

## **Diabetes Mellitus**

POR el DR. HUGO NÚÑEZ VELASCO

En la Diabetes Mellitus, una enfermedad de las que se tienen noticias bimilenarias, pero no fué hasta 1864 que se liabló de neuritis en los diabéticos y en 1366 Ogle describió parálisis de los nervios craneales en diabéticos, diciendo son unilaterales o asimétricas.

Las neuropatías son un trastorno frecuente en la evolución de la melituria mal tratada, descontrolada, dismetabólica; después de una situación de stress; por traumatismo, infecciones o intervenciones quirúrgicas, etc.

Como observación interesante puede aparecer neuropatías en los casos bien regulados metabólicamente; y su tratamiento es a veces poco satisfactorio e incontrolable.

Los nervios periféricos son los más afectados; pero todo el sistema nervioso puede ser lesionado: sistema motor, neurona sensorial, nervios espinales y el S. N. autónomo.

*Clasificación:* Consideramos útil hacer una clasificación de las neuropatías para su mejor conocimiento, y poder organizar una terapéutica adecuada, pudiendo así dar un pronóstico del enfermo.

Vamos a seguir la clasificación dada por Karnosh con ligeras modificaciones. (Root and White)

El las divide en tres partes:

1.

—Neuropatía diabética primaria.

2. —Desórdenes vasculares neuropático

3. —Disfunciones del sistema nervioso autónomo.

1. —*Neuropatía diabética primaria.*

a) Neuropatía diabética primaria de las extremidades. (Acroneuropatía). Aquí nosotros consideramos dos estudios evolutivos, uno funcional en que los trastornos son pocos intensos más bien funcionales y muy poca lesión de la neurona. Encontrándose al examen físico algunos trastornos de la sensibilidad vibratoria e hiporreflexia ósteotendinosa, ligero dolor y comienzo de los trastornos parésicos; de tratamiento y pronóstico bueno.

Una segunda fase de dolores más intensos y frecuentes, arreflexia, sensibilidad vibratoria abolida, y el comienzo de los trastornos tróficos.

b) Radiculopatía diabética.

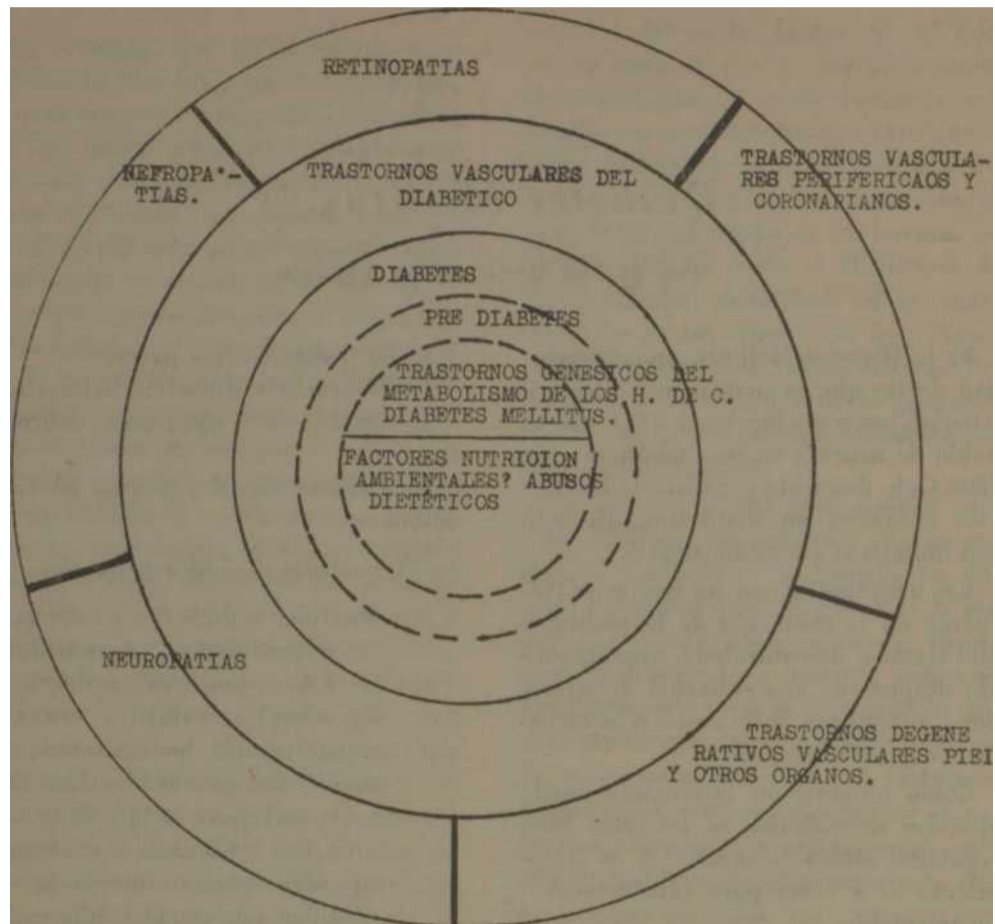
c) Pseudotabes diabética; con trastornos de la vejiga y articulares principalmente de los pies (Articulación de Charcot).

2.

—*Desórdenes vasculares neuropáticos.*

a) Isquemia neuropática.

b) Trastornos isquémicos del sistema



3. —Disfunción del sistema nervioso autónomo.
- a) Pérdida del control del sistema motor.
  - b) Trastornos térmicos y de la transpiración, piel seca deslustrada y atrófica.
  - c) Hipotensión y taquicardia ortostática.
  - d) Pupila de Argyll-Robertson.
  - e) Disfunciones gastrointestinales:
    1. —Diarreas intermitentes o nocturnas.
    2. —Constipación.
    3. —Anaclorhidria gástrica.
  - f) Impotencia sexual.
  - g) Edema diabético.

*Etiología:* Los trastornos metabólicos, propios de los períodos de descontrol en el diabético, se acompañan o se siguen de neuropatías frecuentemente. Esto es más frecuente cuando más tiempo tenga de evolución la enfermedad y sobre todo con un mal tratamiento, desde el punto de vista metabólico.

Pero como la correlación hidratos de carbonorinsulina debe mantenerse normal, para un óptimo metabolismo; y aunque se sabe que las neuronas pueden oxidar la glucosa sin la presencia de insulina este fenómeno es de poco arraigo metabólico, o no es vía fisiológica si no más bien de urgencia, por no producir energía suficiente a partir de fosfatos, etc. Es por lo tanto la insulina neces

ria para un metabolismo, más fácil, de más rendimiento energético, y para la no producción de productos tóxicos en el curriculum metabólico; y la mantención de un anabolismo positivo o de equilibrio con el catabolismo en la neurona.

Y así podemos decir que es el déficit de insulina prolongado y más o menos intenso, producto de una mala regulación metabólica lo que lleva al diabético a la neuropatía. Pudiendo este estar bajo mal tratamiento o no haberse tratado nunca su hiperglicemia.

Observamos también que el diabético bien tratado puede después de una situación de stress aparecerle su trastorno neuropático.

Nos luce el ciclo lipófolisis-ACTH-surrarrenales-gluocorticoides) por acción antagónica con el órgano beta-insular es suficiente para explicar nuestros casos agravando el status diabético, es así como se producen trastornos neuropáticos durante el embarazo en la mujer diabética o prediabética por el stress fisiológico del embarazo, es desde luego sabido que el embarazo, lactancia (verdaderos casos de diabetes postpartum en madres lactantes y amenorreicas) y el crecimiento producen verdadera hiperfunción de la glándula hipofisaria y por lo tanto agravamiento de la diabetes.

El problema sobre el origen de la neu-

ropatía se complica al aparecer o exacerbarse durante el tratamiento por insulina, o por hipoglicemiantes orales (tolbutamida) y hasta por una corrección metabólica.

Como consecuencia lógica se llegó al concepto de "neuropatía insulínica"; pero más tarde se dijo "neuropatía tolbutamídica".

Pero (en los casos que no se usa nada sino corrección metabólica.)

Se pensó en crisis hipoglicémicas transitorias; por la insulina, la tolbutamida, o por hambre nocturna o no en diabéticos bulímicos a semejanza de un síndrome compuesto de: adenoma insular, crisis de hipoglicemia y atrofas musculares generalizadas.

Es la neuritis insulínica rara; hay un caso reportado por Caravati, pero nos luce más bien una idiosincrasia alergia a los residuos o impurezas en la fabricación de las distintas insulinas, aunque no dejamos de reconocer a verdaderos casos de alergia a la insulina y su tratamiento de desensibilización progresiva.

Creo, debemos repasar dos cuestiones primordiales para dirimir mejor los problemas etiopatogénicos de las neuropatías; conocer mejor el estado metabólico en que se encuentra el diabético, y la acción de la insulina.

Consecuencias del déficit prolongado de insulina:

1— Aumento de la glicogenolisis.

Hiperglicemia-glicosuria

Poliuria

Pérdida de agua y electrolitos

Deshidratación extra e intracelular

Disminución del volumen sanguíneo      aumento de la viscosidad de la sangre

Disminución de la eficiencia cardiovascular

trastornos iónicos enzimáticos, vitamínicos, esclerosis, degeneración.

Disminución del flujo sanguíneo con todos sus múltiples elementos a los tejidos; nervioso, renal, etc.

2—	Catabolismo de los lípidos aumentados	cetosis metabólicos ácidos	COMA
3—	Catabolismo protídico aumentado	ACIDOSIS	

Agreguemos disfunción hepática. (Hígado pobre en glucógeno y graso)

Riñón poliúrico, (con menos oxígeno y más trabajo).

Hipoalbuminemia alfa.

Hipercolesterolemia. Hiperfosfolipemia e hiperlipemia. Neoglicogénesis a partir de lípidos y proteínas; (esto es discusión).

Las células del organismo, solo toleran pequeñas variaciones del medio interno. Estas variaciones se reflejan, en la constitución de la sangre circulante. Aún en la senectud la constancia del medio interno en el reposo, es notable. El volumen del plasma y la sangre poco varían en la edad; la concentración de hemoglobina y glóbulos rojos varían también poco; así como las proteínas plasmáticas y electrolitos variando poco también la temperatura normal.

Sobre estos trastornos recordemos la sensibilidad exquisita de la célula nerviosa en particular a los cambios metabólicos propios que se puedan producir en ésta. Sobre trastornos endocelulares y genéticos, se ha llegado al conocimiento de ciertos trastornos enzimáticos hereditarios y constitucionales; es así que se establece un paralelismo entre la hipovitaminosis por falta de coenzimas nutricionales y enfermedades similares debidas a deficiencias genéticas de las correspondientes apoenzimas, comprobado esto por una forma de pelagra genética llamada enfermedad de Hart Nup.

Mencionamos esto, para comprender que hay que conocer más células, membranas, enzimas, genéticas, etc.

Así decimos ¿sabemos en qué estado de lesión está la célula y a qué grado llegó, qué cuantía degenerativa hay, cómo están sus enzimas?.

Vemos así esta célula deshidratada con trastornos iónicos, vitamínicos, enzimáticos, con falta de aporte de oxígeno, en un verdadero stress.

Como veremos más adelante al comenzar el tratamiento del diabético, se puede provocar un aumento momentáneo de este cuadro al mejorar la hidratación endocelular por dilución de factores ya en déficit.

Estos cambios súbitos de la homeostasis pueden explicar el apareamiento y exacerbación de las neuropatías.

Agreguemos el déficit funcional de las células nerviosas por las alteraciones en el aporte energético que produce el propio trastorno metabólico de la diabetes que puede llegar como bien sabemos hasta un estado tóxico y acidótico que lesiona o degenera las células nerviosas y sus fibras, así vemos que según la intensidad, frecuencia y tiempo de este trastorno, así será el estado patológico de las células. Por eso a veces lo más que podemos hacer con un tratamiento bien llevado es detener el proceso, y es más, a veces sigue el proceso degenerativo.

Consideramos que estas células que están en un medio hiperglicémico en el

que no puede utilizar la glucosa para producirle la energía suficiente para su funcionamiento fisiológico o normal, deshidratada en un medio tóxico y ácido debe estar hipersensibilizada a los más mínimos cambios ya hasta los que las lleven a un fisiologismo normal. En un verdadero stress.

Aunque hay autores que consideren que todos los trastornos propios del diabético tienen un origen común (vasculopatía diabética) y que es ampliamente comprobado (isquemia neuropática) consideramos que las neuropatías podemos considerarlas según aparezca en el diabético de poco tiempo de evolución de su melituria (pocos trastornos vasculares) y el diabético de más de diez años de evolución con ya francos trastornos vasculares.

Como vemos este último punto de vista discrepa aparentemente del primero; pero es que el estado metabólico agresivo al sujeto lleva al aumento de la arterioesclerosis en frecuencia, cantidad e intensidad, así como la aparición de ésta en período más temprano de la vida.

Vamos a revisar las distintas teorías de acción de la insulina, para así tratar de comprender mejor estos problemas.

#### *Los problemas neuropáticos en el diabético*

1. —La insulina facilitaría y aceleraría el paso de la glucosa a través de la membrana celular (teoría de la permeabilidad), además acelera y favorece el paso del catión potásico de suma importancia en la conducción de los impulsos nerviosos, la contractilidad muscular en el mantenimiento de la contracción de donde tenemos que estar muy atentos al potasio sanguíneo cuando tratamos ciertas complicaciones (crisis hiperglicémicas), (quetoacidosis, coma), por la posible

producción de hipopotasemias por el uso de la insulina obligado en estos casos.

2. —La insulina sería indispensable para la reacción hexocinásica de transformación en presencia de ATP (adeno-sintrifosfato) de glucosa en glucosa 6 fosfato, etapa inicial del metabolismo glucídico (CORI) la insulina inhibiría la acción ejercida por hormonas pre-hipofisaria y córtico-suprarrenal. (Diabetógenas).

3. —La insulina actuaría sobre los procesos de fosforidación aeróbica aumentando las cantidades de fosfatos de alto potencial energético. E. B. Chain utilizando la técnica de radiocromatografía en extractos de músculo diafragma de la rata, con  $^{14}\text{C}$  glucosa en la presencia de insulina propone la teoría energética sobre el modo de acción de la insulina.

4. —Dice es fundamental y debe tomarse en cuenta el hecho básico que todas las reacciones estimuladas por la insulina son de tal naturaleza que requieren energías para su síntesis, ejemplo: la síntesis del glucógeno a partir de la glucosa, la síntesis de proteínas a partir de aminoácidos, también la síntesis de grasa en el tejido adiposo. Así surge la teoría de la insulina elevando el poder energético de la célula, susceptibles y esto puede lograrse haciendo que el sistema TPN-TPNH (formas oxidadas y reducidas del trifosfopiridin-nucleótido) sea más efectivo en esta síntesis. La revisión de datos experimentales demuestran claramente que este sistema está afectado por la insulina.

4. —La insulina aceleraría los procesos oxidativos, favoreciendo la transformación del ácido acético en cítrico, en los melitúricos se produciría una alteración del ciclo de Krebs; el ácido acético no se oxidaría y así transformándose en ácido aceto-acético y en colesterol dando hipercolesterolemia y quetosis.

Vemos la importancia que tiene los trastornos de la energía en el diabético.

*Anatomía Patológica:* Hay pequeños conocimientos, la oportunidad de estudiar la lesión es exquisita y peregrina. Grigg y Olsen describen tres tipos de lesiones (Root and White).

1. —Degeneración de las células del sistema motor del cerebro y médula.
2. —Degeneración de la porción dorsal intramedular de las raíces y fibras con degeneración secundaria, medular sistemática, de aspecto similar a las lesiones de la tabes.
3. —Necrosis de los fascículos posteriores a nivel cervical y dorsal. Arterioesclerosis y desmielinización de los nervios periféricos que reportan en los casos avanzados.

Recordemos que la vitamina B-12 es esencial en los procesos metabólicos relacionados por la integridad funcional de las fibras mielíticas del sistema nervioso central y periférico. Es de creer que por lo menos en algunos casos la deficiencia vitamínica debe localizarse en limitadas secciones de los nervios periféricos.

Se encuentra también arterioesclerosis generalizada.

El análisis químico comprobatorio de los tejidos nerviosos reporta relativa disminución de fosfolípidos en tejidos nerviosos de los diabéticos así como el colesterol también.

*Diagnóstico:* es además del examen clínico en el L.C.R. donde encontramos los más floridos datos como son: un exceso de proteínas desde 40 hasta 100 mg.% y más; con normalidad celular.

Una curva de oro coloidal que por lo general se eleva a la izquierda y ocasionalmente en el medio. Serología y test de Hinton negativos, resto de fluido y presión normal.

*Síntomas y signos:* Dolor sordo más bien constante que se agrava por el frío y el

reposo, de lo que se deriva el tipo de dolor nocturno, es frecuente que se alivie por el ejercicio o masaje. Puede ser superficial o profundo, triturantes como largos que se entierran, o pinchadas de espigas, lancinantes, se pueden acompañar de contracturas musculares sobre todo de los gemelos, calambres, todo este cuadro doloroso llega a interferir el sueño.

Hipersensibilidad a la palpación de los gemelos. Sensaciones parestésicas que el paciente refiere como raras, en piernas, planta del pie y dedos; entumecimiento, hormigueos, frialdad, sensación de banda elástica en los pies, que camina sobre algodones, sus zapatos tienen plantillas de seda o espuma de goma; estas molestias se acentúan con la ropa interior y las medias; además sensaciones de que la piel es seca, caliente, quemante, ardorosa.

Recordar que el vascular claudica, y el dolor del neuropático es en el reposo duerme mal; que lo lleva al agotamiento, inestabilidad y depresión si no le solucionamos su problema lo que tiende a intensificar su sintomatología.

Estos trastornos por lo general leves al comienzo, se intensifican haciendo la vida insoportable al neuropático, así debemos estar atentos desde una disminución de la sensibilidad vibratoria (Mirsky y Cullens) dan mucho valor a esto. No son comunes trastornos de hipoalgesia; verdaderas hiperestesias y muy raros los trastornos de la sensibilidad al tacto, calor y olor.

Fase I<sup>a</sup>—Se compone ésta de trastornos en la sensibilidad vibratoria en un 80% hiporreflexia por lo general de los músculos de la pierna, los trastornos parestésicos, comienzan pero no son intensos, el dolor es bastante soportable y sobre todo responde bien a la terapéutica.

Fase 2®—Aquí el reflejo parenteral se encuentra en un 70% o más abolido y el aquiniano en un 90% o más, hay trastornos tróficos y motores, una verdadera neuritis periférica por lo general bilateral en la fase 1®; así como simétrica, esto puede comenzar en una pierna; dolor intenso, debilidad y atrofia muscular, marcha difícil y lenta, parálisis musculares con muñecas flojas y caídas, así un proceso que por lo general comienza en las piernas va extendiéndose y agravándose.

Vamos a exponer datos sobre tres casos como ejemplo de sintomatología de neuropatía diabética.

- 1—Pupilas mióticas, fijas, debilidad bilateral de los músculos inervados por el trigémino, facial, glossofaríngeo y vago. Hipoestesia en la distribución sensorial de los nervios: trigémino, glossofaríngeo y vago. Hipoestesia generalizada a la punción por la aguja, debilidad muscular generalizada, disminución de los reflejos tendinosos profundos. Después de la parálisis de los nervios craneales el paciente comenzó a quejarse de dolores en extremidades inferiores.
- 2—Entumecimiento del rostro en especial alrededor de los labios, masticación y deglución difícil, tanto a los líquidos como a los sólidos y babeo. Al examen físico: pupilas bilateralmente fijas, convergencia defectuosa, debilidad del nervio abducens del lado izquierdo, debilidad bilateral de facial, hipoestesia del trigémino, debilidad motora generalizada, ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades inferiores, sensorio normal excepto en la cara.
- 3—Ptosis palpebral bilateral, estrechez de las fisuras palpebrales, cara inexpresiva

como una máscara, dislalia, deglución difícil tanto a los líquidos como a los sólidos, al examen físico debilidad muscular generalizada, disminución de los reflejos tendinosos profundos en extremidades inferiores.

Se ha encontrado por los oftalmólogos sobre todo parálisis motora del tercero, cuarto y el motor ocular externo; respecto a las frecuencias de estas parálisis hay discrepancias entre los oftalmólogos sobre cuál es el par craneal más afectado en frecuencia, sobre el total es de un 4 al 5% en el neuropático. Hay reportados parálisis aisladas de las ramas del recto superior y del oblicuo menor del tercer par. Trastornos de la acomodación; de la refracción esto intensificado a veces por la insulina. Pupilas perezosa en un 20% y ocasionalmente pupila de Argyll-Robertson.

Como observamos, del tercero al décimo par, son los más afectados y así vemos trastornos de vértigos, mareos, a veces tinnitus en diabéticos. Además explicamos la hipotensión y taquicardia ortostática.

Vejiga distendida, palpable por el abdomen y con retención de orina por parálisis.

Los trastornos medulares explican lo anterior y la impotencia sexual, de tipo coeundi, pero no fecundativa. También aunque todo lo que pasa en el hecho fisiopatológico no se explica por el trastorno medular del diabético.

Se habla de “pie neuropático”, trastorno que ocurre en los diabéticos con bastante frecuencia y que consiste por lo general de una lesión ulcerosa que llega hasta la gangrena y se acompaña de trastornos de la sensibilidad de tal grado que llevan hasta poderse realizar extirpaciones o tratamientos quirúrgicos sin la necesidad de anestesia; lo intere-

sante es que al examen vascular en estos casos se acompaña de relativamente buen estado circulatorio arterial al examen físico.

Constipación atónica, que aumenta el estado constipado propio de la deshidratación del diabético. Hay períodos de alternancia de constipación y diarreas de mal pronóstico; diarreas nocturnas, verdadera incontinencia fecal nocturna, de pronóstico igualmente graves.

Si practicamos Rayos X por lo general, colon normal con tendencia espástica, examen proctológico por lo general normal con mucosa enrojecida.

En algunos pacientes anaclorhidria — histaminorresistente con sus consecuencias digestivas.

Recordemos que ciertos ciclanamatos (edulcorantes) aumentan y fluidifican el bolo fecal.

*Trastornos articulares:* Precoces cambios dan engrosamientos lento y progresivo de las articulaciones sobre todo del pie lo que provoca rotación externa y caída del arco plantar provocando dolor al caminar.

Estos trastornos articulares tienen bastante parecido en la alteración propia de los luéticos (articulación de Charcot). Pero en el diabético se limitan más al tarso y parte próxima de los metatarsianos.

Los Rayos X Schiells-Warren refiere: numerosas espículas óseas dispersas en mancha y en varios estados de absorción con formaciones de nuevos tejidos óseos en los remanentes periósticos.

Trastornos demenciales agravados o provocados y afasias.

*Tratamiento:* regulación dietometabólica para mantener un equilibrio glucosulínico lo más perfecto.

*Dolor:* analgésicos de tipo aspirina-pirazonas, etc.

No debe suspenderse la insulina que es preferible a los hipoglicemiantes orales.

Un buen equilibrio digestivo con el digestivo apropiado y si hay anaclorhidria usar ácido clorhídrico.

Levadura de cerveza en cualquier forma como un gran aporte de factores del Complejo B.

Extracto hepático crudo, un buen coadyuvante en la forma de tres veces por semana dos c.c.

Vitamina B1 (Tiamina), clásica su acción anti-neurítica, influye sobre la velocidad de conversión de los hidratos de carbono en grasas.

Parece servir de catalizador en la oxidación del ácido pirúvico. Sin vitamina B1 no puede ser oxidable (metabolizado) los H. de C. más allá de la etapa de ácido pirúvico.

Vitamina B2 (Riboflavina) participa en los sistemas enzimáticos que tiene que ver con la regulación de las oxidaciones celulares comprendidas en el metabolismo de los H. de C. y los aminoácidos.

Vitamina B<sup>12</sup> a dosis alta de 1000 a 5000 mcg. desde diaria a tres veces por semana, ya explicamos la importancia en las fibras mielínicas del sistema nervioso, aunque hemos observado buenas mejorías en el dolor (síntoma subjetivo) por una posible acción farmacológica aparte de su acción nutritiva. La niacina o ácido nicotínico transporta hidrógeno y su déficit causa retención de agua. De efectos anticolesterolémicos a dosis altas.

Piridoxina (Vitamina B<sup>6</sup>) (la vitamina) antiefectos colaterales de acción antineurítica, contrarrestante en los individuos que toman I.N.H. de conocidos efectos antieméticos. Hay trabajos sobre Vit. B<sup>6</sup> en monos y en perros que demuestran que su déficit prolongado produce lesiones semejantes a las que se observan en los estados iniciales



en las lesiones arterioscleróticas en el hombre, de uso frecuente neuropático.

Hay trabajos sobre su acción de la baja del colesterol en estudios.

Como vemos el Complejo B es de amplia indicación en el diabético así como sus elementos uno a uno según su déficit.

Se ha usado alcohol intravenoso, ether, novocaína, procaína, y el BAL.

Las hormonas sexuales, y anabólicas de buena indicación. Dejamos para último los esteroides para los problemas articulares, no creo tengan razón de uso; a no ser en casos controlados, estudiados y hospitalizados.

Vasodilatadores de uso también frecuentes, recordemos que muchos de los casos que se nos presentan es casi imposible calcular lo que tenga de neuropático o de vascular. Ahora ¿qué debe hacer el médico con su paciente para tratar de evitar las neuropatías?

1. —Mantener al diabético libre de síntomas y con sensación de bienestar.
2. —Su peso en relación ideal con la talla.
3. —Dieta: baja en grasas, alta en proteína y normal en H. de C., complementos vitamínicos, Complejo B, Citrobioflavonoides, Vit. A y E como principales.
4. —*La insulina debe usarse en dosis, tipo y horario que produzcan normoglicemia las 24 horas del día.* Tolbutamida o similares para casos moderados o personas de edad media que no regularizan su glicemia con la dieta sola.
5. —El diabético se ajustará a un

programa de ejercicios físicos con máxima actividad dentro de sus limitaciones.

6. —Se comprobará frecuentemente su orina, hasta tres veces al día llevando a aceptar esto como rutina diaria; al igual que peinarse o ponerse los zapatos. Glucosuria mínima, verde muy ligero, excepto en los que tiene trastornos coronarios que podrán tener trazas.
7. —Glicemia: Promedio tres o cuatro al año, más frecuente en el diabético joven, lábil y en el coronario-pático ocasionalmente glicemia nocturna.
8. —Determinación de fosfolípidos y colesterol sérico que deberá mantenerse por debajo de 200.
9. —El paciente se mantendrá razonablemente; libre de problemas emocionales a través de medios medicinales, sociales, recreativos y psicoterápicos. A veces esto es lo más difícil. En caso de lesiones retínicas o renales concomitantes estudio de esteroides y función hipofisaria.

Entonces ¿qué debe hacer el médico? Estudiar y recordar que hay muchos, muchísimos problemas médicos por resolver, escudriñar en los capilares, precapilares, espacios intercelulares, membrana celular, células mismas, desde el punto de vista bio-químico para saber más de enzimas, apo-enzimas, fermentos, iones, etc.

Y así dar al hombre esa sensación psíquica y material de bienestar que es con sagrado y divino que anhela el enfermo de su médico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. —*Karnosh Libro* de Root and Wliite.
2. —*Griggs and Olsen* de Root and White.
3. —*Shields Warren* de Root and White.
4. —*Búfano, M.*: 11 diabete pancreático. In tratt de Patología Speciale Médica e Terapia, vol. IV. Vallardi. Milán, 1947.
5. —*Cassano, C.*: Evoluzione del concetti patogenetici sul diabete mellito. Rec. Prog. Med., 1957, 22, 1, 1.
6. —*Fagerberg, S. E.*: Stnies on Patbogénesis of Diabetic Neuropathy. 111. Med. Seand., 1957, 5, 401.

7. —Foa, C.: La fisiopatología del diabete. Atti. Soc. Lomb. Sci. Med. Biol. 1956, 11, 4
8. —Assises *Nationale de Medicine*: Sur le Diabete. Presse Med., 1957, 65, 5.
9. —The *Management of patients with diabetes mellitus*. Seminar 1950, 12, 4.
10. —Goodman, J. Baumol, L., Marcus, L. J., and Wasserman, S.: The Diabetic Neuropathies. Springfield, 111, Charles C. Thomas 1953.
11. —Goodman, J. L., Wasserman, S., Marcus, L. J., and Frankel L.: A Study of atherosclerosis in a group of Diabetic Patients. Am. J. M. Sc., 220: 30, 1950.
12. —Wohl, M. G. Avitaminosis in the Course of Diabetes.: Occurrence in a case with Symptoms and Lesions of Beriberi Pre-dominating, J.
13. —Wendt, L. F. C. and Peck, F. B.: Diabetes Mellitus, Am. J. M. Sc., 181: 52, 1931.
14. —*Vitamina B<sup>12</sup>*—Sus diversos usos. Boletín Médico Científico, 11: 50, 1953.
15. —Max Ellemberg. Mt. Sinai Hospital, N. York. The Ame. J. of Med. Sc. 238: 418-420, Octubre 1959.
16. —Joslin, E. P. y Col. "The Treatment of Diabetes Mellitus" 8th. Ed. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1946.
17. —Duncan G. "Diseases of Metabolism". Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1947.
18. —Jordán, W. R.: Arch. of Int. Med. 57, 307, 1936.
19. —Rudy, A. y Epstein. S. H.: J. Clin. Endocrinol. 5, 92, 1945.
20. —Caravati, C. M.: Virginia Med. Monthly 59, 745, 1933.
21. —Goodman, J. I. y col.: The Diabetic Neuropathies. Springfield, 111 Chas. C. Thomas. 1953.
22. —Collens, W. S. Zilinsky, J. D. y Boas, L. C.: Clinical Vibrometer Amer. J. Med., 1: 636, dic. 1946.
23. —Collens, W. S. Zilinsky, J. D. y Boas, L. C.: Impaired Vibratory Sense in Diabetes, Amer. J. med., 1: 638, Dic. 1946.
24. —Collens, W. S. y col.: The Treatment of Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus. Amer. J. Med. Sc., 219: 482: Mayo, 1950.
25. —Chain, E. B.: Recientes estudios en el metabolismo de los carbohidratos. British Medical Journal No. 5154, p. 709, Oct. 17, 1959.
26. —Peterman, R. A., and Goodman, R. S.: Current Status of Vitamin Therapy in Nervous and Mental Disease. (Am.) J. Clin. Nutrition 2: 11-21, Jan. Feb. 1954.
27. —Unglaub, W. G., Goldsmith, G. A.: Folic Acid and Vitamin B<sup>12</sup> in medical practice J. A. M. 161: 623-627, June 16, 1956.
28. —Kaufman, W.: Personal communication, Oct. 23, 1957.
29. —Merck *Memo No. 16*. Dec. 1957, p. 3.
30. —Biehel, J. P. and Vilter. R. W.: Effect of isoniazid on vitamin B<sup>6</sup> metabolism; its possible significance in producing isoniazid neuritis. Proc. Soc. Exper. Biol & Med. 85: 389-392. March 1954.
31. —Pfeiffer, C. C., Jencey, E. H. and Marshall, W. H.: Experimental seizures in man and animals with acute pyridoxine deficiency by hydrazides. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.: 8 307-315, May 1956. (abstr. J.A.M.A. 161: 1195, July 21, 1956).
32. —(a) Monias, M.: Evaluation of eyelazine with pyridoxine in vomiting of pregnancy. Mil. Med. 121: 403-404. Dec. 1957. (b) Nulsen, 53: 665, Jun. 1957. Ohio State M. J.
33. —Failey, R. B.: Jr. Effect of doses of pyridoxine on Serum Cholesterol in the Human. Circulation. 16- 506-507 Sept. 1957.
34. —Schoreder, H. A.: Is arteriosclerosis a conditioned pyridoxal deficiency? Schornic Dis. 2- 28-41- July 1955.
35. —Rineharth, J. F. and Greemberg L. D.: Vitamin B<sup>6</sup> deficiency in rhesus Monkey Am. J. Clin. Nutrition 4: 318-328 July, August 1956.
36. —Achor, R. W. P. and Berge K. G.: Treatment of Hipercholesterolemia with large oral doses of nicotinic acid M. Clin North American July 1958 pp. 871.
37. —Belle, M. and Halpeni M. M.: Oral nicotinic acid for hiperlipemia with emphasis on side effect. Am. J. Clin. Cardiol. 2449-452- Oct. 1958.
38. —Gwian, H. and Adlersberg. D.: The effect of large doses of nicotinic acid on circulating lipids and carbohydrate tolerance. Am. J. Clin. 237-12-22. Jan. 1959.
39. —Lorincz, A. L.: Nutrition in relation to dermatology. J.A.M.A. 166:186, 1862-1867. April 12, 1958.
40. —Larson, D. L. and Aunchinclos, S. H.: Multiple Symmetric Bilateral Cranial Nerve Paralysis with unregulated Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus Arch. Med. Int., 85-265-1950.
41. —Biedelman, B.: Clinical Deficiencies in patients with Diabetes Mellitus S. Clinic Nutrition. (inédito).
42. —Sancetta, S. M. Ayers D. R. and Scott R. W.: The uses of Vit B<sup>12</sup> in the Management of neurological manifestation of Diabetes Mellitus; with notes of administration of massive doses. Annals of Int. Med. 35-1028-1950.
43. —Guest, G. M.: A trial of vit. E therapy in juveniles Diabetes Mellitus. Annals New York Acad. Sc. 52-411-1949.
44. —Taquechel, Arturo G.: Manifestaciones oculares de la Diabetes Mellitus. R. C. C. Jul. Agosto, 1962.