

capítulo VIII

diabetes experimentales

pancreatectomía total

Fue practicada con éxito en el perro en 1889, por von Mering y Min-kowsky. Actualmente los perros sobreviven durante mucho tiempo con la ayuda de la insulina inyectable, pero en la era preinsulínica, la diabetes se agravaba rápidamente y sobrevenían alteraciones hepáticas con degeneración adiposa. Los síntomas diabéticos eran intensos, con adelgazamiento rápido y muerte en acidosis.

La diabetes por pancreatectomía mejora con la extirpación del hígado, al suprimirse la fuente de glucosa endógena y descender el nivel de la glucemia, aunque parece que con la hepatectomía mejora también la utilización de la glucosa por los tejidos.

La hipofisectomía y la adrenalectomía tienen el mismo efecto favorable sobre este tipo de diabetes.

pancreatectomía subtotal

La diabetes no se produce si se extirpa menos del 90 % del páncreas. Este hecho señala una notable diferencia entre la diabetes humana y la experimental. A veces se observa una diabetes leve (diabetes de Sandmeyer) que puede ser transitoria; ella se agrava y provoca la muerte del animal si éste recibe una alimentación abundante en glúcidos en la primera semana.

La pancreatectomía subtotal tiene distinta evolución según las especies animales utilizadas. En la rata la diabetes tarda dos o tres meses en aparecer y se acelera su producción por diferentes agentes diabéticos. La degeneración hidrópica de las células beta de los islotes de la porción restante, fue estudiada por **Allen** (1913) en perros con pancreatectomía subtotal, en los cuales provocaba, previamente a la operación, una diabetes por sobrealimentación. Las alteraciones de las células beta sobrevienen rápidamente en los días inmediatos y están en relación con la gravedad de la diabetes. Aunque **Allen** afirmó que la hiperglucemia no era el factor determinante de esos cambios, el hecho es que ellos pueden ser prevenidos manteniendo al animal en ayuno o con una dieta rica en grasas y pobre en glúcidos. Estudios posteriores demostraron que la insulina podía evitar o mejorar la degeneración hidrópica.

Investigaciones muy interesantes fueron realizadas por Mancini, **Cardeza** y Foglia (1944), extirpando en las ratas del 80 al 95 % del páncreas. La diabetes no se produjo de inmediato.

En un primer período, los animales aumentaron de peso desarrollando obesidad. En el segundo período, se comprobaron pruebas de tolerancia a la glucosa de tipo diabético, con valores glucémicos normales en ayunas. Por último, la diabetes se manifestó con su sintomatología clínica y humoral, con intensidad variable según la porción restante del páncreas. Esta evolución tiene gran semejanza con la diabetes de los obesos, con su período de latencia prolongado. La castración acelera la aparición de la diabetes en las ratas hembras.

diabetes hipofisaria y metahipofisaria

Las investigaciones de Houssay y Biasotti comprobaron? en 1930, que la extirpación de la hipófisis atenúa la diabetes provocada en el perro y el sapo. Esos autores demostraron que los extractos ánterohipofisarios, además de tener acción antiinsulínica, agravan la diabetes de los perros pancreatoprivos hasta producir su muerte y pueden provocar un estado diabético en los perros normales.

Young (1937-1938), siguiendo la misma técnica de la escuela de Houssay, pero utilizando dosis mayores de dichos extractos, consiguió producir diabetes en los perros normales. Comprobó Young que dichos extractos producen dos efectos morfológicos y funcionales diferentes sobre el páncreas: hiperplasia de los islotes y en algunos casos' hiperfunción, degeneración y atrofia de los islotes en la mayor parte de los animales inyectados.

Estas alteraciones histológicas fueron observadas en forma constante por Richardson y Young (1938), Dohans y Luckens (1939) y otros.

Campbell y Best (1938) comprobaron también que el contenido de insulina de los páncreas de los perros con diabetes hipofisaria era inferior a dos unidades en lugar de las sesenta u ochenta que contienen normalmente. En cambio, en los animales refractarios a los extractos inyectados y que presentaban hiperplasia de los islotes, el contenido insulínico era normal o estaba aumentado.

Los animales en ayunas resisten mejor la acción diabetógena de los extractos, que parecen tener un efecto pancreático y extrapancreático, influyendo en la producción de la diabetes. La hiperglucemia provocada por la acción extrapancreática parece ser el factor más importante; cuando se impide su producción por el ayuno, o inyectando insulina o floridzina se puede evitar la aparición de la diabetes, como lo comprobaron Haist y Best (1941).

Luckens, Dohans y Wolcott (1943), sometiendo gatos con diabetes **hipofisaria** a la acción de la floridzina, consiguieron la regresión de la diabetes y de las lesiones degenerativas de los islotes, siempre que el tratamiento se hiciese antes del tercer mes de iniciada la enfermedad.

Estos hechos parecerían demostrar que la hiperglucemia, por sí sola, puede determinar alteraciones irreparables en el tejido insular.

Confirmando el papel de la hiperglucemia, Dohans y Luckens (1947) obtuvieron una diabetes permanente en gatos normales y en otros con extirpación parcial del páncreas, provocando en ellos una hiperglucemia de varias semanas de duración por medio de inyecciones **intraperitoneales** permanentes de glucosa; uno de los animales normales murió de acidosis diabética.

El páncreas de los animales diabéticos presentaba lesiones degenerativas de los islotes.

Houssay (1945) ha propuesto el término de **diabetes hipofisaria** para **aquéllas** de corta duración que preceden a la atrofia de los islotes y el de **diabetes metahipofisaria** para las que tienen carácter permanente. En cuanto a sus características clínicas éstas difieren de las diabetes por **páncreatectomía** en la menor intensidad y gravedad de los trastornos metabólicos. Los animales pueden sobrevivir largo tiempo, con buen estado general, sin tratamiento insulínico.

Los trastornos diabéticos se acentúan con dietas ricas en prótidos y glúcidos y disminuyen con dietas ricas en grasas.

diabetes por la aloxana

La acción diabetógena de la **aloxana** fue descubierta por los investigadores de Glasgow: Dunn, Sheelan y Mac Letchie (1943). Esta sustancia es un producto de la oxidación del ácido úrico; su fórmula química es CNHO-COCOCNHO , desdoblándose, a su vez, por hidrólisis, en urea y ácido mesoxálico. Su presencia no ha sido revelada en los procesos **fisiológicos** del metabolismo intermedio de las purinas.

Al realizar el estudio histológico del páncreas de los animales inyectados con aloxana y muertos por hipoglucemia, los investigadores comprobaron la necrosis de los islotes con desaparición de las células beta. La acción diabetógena de la aloxana fue verificada por múltiples investigadores en distintos animales: ratas, gatos, palomas y monos.

Los fenómenos consecutivos a la inyección intravenosa de la aloxana pasan por tres fases y se traducen por oscilaciones en el perfil **glucémico**. En las primeras cuatro horas inmediatas a la inyección, se comprueba un aumento de la glucemia que es seguido en la segunda fase por un descenso progresivo y prolongado de la misma. En la tercera fase se

manifiestan los signos de la diabetes: hiperglucemia, glucosuria, cetosis, los cuales se completan, en general, después de las 48 horas de la inyección de aloxana.

La hiperglucemia inicial fue atribuida por Goldner y Gomori (1944) a la estimulación del sistema simpático adrenal, con liberación de glucosa por el hígado. Esos autores comprobaron que los animales **adrenalec-**tomizados no hacían la fase inicial, produciéndose igualmente en ellos la diabetes.

Houssay y colaboradores (1945) atribuyeron tanto la hiperglucemia inicial, como la hipoglucemia consecutiva, a la acción tóxica de la aloxana sobre el hígado. La inyección de insulina o de floridzina que impide la hiperglucemia inicial, no evita la aparición de las lesiones degenerativas de las células beta, como pasa en la diabetes hipofisaria. La **aloxana** afecta directa y electivamente dichas células y, sólo cuando se emplean dosis excesivas o repetidas, produce lesiones en otros órganos, especialmente en el hígado y en el riñón. La característica más notable de este tóxico es que destruye únicamente las células beta, respetando las células alfa y delta. La necrosis de esas células se inicia inmediatamente después de la inyección y se completa en las primeras cuarenta y ocho horas.

En los animales refractarios a la aloxana la diabetes es transitoria y las lesiones degenerativas mejoran lentamente. Una vez destruidas las células beta la inyección de nuevas dosis de aloxana no provoca hipoglucemia, lo que indica que esta sustancia no tiene acción sobre el nivel glucémico directamente.

Los trabajos subsiguientes y la observación de los animales con este tipo de diabetes, han comprobado complicaciones similares a las que se producen en las diabetes humanas. Schneider, Lewis y col. (1945) comprobaron hemorragias **retinianas** en los conejos con diabetes aloxánica, las cuales se presentaron de uno a tres meses después de la inyección. Esas lesiones eran más precoces, apareciendo en la primera semana en animales **cuyas** albúminas plasmáticas habían sido reducidas experimentalmente. Estos hechos indicarían que la falta de insulina endocrina basta para producir lesiones degenerativas, como las indicadas, sin que inter vengan otros factores vasculares.

En ratas a las cuales se les inyectó dosis subdiabéticas de aloxana, Lazarow (1952) comprobó un estado diabético latente que se fue agravando progresivamente entre los seis meses y el año, apareciendo en un tercio de ellas una diabetes completa. Esta mejoró en los animales que sobrevivieron más de veinte meses, desapareciendo los signos clínicos y humorales sin que se encontraran signos evidentes de regeneración celular en los islotes.

Esa evolución sugiere la participación de influencias extrapancreáticas, que acentúan el trastorno metabólico, al igual que en la diabetes del adulto.

Los trabajos de Loubatieres, utilizando drogas hipoglucemiantes, han demostrado mejoramiento con dichas drogas de la diabetes aloxánica parcial.

diabetes tiroidea y metatiroidea

Reduciendo el páncreas a la séptima u octava parte de su tamaño, Houssay y col. obtuvieron una diabetes provocada por extractos tiroideos después de varias semanas de tratamiento (Houssay, 1946). Esa diabetes tiroidea es atribuída a la acción extrapancreática hiperglucemiante de esos extractos y, en parte, al efecto tóxico de los mismos sobre los islotes. Las células beta sufren una degeneración marcada y acaban por atrofiarse cuando el tratamiento es prolongado. Houssay denominó **diabetes tiroidea** a la que tiene carácter transitorio por alteración parcial de los islotes, cuando el tratamiento se interrumpe antes de producirse la atrofia celular y **diabetes metatiroidea** cuando ella es permanente por lesiones irreversibles de las células beta. El mecanismo de esta diabetes es el mismo que aquél de la diabetes hipofisaria, aunque el efecto diabetógeno tiroideo es menos marcado. La asociación de extracto hipofisario y tiroideo refuerza la acción diabetógena de ambas sustancias aisladamente. Las características de la diabetes metatiroidea son semejantes a las de la diabetes pancreática. La sensibilidad insulínica es normal o está disminuida.

diabetes esteroidea

Esta diabetes fue provocada por Ingle (1941) en ratas normales, inyectándole grandes cantidades de hormonas córticoadrenales. El gato y el perro se han mostrado resistentes a esa acción diabetógena. Entre las características de la diabetes esteroidea Ingle (1941) señala: a) la tendencia a la resistencia insulínica; b) un balance nitrogenado negativo; c) ausencia de glucosuria durante el ayuno, y d) reversibilidad de la diabetes al suspenderse la aplicación de esas hormonas. Conn y col. (1948) obtuvieron en cuatro personas una diabetes transitoria, inyectándoles hormona corticotrófica (ACTH). **Solamente** en un caso se produjo una hiperglucemia leve y en los demás casos glucosurias que no se redujeron con la insulina. La acción de esta hormona está, sin duda, en relación con el aumento de glucocorticoides que ella produce.

DIABETES POR SUERO ANTIINSULINICO. Cobayos inyectados con insulina de cerdo o de buey desarrollan, en el suero, anticuerpos que neutralizan el efecto de la insulina cuando ese suero es inyectado en el conejo o la rata. Utilizando esos sueros, Moloney y Coval (1955) han provocado una diabetes transitoria en ratas, la cual fue **obtenida** también por Armin y col. (1960) y otros autores en conejos y gatos. El suero antiinsulínico del cobayo inhibe la insulina endógena de esos animales (conejos, gatos y ratas), pero no tiene acción sobre la insulina propia del cobayo, en el cual no modifica la glucemia. Aplicando dosis elevadas de suero antiinsulínico en forma prolongada, Armin y col. han provocado en las ratas un síndrome diabético típico con hiperglucemia, glucosuria, poliuria y cetonuria.

diabetes espontánea experimental

La producción de diabetes espontánea ha podido ser obtenida experimentalmente en un roedor, el hamster chino por Meier y Yerganian (1961).

Por cruzamientos sucesivos en varias generaciones de animales diabéticos consanguíneos, después de la cuarta generación se obtuvo crías capaces de transmitir hereditariamente la diabetes con carácter recesivo. En algunas crías la incidencia de la diabetes oscila entre el 60 y el 90 %.

Los síntomas diabéticos aparecen precoz o tardíamente, generalmente después del mes, cuando ya se ha completado el desarrollo.

El embarazo se acompaña de los mismos accidentes que en la mujer diabética.

Los hijos de animales diabéticos presentan desde el nacimiento hiperplasia de los islotes, los cuales están formados casi exclusivamente de células beta. La diabetes es provocada por cambios degenerativos de los islotes: degeneración hidrópica, depósito de material PAS positivo y atrofia celular.

El control de la diabetes ha podido ser mantenido en los casos leves con hipoglucemiantes orales, pero los casos más severos han requerido dosis muy elevadas de NPH. Este tipo de diabetes espontánea, por sus características hereditarias, clínicas y terapéuticas ofrece un campo de gran interés a la experimentación.

Han sido señaladas complicaciones renales del tipo de la esclerosis intercapilar en casos severos, con comienzo precoz y, en un caso (Best, 1961), microaneurismas retinianos.

resumen

La característica más saliente de las diabetes experimentales es que exigen para su producción la **extirpación** total del páncreas o la destrucción completa de las células beta. El requerimiento **insulínico** es poco elevado y en la diabetes hipofisaria los animales pueden sobrevivir sin insulina inyectable.

El ayuno impide o retarda la aparición de la diabetes por hormonas **hiperglucemiantes**, mientras que una alimentación rica en glúcidos favorece su producción. La acción diabetógena de esas hormonas parece debida: primero, a la sobrecarga funcional de los islotes, provocada por la hiperglucemia; segundo, a la acción tóxica de esas hormonas sobre las células beta. La degeneración de las células beta por extractos **hipofisarios** puede ser evitada con la administración precoz de insulina. La destrucción de esas células por la aloxana puede ser prevenida con cantidades suficientes de glutatión.

En la diabetes hipofisaria han sido señaladas lesiones degenerativas **vasculares** como en la diabetes humana.

La diabetes espontánea del hombre difiere notablemente de las diabetes experimentales, porque puede producirse sin alteraciones aparentes del

órgano insular y, cuando ellas existen, son parciales y no tienen relación con la severidad de la diabetes. Las lesiones anatomopatológicas de los islotes observadas en las diabetes experimentales hormonales han sido encontradas raramente en el hombre. Contrasta también la rapidez con que se producen estas lesiones y la consiguiente producción de la diabetes en los animales, con la forma insidiosa con que aparece y se **manifiesta** habitualmente en el hombre.

Ni aun en los casos de la diabetes que clasificamos en la fisiopatología como primitiva o genuinamente insular se encuentra una correlación entre los datos clínicos y las lesiones histológicas, salvo en la diabetes bronceada. Es difícil hacer extensivo a la diabetes humana los datos suministrados por la patogenia de la diabetes 'experimental.

La resistencia a los agentes diabetógenos es diferente en las distintas especies animales utilizadas experimentalmente.

En cuanto a las manifestaciones clínicas y metabólicas hay mucha semejanza entre la diabetes experimental y la diabetes humana.

