusados de glucagón y cuerpos cetónicos. Los grandes esfuerzos musculares tienden siempre a la acidosis como ha observado Mc KENNIE en 35 corredores de maratón, después de una carrera de 86 kilómetros, y una semana después de la misma. En todos ellos, sujetos normales, disminuyeron la glucemia, la insulinemia, los FFA y la GH en la sangre. Tampoco se encontraron alteraciones ni en los sanos ni en los diabéticos, que desarrollan actividad con bicicleta estática, durante 45 minutos, sometidos los diabéticos a control con páncreas artificial. VRANIC, ha señalado que el ejercicio debe ser firmemente incorporado al tratamiento de un diabético, i) *Alimentación oral*: A los 3-5 días de un traumatismo es viable en un diabético la alimentación oral que debe comprender 150-250 gr de H.C., fácilmente asimilables, 1 gramo de proteínas por kilo de peso, y cantidad suficiente de lípidos. Debe evitarse en los diabéticos quemados una dieta hipercalórica,

para evitar posibles hiperosmolaridades. En casos de traumatismos mínimos sin manifestaciones digestivas, RAU y HEPP, aconsejan iniciar rápidamente el aporte oral con te, jugos de fruta, leche y mucilagós, en papilla fluída, pasando en 4-5 días a una alimentación más amplia; j) *Aminoácidos parenterales*: BÄSSLER, aconseja en los diabéticos traumatizados la administración parenteral de aminoácidos, 1-2 gr por kilo diarios para combatir la proteólisis en los primeros días del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- AMATRUDE, J. M.; LIVINGSTON, J. M.; LOCKWOOD, T. H. (1975): «Insulin Receptor Role in Resistance of Human obesity tho Insulin». *Sciencie*, 188, 260-264.
- ANDERSON, B. G. (1968): «Free thyro-xine in Serum in relation to thyroid function». *Jama*, 203, 135-140.
- ARNEY, G. R.; PEARSON, E. and SUTHERLAND, A. B. (1960): «Burn stress pseudodiabetes». *Ann. surg.*, 152, 79-90.
- BÄSSLER, K. H. (1968): «Biochemischen grundlagen beir parenteralen therapie und versorgung des menslichen organismen mit Kohlhidraten». In: *Kohlhidraten in der dringlichen inphusion therapie* (K. Lang et als hrsg). Pág. 1-6. Berlín-Heidelberg-N. York. Springer Verlag.
- BEASER, S. B. (1970): «Surgical management». In: *Diabetes Mellitus: Theory and practice* (M. Ellemberg and H. Rifkin, ed.) 2.^a Ed. pág. 746-750. N. York, Mc Graw Hill.
- BERGER, M. et als. (1976): «Metabolic effects of muscular Exercise in Diabetic». *Excepta med int serie congress*, 400 abstract 139.
- BERNARD, C. (1855): «Leçons de physiologie experimentale». París.
- CONSTAM, G. R.; HEDINGER, C.; TONDURY, G. (1957): «Das Pankreas». in: *Klinik der Inneren Sekretion*. Springer. Berlín-Göttingen-Heilderberg.
- CONSTAM, G. R. (1977): «Die prognose des diabetes». in: *Diabetes Mellitus*, Bd. B (K. Oberdisse, hrsg) 1.067-1.092. Berlín-Heidelberg-N. York. SpringerVerlag.
- CZECH, M. P. (1981): «Insulin action». *Am. J. Med.*, 70; 142-150.
- CHERRINGTON, A.; CHIASSON, J.; LILENQUIST, J. et als. (1976): «The role of Insulin and Glucagon in the regulation of basal glucose production in post-absortibe dog». *J. Clin. Invest.*, 58, 1.407-1.418.
- ENG, J.; YALOW, R. S.: cit SOLS, A. (1982):

- «Diabetes y regulación metabólica: Visión de un Bioquímico». *Endocrinología*, 1, 43-48.
- GARCÍA-CONDE GÓMEZ, F. J. (1952): «Acromegalia y Diabetes». *Rev. Esp. Ap. Dig.* 5, 3-10.
- GARCÍA-CONDE GÓMEZ, F. J. (1978): «El control del Síndrome Diabético». Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.
- GAVIN, J. R. et al. (1974): «Insulin-Dependent regulation of Insulin-Receptor concentration. A direct demonstration in cell culture». *Proc Nat Acad Sci (USA)*, 71, 84-88.
- GOTTSCHALK, L. A. et al. (1979): «Studies of relations-hips of emotion to Plasma lipids». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49, 462-466.
- GUILLEMANN, R.; HALMAGYI, M.; ISRAN, H. H. (1968): «Auswahl der kohlenhydrate zur intravenösen anwendung in der Intra und postoperativen phase». In: *Kohlenhydraten in der dringlichen Infusion therapie* (K. Lang et al hrsg) pág. 25-29. Berlín-Heidelberg-N. York. Springer Verlag.
- HEATH, H.; MELTON, L. J.; CHU-PIN-CHU, M. S. (1980): «Diabetes Mellitus and risk of Skeletal fracture. *New Eng. J. Med.*, 303, 567-570.
- HOLLE, A.; MANGEZ, W.; ONEYER, M. et al. (1981): «Biguanide Treatment increse, the number of Insuline-Receptores sites of bumau Erytrocites. Went». *Engl. J. Med.*, 305, 563-566.
- JAHNKE, K.; un OBERDISSE, K. (1961): «Die begutachtung der zuzamenhang zwischen trauma und Diabetes Mellitus». *Dtsch. Met. Wischr.*, 86, 2.358-2.366.
- JOSLIN, S. (1981): «Diabetes Mellitus». (A. Marble et al ed.). 11 th Philadelphia. Lea febiger.
- KLECHLE, F. L.; JARRET, L.; KOTAGAL, N. et al. (1981): «Isolation from rat adipocyte plasma membranes of a chemical mediator which stimulates the action of Insulin on Piruvate dehydrogenase». *J. Biol. chem.*, 256, 2.945.
- KOEPPEM, M. (1965): «Electrischer unfall Erkrakungen des Nervensystems und iunere organe». In *haudbuch der ges unfallhuk. Bd I Stuttgart. Enke.*
- KRAWITZ, A. R. (1976): «Somatostatin: Physiological and clinical significance». *Am. Rev. Med.*, 27.
- LARCAN, A. (1966): «Stress et Diabete». *Agressologie*, 7, 447-458.
- LEROTH, D.; SCHILOACH, J. ROTH, J. et al. (1981): «Evolutionar origins of vertebrate hormones Sustances similar to mammalian Insulin are native to unicellular eukaryots». *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 78, 667-674.
- LARNER, J.; ORON, I.; CHENG, K. et al. (1981): «Insulin mediators and their control of covalent phisphorylation». In: *Metabolic interconversion of enzymes* (Holzer ed). 74-90 Springer Verlag. Berlín-Heidelberg-N. York.
- LEVIN, M. E. et al. (1966): «Effects of Diabetes Mellitus on bone mass in juvenile and adults-onset Diabetes». *New engl J. Met.*, 291, 241-245.
- MC KENIE, J. R.; LEARY, W. P. P.; ASMAL, A. C. et al. (1976): «Metabolic aspects of long distance rumring». *Excerpta Met Int Congress*, 400, abstract 140.
- MARTIN, J. M.; MOCK, C. C.; PENFOLD, J. et al. (1978): «Hypotalamic stimulation of Insulin Release». *J. Endocrinol*, 58, 681-682.
- MERING, J.; MINKOWSKI, O. (1890): «Diabetes Mellitus nach pancreasextirpation». *Arch. f. expert path and pharm.*, XXVI, 371-378.
- ORCI, L. and UNGER, R. H. (1975): «Hypotesis functional subdivisions of the islets of Langerhans and the possible role of the Insular D cells». *Lancet*, 2, 1.243-1.244.
- PETRIDES, P. (1977): «Social medizinsische probleme». In: *Cap. Hrsg. Oberdisse, «Diabetes Mellitus»*. Bd. B. 1.147-1.173. Springer Verlag. Berlín-Heidelberg-N. York.
- PETRIDES, P. und NAFFMELLINGHOFF, S. (1977): «Diabetes und Stress-situationen». In: *K. Oberdisse, Hrsg. «Diabetes Mellitus»* 1.093-1.146 Bd. B. Berlín-Heidelberg-N. York. Springer Verlag.
- PIRART, J. (1963): «Quelques problemes poses pour la diabete en chirugie orthopedique et traumatologique». *Acta orthoped bol*, 29, 115-122.
- PYKE, H. V. (1979): «The genetic connection». *Diabetologie*, 17, 333.
- RAUCH, J. und HEPP, G. (1964): «Therapie und ergebnise bei der behandlung des diabetes vor, Währenden und nach operationen». *Med. Wschr*, 19, 949-953.
- ROSENZWEIGHT, J. L.; HAURANKOVA, J.; LESNIAK, M. et al. (1980): «Insulin is ubiquitous in extrapancreatic tissues of rats and humans». *Proc natl. Acad. Sci (USA)*, 77, 572-576.
- SCHEIBE, O. (1975): «Kohlenhydratstoffwechsel». In: *Pathophysiologischen grundlagen der chirurgie.* (Th O. Lindenschmidt, Hrsg). Stuttgart. Thime Verlag.
- SCHÖFFLING, K. und PETZOLDT, R. (1971): «Trauma und Diabetes». In: *Handbuch des diabetes mellitus.* (E. F. Pfeiffer Hrsg). Bd. II, 749-759. Lehmann, Verlag. München.
- SCHULTIS, K. (1970): «Veränderunger, In Kohlenhydrat und fettstoffwechsel nach operationen und traumata». Habilitationsschrift. Ceniu. Siesseu.
- SCHULTIS, K. (1971): «Stress und adaptation syndrome am chirugische syndrom». *Dtsch Med Wschr*, 96, 1.339-1.342.
- SEAL, J. R.; CZECH, M. P. (1981): «Characterization of a pyruvate dehydrogenase activator release by adipocyte plasme membrane in res-

- ponse to Insulin. *J. Biol. chem.*, 256, 2.894-2.899.
- SERRANO RÍOS, M. (1982): «Diabetes Mellitus. Concepto y sistematización». *Endocrinología Clínica y Metabolismo*, 1, 7-15.
- SOLS, A. (1982): «Diabetes y Regulación Metabólica: Visión de un Bioquímico». *Endocrinología clínica y metabolismo*, 1, 43-48.
- SOLS, A. and MARCO, R. (1970): «Concentration of metabolites and binding sites. Implications in metabolic regulation». In: *Current topics in cellular regulation*. (B. L. Horacken and E. R. Stadman, ed). Vol. 2, 227-273. Academic press. N. York.
- SPENCER, J. T.; MERRIL, M. J.; PITOT, H. C. (1981): «Role of Insulin glucose and cyclic GMP in the regulation of glucoquinase in cultural hepatocytes». *J. Biol. chem.*; 256, 1.598-1.603.
- STURM, A. (1953): «Die exogene verursachung der diabetes». *Arbeit und gesundheit*. Stuttgart. Thieme Verlag.
- TENSCHERT, W. et al. (1981): «Rezektordisfunktion als pathogenetische prinzip bei hormonresistenzen und stoffwechselerkrankungen». *Schw med Wschr.*, 11, 174-181.
- UNGER, R. H. and ORCI, L. (1977): «Role of glucagon in diabetes». *Ann in med.*, 482-491.
- VALVERDE, I.; VILLANUEVA, M. L.; LOZANO, I. et al. (1974): «Presence of glucagon immunoreactive in the globulin fraction of human plasme (big plasma glucagon)». *J. Clin Endocrinol Metab.*, 39, 1.028.
- WANDENBERGCH, R. L. (1971): «Emocional Aspects». In: *Juvenile-Type diabetes and its Complications* (K. E. Sussman, ed). 411-438. Springfields. Ch. C. Thomas.
- WHELOCK, F. C., Jr. and MARBLE, A. (1971): «Surgery and diabetes». In: *Joslin: Diabetes Mellitus*: (A. Marble ed). 559-620 Philadelphia. Lea Fibiger.
- WOTKE, P. und LINDENSCHMIDT, TH. O. (1970): «Diabetes Mellitus und unfallfolgen». *Fortschr Med.*, 88, 363-364.
- WRANICKM and BERGER, M. (1979): «Exercise and Diabetes Mellitus». *Diabetes*, 28, 147-173.
- YALLOW, R. S. and BERSON, S. A. (1971): «Secretoriung responde of GH and ACTH in diabetic and non diabetic subjects»: In: *Diabetes procd. 7 th. Congress intern. Diabetes fed.*, 741-756. *Excerpta Médica*, Amsterdam.
- YOUNG, F. G. (1937): «Permanent experimental diabetes produced by pituitary anterior lobe inyections». *Lancet*, II, 372.
- ZACHOWA, E. und RUBIN, Z. (1970): «Die frakturheilung bei Diabetikern. *Acta chir ortop (Praga)* 6, 340.