capítulo VI

fisiopatología de la diabetes

Desde que Mering y Minkowski (1890) confirmaron, en 1889, por la pancreatectomía, el origen pancreático de la diabetes, se atribuyó la incapacidad del organismo para utilizar la glucosa a la falta de una sustancia secretada por ese órgano.

Recién en 1922 el descubrimiento de la insulina permitió iniciar el estudio de la acción de esa hormona, la cual sigue siendo motivo de intensas investigaciones experimentales y bioquímicas.

El concepto de que los tejidos no pueden utilizar la glucosa sin la acción de la insulina no fue aceptado por todos los investigadores.

Ya en 1917 von Noorden sostuvo que la diabetes podía ser ocasionada por una excesiva producción de glucosa por el hígado (teoría de la hiperproducción).

Los trabajos de Mann y Magath (1922) y Soskin (1927) demostraron que la hepatectomía impedía la hiperglucemia, aun en los animales sin páncreas. La diabetes, en estos animales, mejora también después de la hipofisectomía, lo que fue demostrado por Houssay y Biassotti en 1930. Posteriormente, Long y Lukens (1936) comprobaron que la extirpación de las suprarrenales producía el mismo efecto, con lo cual se demostró que ambas glándulas tenían una acción hiperglucemiante o diabetógena, que podía influir en la producción de la diabetes.

En 1937, Soskin y Levine realizaron una investigación muy importante, utilizando perros eviscerados, con y sin páncreas, en los que mantenían la glucemia a distintos niveles, por infusión permanente de glucosa.

En los animales sin páncreas con glucemias superiores a 6 g. ‰ se conseguía la utilización de la glucosa en la misma proporción que en los animales no diabéticos con glucemias normales. A medida que se aumenta la glucemia en el animal sin páncreas, se obtiene una mayor utilización de la glucosa (ver figura 13).

Esa experiencia, que tuvo una enorme repercusión, demostraba que los músculos podían fijar la glucosa sin necesidad de la insulina, siempre que el nivel glucémico estuviera aumentado. El efecto de la insulina consistiría en descender el umbral por arriba del cual la glucosa era utilizada. Esas experiencias sirvieron de base para los trabajos posteriores de Levine, que demostraron que la insulina favorece el transporte de la glucosa a las células.

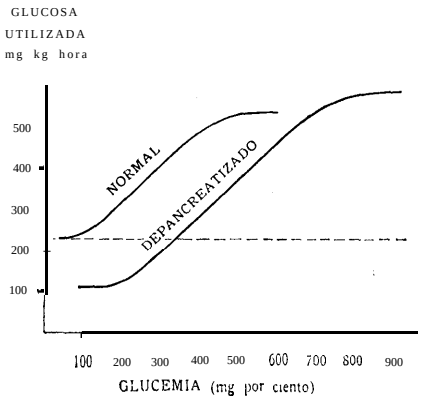

FIGURA 13. Relación entre el nivel glucémico y la utilización de la glucosa en el animal normal y el perro despancreatizado. (Soskin y Levine : "Am. J. Physiol.", 120: 761, 1937.)

Como ya hemos dicho, la insulina no tiene, al parecer, el mismo mecanismo de acción para todos los tejidos, siendo necesaria para la utilización de la glucosa en los músculos y en el tejido adiposo, y no siendo indispensable en el hígado y en el sistema nervioso.

Para estudiar la fisiopatología de la diabetes humana, debemos tener en cuenta que los factores que intervienen en su producción no son aún conocidos. Hay muy pocos casos de pancreatectomía en el hombre y el requerimiento de insulina no es en ellos superior a 40 unidades diarias. La anatomía patológica y las dosificaciones de insulina en la sangre y en el páncreas del diabético indican que las condiciones de producción de esta enfermedad son distintas a aquéllas que la provocan experimentalmente. En este caso es necesario extraer o destruir la totalidad de los islotes para provocar la diabetes, mientras que en la diabetes humana no hay nunca una destrucción total de los islotes y, en la generalidad de los casos, hay sólo una alteración parcial o una reducción variable en el número de células beta y en el tamaño de los islotes.

Podemos decir que la diabetes es una entidad clínica cuyo sustrato anatómico no explica la importancia de los trastornos metabólicos que la caracterizan y que tiene un componente hormonal en que predomina la insuficiencia primitiva o secundaria de la hormona hipoglucemiante: la insulina.

mecanismo de producción de la diabetes

Las teorías que pretenden explicar su producción son dos: teoría de la no utilización de la glucosa por los tejidos por insuficiencia insulínica y teoría de la hiperproducción de glucosa por el hígado por acción de los factores contrarreguladores.

TEORIA DE LA NO UTILIZACION. Esta teoría es la que está más en concordancia con los datos suministrados por la clínica en los distintos tipos de diabetes.
El hecho de que los síntomas y signos clínicos mejoran en todos los casos con la limitación en el consumo de la glucosa y con el tratamiento insulínico, parece demostrar que la causa de la insuficiente utilización de la glucosa se encuentra en la falta de insulina disponible por los tejidos. La insuficiencia insulínica bloquea el pasaje de la glucosa a las células musculares, impidiendo su almacenamiento y oxidación ulterior. Eso determina la elevación del nivel glucémico. Cuando éste sobrepasa el dintel renal, la glucosa es eliminada por la orina y aparece el síndrome diabético.
La severidad e intensidad de este síndrome están relacionadas directamente con el grado de insuficiencia insulínica.

TEORIA DE LA HIPERPRODUCCION. La exageración del proceso de neoglucogenia determinada por la preponderancia de los agentes contrarreguladores produciría la hiperglucemia. Esta se favorecería por la acción antiinsulínica de los agentes hormonales hipófisosuprarrenales. Veremos más adelante el papel de estos agentes en la producción de la diabetes.

insuficiencia insulínica

La insuficiencia insulínica puede ser primitiva o secundaria. La primitiva a su vez absoluta, por falta de producción o secreción de insulina, o bien relativa, por inhibición o destrucción de la insulina circulante por anticuerpos 0 enzimas. En la secundaria encontramos dos tipos: uno, por agotamiento del órgano insular por factores antiinsulínicos hormonales, o contrarreguladores y otro por aumento de la demanda de insulina por los tejidos, y de la neoglucogenia.

insuficiencia primitiva absoluta

Esta puede estar en relación con la reducción en el tamaño y el número de islotes. Este hecho fue comprobado por Mac Lean y Ogilvie (1955) en páncreas de diabéticos con comienzo de la afección en la infancia o edad juvenil ("growth onset").
En los diabéticos jóvenes el contenido insulínico del páncreas está muy disminuido, habiéndose encontrado cifras inferiores a 20 unidades en lugar de las 120 a 200 encontradas en sujetos normales.
La dosificación de insulina en la sangre ha demostrado ausencia de insulina circulante en las diabetes de tipo juvenil. Este mismo hecho ha sido comprobado en diabéticos adultos delgados, en los cuales las características clínicas y su sensibilidad insulínica permiten afirmar una falla primitiva en la producción de esa hormona.

insuf iciencia primitiva relativa

En las diabetes a comienzo en la madurez, "maturity onset", que constituyen el 80 % de los casos clínicos, el estudio de los islotes no revela modificaciones histológicas ni histoquímicas que indiquen una disminución importante de su actividad.
El número de granulaciones celulares está poco disminuido.
Ogilvie ha comprobado que la relación entre las células beta y alfa de los islotes, que normalmente es de 3 a 1, está disminuída en los páncreas de diabéticos de todas las edades, llegando a un promedio de 1,5 para las células beta y de 1 para las alfa.
Pese a esa reducción de las células beta, el contenido insulínico de los islotes es casi el 50 % de las cifras normales en la mayoría de los casos de diabetes del adulto. Por otra parte, Wrenshall (1952) ha encontrado aumento en el tamaño de los islotes en diabetes de larga evolución, lo que parecería señalar una tendencia a la regeneración.
La dosificación de insulina en la sangre, según Borstein y Lawrence (1951), Martin (1958) y otros autores, llega en este tipo de diabetes al 70 % de las cifras normales.
La diabetes del adulto tiene modalidades evolutivas benignas y una menor sensibilidad frente a la insulina. Los hechos señalados parecen indicar que la producción de insulina estuviera poco disminuída en estos diabéticos.
Lacy y Hartroff (1959), estudiando el tejido insular por medio del microscopio electrónico, señalaron la presencia, alrededor de las células beta, de depósitos de sustancias lipohialinas, que podrían dificultar la liberación de la insulina contenida en las granulaciones de las mismas. Esos mismos depósitos podrían impedir la llegada de la glucosa a las células. Sin embargo, si el pasaje de la insulina a la sangre estuviera perturbado, la insulina circulante estaría muy por debajo de los valores señalados.
No se ha podido demostrar la existencia de insulinorresistencia en el suero de estos diabéticos.
Berson y Yalow (1957), han señalado la presencia en pacientes tratados varios meses con insulina, de una globulina que fija esa hormona. Esos anticuerpos ligados a la insulina no influyen en la actividad de esta hormona y no se producirían con la insulina endógena, sino con insulinas no humanas. Estudios recientes de los autores citados (Yalow y Berson, 1961) utilizando bioensayos han introducido nuevos conceptos sobre el estado y concentración de la insulina en el plasma en los diversos tipos de diabetes, prediabetes y en individuos normales.
La diabetes que comienza en la madurez, mejora generalmente con el régimen dietético, sin necesidad de insulina inyectable.
Las drogas hipoglucemiantes orales tienen su indicación en este tipo de diabéticos y se admite que ellas estimulan la producción o la liberación de insulina por los islotes. El resultado obtenido con estas drogas indica que en estos diabéticos el páncreas puede liberar cantidades suficientes de insulina como para mejorar los trastornos metabólicos, siempre que se limite la ingestión de glúcidos.
En las insuficiencias insulínicas relativas hay un contraste evidente entre el trastorno diabético y la integridad aparente, desde el punto de vista funcional, de los islotes.
Este tipo de diabetes tiene una evolución insidiosa y un estado de latencia que puede ser muy prolongado, traduciendo la resistencia de los islotes a la acción de los agentes diabetógenos, que limitan la secreción o inhiben la acción de la insulina a nivel de los tejidos.

insuficiencia secundaria

Por agotamiento del órgano insular por factores antiinsulínicos hormonales o contrarreguladores.

PAPEL DE LA HIPOFISIS. La influencia de los agentes hiperglucemiantes en la patogenia de la diabetes adquirió gran importancia a raíz de los trabajos experimentales de Houssay y Biasotti (1933, 1936), Houssay y Di Benedetto (1933), Houssay (1945) y de Young (1937, 1938, 1939) sobre la accion diabetógena de los extractos de hipófisis anterior.
La hormona somatotrófica tiene una acción anabólica y necesita la presencia de la insulina cuya producción estimula.
Desde el punto de vista fisiológico, la hormona de crecimiento no es diabetógena y este efecto lo produce solamente en condiciones experimentales y en una concentración que no se alcanza ni aun en condiciones patológicas. Como veremos más adelante, la diabetes es poco frecuente en la acromegalia, afección en la cual existe una mayor producción de esa hormona.
Sin embargo, hay ciertos hechos que hablan a favor de una influencia diabetógena de la hormona de crecimiento. La diabetes se produce con más frecuencia en períodos de la vida en que hay un aumento de la actividad de esa hormona: en el empuje del crecimiento puberal, en la mujer durante el embarazo y, tal vez, en el período climatérico.
La similitud entre la diabetes experimental hipofisaria y la diabetes que se observa en la pubertad o en el embarazo ha sido señalada por Young (1951).
El aumento de actividad de la hormona somatotrófica, en dichos períodos, podría provocar el agotamiento de las células beta en los casos donde hay una reducción en su número o una labilidad latente debida a una causa genética 0 congénita.
En el síndrome prediabético, el gigantismo fetal en embarazos repetidos y las pruebas de disminución de la tolerancia a los glúcidos pueden atribuirse a la acción de la hiperactividad hipofisaria en un terreno predispuesto a la diabetes.
Esa misma hiperactividad hipofisaria podría producir, según Young, la obesidad y, más tarde, la diabetes en el adulto.
Existen ya procedimientos para la determinación de la concentración sérica de la hormona somatotrófica hipofisaria. Ehrlich y Randle (1961) han comunicado resultados preliminares con un método inmunológico con el cual han comprobado aumento de la hormona de crecimiento en algunos diabéticos no tratados y en dos mujeres diabéticas embarazadas.
Esta hormona tiene una acción antiinsulínica, que se pone en evidencia con el aumento de la sensibilidad a la insulina en los animales hipofisectomizados y el mejoramiento de la diabetes de los animales sin páncreas, a los cuales se les extirpa la hipófisis (perros de Houssay). La hipófisis ejerce también acción hiperglucemiante por su hormona corticotrófica.
Variaciones en la actividad adrenotrófica hipofisaria en relación con la edad han sido señaladas por Blumenthal (1954), con aumentos en las edades entre los ll y 20 años y entre los 61 y 70 años.

SINDROME DE OBESIDAD E HIPERGLUCEMIA HEREDITARIO. Este curioso síndrome ha sido comprobado por Bleisch y col. (1952) en una variedad de ratas, las cuales presentan una obesidad exagerada, hi-

perglucemia, aumento del colesterol y de la lipogénesis y resistencia a la insulina. Este síndrome se trasmite hereditariamente con carácter recesivo.

Los islotes pancreáticos de esos animales están hipertrofiados y las células alfa y beta presentan signos de hiperactividad. El contenido insulínico del páncreas y la insulina sanguínea están aumentados.

El papel de la hormona de crecimiento en este síndrome es fundamental, ella provoca los signos característicos estimulando la producción de glucagón por las células alfa, la hiperglucemia producida por esta hormona activa el crecimiento y la funcionalidad de las células beta, las que serían, sin embago, insuficientes para contrarrestar el efecto del glucagón sobre la glucemia.

Se ha conseguido disminuir la producción de esta hormona administrando dietilditiocarbamato, que tiene acción tóxica sobre las células alfa

Las drogas hipoglucemiantes no reducen la hiperglucemia de esos animales, lo que indicaría que la actividad de las células beta no puede ser aumentada por ellas (Gepts y col., 1960).

Se ha querido encontrar similitud entre este síndrome y la diabetes de los sujetos obesos.

La obesidad en el hombre es consecutiva al aumento de la lipogénesis, en cuyo proceso interviene, como ya sabemos, la insulina.

PAPEL DE LA SUPRARRENAL. La influencia de la corteza suprarrenal en la producción de la diabetes fue comprobada experimentalmente por Long y Lukens (1936), quienes demostraron que la extirpación de la suprarrenal mejora la diabetes por pancreatectomía, la cual se exacerba por administración de hormonas suprarrenales.

Ingle (1945) provocó la diabetes en ratas normales, inyectándoles grandes cantidades de cortisona.

La aparición de hiperglucemia y glucosuria fue comprobada en pacientes reumáticos tratados durante mucho tiempo con cortisona o hidrocortisona en dosis elevadas [Bookman y col. (1953); Bunin y col. (1952)].

El mismo hecho se observó en pacientes tratados con hormona adrenocorticotrófica.

La diabetes esteroidea se caracteriza por su resistencia a la insulina, por el balance nitrogenado negativo y por el descenso del umbral renal para la glucosa. Esta diabetes es reversible y desaparece fácilmente al suspender el tratamiento con glucocorticoides.

La cortisona ha sido utilizada por Conn (1958) y Fajans (1954, 1959) en las pruebas de tolerancia a la glucosa, como veremos más adelante, para el reconocimiento de diabetes latentes.

Se admite que las diabetes provocadas por los glucocorticoides se producirían en casos en que hay una predisposición potencial o latente a la diabetes.

Se ha comprobado que pequeñas dosis de glucocorticoides estimulan la producción de insulina y esto sucedería espontáneamente en situaciones fisiológicas o stressantes (Bastenie, 1959).

La acción diabetógena de los glucocorticoides se produce por estimulación de la neoglucogenia y ella se observa en los síndromes de hiperfunción córticoadrenal. Este tipo de diabetes lo estudiaremos más adelante.

La glucosuria provocada por la acción de los glucocorticoides no tiene relación directa con la hiperglucemia por neoglucogenia y puede estar en relación con el descenso del umbral renal provocado por estas hormonas.

La acción antiinsulínica de ellas es poco marcada, por lo cual la diabetes, que acompaña a los síndromes hiperfuncionales corticales, no provoca acidosis.
Estas hormonas se opondrían a la utilización de la glucosa por los tejidos, estimulando la acción inhibitoria sobre la hexoquinasa del factor hipofisario de Cori.
No se admite que las glucocorticoides intervengan en condiciones fisiológicas en la patogenia de la diabetes humana, salvo como factores desencadenantes en ciertas circunstancias, como el embarazo o el climaterio, actuando en terrenos preparados hereditariamente.
El papel atribuido al hipercorticismo [Becker (1952), Wortham (1954)] en la producción de las complicaciones retinianas y renales de la diabetes, no ha podido ser comprobado.

ACCION DE OTRAS HORMONAS. La hormona tiroidea tiene acción hiperglucemiante, la cual se pone de manifiesto durante el hipertiroidismo. Este puede provocar un síndrome diabético que se corrige con el tratamiento del hipertiroidismo. En los casos de diabetes que anteceden al hipertiroidismo y que son agravados por él, la extirpación de la tiroides mejora pero no hace desaparecer la diabetes.
El mixedema espontáneo o provocado por tratamiento can iodo radiactivo en diabéticos no mejora habitualmente la afección.
Los estrógenos, frenando la actividad hipofisaria favorecen la acción de la insulina y pueden mejorar ciertos casos de diabetes en que hay aumento de actividad hipofisaria: diabetes acromegálicas o diabetes climatéricas.
Se ha comprobado que ellos actúan también directamente sobre los islotes provocando su hiperplasia.

insuficiencia secundaria

Por aumento de la demanda de insulina por los tejidos y de la neoglucogenia.
Esta teoría fue sustentada primeramente por von Noorden (1917), quien atribuyó la causa de la diabetes a la hiperproducción de glucosa por el hígado. Esa teoría encontró apoyo en las diabetes experimentales hipofisarias y córticoadrenales.
La hiperglucemia por aumento de la neoglucogenia observada en esas diabetes es transitoria y sólo se hace permanente cuando se produce una alteración profunda de las células beta. Ella parece ser, sin embargo, el factor más importante en la producción de estas lesiones.
En apoyo del papel que desempeña la hiperglucemia, Lukens (1942) provocó la diabetes en gatos por la administración permanente de glucosa por vía intraperitoneab.
La presencia del hígado es indispensable para producir hiperglucemia.
La teoría de la hiperproducción podría explicar las diabetes que comienzan en la madurez, en las cuales, como hemos visto, no hay una insuficiencia tan marcada de insulina como para justificar por sí sola la producción de la diabetes.
La concomitancia de la diabetes con la edad crítica y el aumento de su frecuencia en la mujer en esa época hace presumible que el desequilibrio hormonal, con predominio del eje hipófisosuprarrenaltiroideo, pueda intervenir en la génesis del dismetabolismo de los glúcidos, pero la

hiperproducción por sí sola no alcanza para determinar la diabetes. La producción de ésta exige la existencia de una falla latente o potencial del órgano insular.
Hay un nexo común entre la diabetes de tipo juvenil y la del adulto, constituido por su carácter hereditario y por la similitud de las lesiones degenerativas tardías.
Es posible que la acción preponderante de los agentes contrarreguladores contribuya a poner en evidencia una insuficiencia genética del tejido insular, al provocar una demanda mayor de insulina que lo llevaría a su agotamiento.
Es evidente que la hiperproducción endógena, sea primitiva o secundaria, existe en todos los casos de diabetes. La insuficiencia insulínica exagera la neoglucogenia, estableciéndose un verdadero círculo vicioso: hiperglucemia → mayor demanda de insulina → menos insulina disponible → aumento de la glucemia.
La insulina exógena frena la neoglucogenia, disminuye la hiperglucemia y permite, en muchos casos, la recuperación de la funcionalidad insular.

resumiendo

Los conocimientos actuales sobre fisiopatología de la diabetes humana diremos:

TEORIA DE LA NO UTILIZACION. La causa fundamental es la insuficiente utilización de la glucosa por los tejidos provocada por la menor disponibilidad de insulina. La insuficiencia insulínica puede ser: absoluta, por falta de producción de las células beta o de liberación de esa

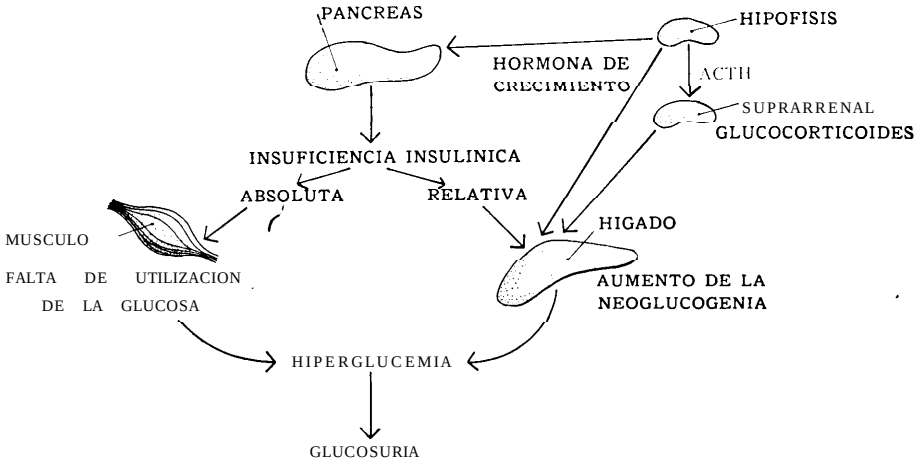

FIGURA 14. Esquema del mecanismo de producción de la diabetes.

hormona; relativa, por inactivación por proteínas fijadoras, anticuerpos 0 agentes enzimáticos, humorales o tisulares, y secundaria, por acción de los agentes hiperglucemiantes que exageran la neoglucogenia o que se oponen a la acción de la insulina en los tejidos (fig. 14).

LA INSUFICIENCIA ABSOLUTA es, posiblemente, la causa de la diabetes de tipo juvenil y de la de los adultos delgados, porque: los islotes contienen muy poca insulina; no hay insulina circulante; tienen poca tolerancia por los glúcidos; necesitan siempre insulina exógena, a la cual responden fácilmente; los trastornos metabólicos son muy marcados, tienen gran tendencia a la cetoacidosis; no mejoran con los hipoglucemiantes orales sulfamidados.
No se puede descartar la participación de factores vulnerantes, agentes infecciosos, ni de la hormona de crecimiento, como agente coadyuvante o desencadenante en la aparición de la diabetes, actuando en un terreno predispuesto hereditariamente.

LA INSUFICIENCIA RELATIVA responde bien a las características de la diabetes de la madurez o de los obesos, porque: los islotes contienen y producen insulina; hay moderada cantidad de insulina en la sangre; tienen mejor tolerancia por los glúcidos; mejoran con régimen dietético, y no necesitan insulina exógena en la mayoría de los casos; tienen menor sensibilidad insulínica; no hacen habitualmente acidosis; los islotes son estimulados por los hipoglucemiantes orales.
La obesidad y la herencia son los factores etiológicos más importantes vinculados a este tipo de diabetes.

LA INSUFICIENCIA SECUNDARIA no parece intervenir directamente en estos dos tipos de diabetes, que son los dos más comúnmente estudiados. Está, en cambio, vinculada a la diabetes acromegálica, a la del Cushing, a la adrenogenital y, posiblemente, a la diabetes del embarazo y del hipertiroidismo.

TEORIA DE LA HIPERPRODUCCION. Según esta teoría el factor determinante de la diabetes es la hiperglucemia; ésta es provocada por acción de los agentes hormonales hipófisosuprarrenaltiroideos que estimulan la neoglucogenia y se oponen al efecto metabólico de la insulina. La hiperglucemia por aumento de la neoglucogenia, que se observa en los síndromes de hiperfunción córticoadrenal, produce una diabetes transitoria. La acromegalia se acompaña de diabetes permanente en menos del 20 % de los casos; ella es debida a una insuficiencia insulínica secundaria por agotamiento tardío del tejido insular.
Es posible que las hormonas hiperglucemiantes influyan en la aparición de la diabetes del climaterio, poniendo en evidencia una falla hereditaria del órgano insular.
La hiperproducción endógena de glucosa es favorecida y exagerada por la insuficiencia insulínica. La insulina exógena frena la neoglucogenia, cortando el círculo vicioso que agrava el dismetabolismo glucídico.