

ACCION DE LA ADMINISTRACION PROLONGADA DE GLUCOSA SOBRE LA DIABETES DE LA RATA

B. A. HOUSSAY, C. MARTINEZ y A. F. CARDEZA

(Instituto de Biología y Medicina Experimental.
Costa Rica, 4185, Bs. Aires)

La acción del azúcar sobre el páncreas ha sido estudiada en el perro, el cobayo y el gato.

En el perro con pancreatectomía subtotal y diabetes una dieta rica en hidratos de carbono que mantiene la glucosuria produce vacuolización de las células beta de los islotes, iniciada a los 4 - 7 días y máxima al mes, y luego su desaparición en 6 semanas a 2 meses, con agravación gradual de la diabetes (Allen 1913 y 1922). Cuando la operación es algo menos amplia y no llega a provocar diabetes, la dieta de pan y glucosa puede mantener hiperglucemia y glucosuria durante semanas y meses sin provocar vacuolización de las células beta (Allen, 1922 b).

La inyección endovenosa continua de glucosa en dosis de 0,77 a 1,88 g/kg/hora, que mantiene una hiperglucemia entre 1,5 y 3 g %, provoca generalmente la muerte en 5 a 7 días. A los 4 días esos páncreas segregan insulina normalmente y las células beta están en hiperfunción o normales y no alteradas (Houssay, Foglia, Smith, Rietti y Houssay, 1941).

Woerner (1938), practicó en el cobayo la inyección endovenosa continua de glucosa (0,77 a 1,66 g/kg/día) durante 28 días, lo que produjo un aumento moderado de glucemia, pero no diabetes. Las células beta parecieron afectadas en muchos casos, sobre todo a la semana, pero muchas tenían gránulos aún al final. En muchos casos hubo hipertrofia compensadora intensa del tejido insular.

Presentado a la Sociedad de Biología el 6 de noviembre de 1947.



con neoformación de células beta a expensas de otras beta o de células centroacinosas o de conductos y aun de células acinosas. Hubo alteraciones hidrópicas en células alfa, beta y de conductos.

Dohan y Lukens (1947) han practicado 3 inyecciones intraperitoneales diarias de glucosa a gatos con páncreas entero o con resección de la mitad, de manera que se mantuvieran hiperglucémicos. Al suspender las inyecciones, tres quedaron con diabetes permanente, al cabo de 38 a 55 días, otros que quedaron con hiperglucemia presentaban degeneración hidrópica intensa de los islotes de Langerhans.

Hemos tratado de investigar el efecto de la administración parenteral de altas dosis de glucosa en la rata blanca macho, entera o parcialmente pancreatectomizada.

MÉTODOS

Usamos ratas de un peso que osciló entre 80 a 130 g, las que fueron pancreatectomizadas parcialmente según la técnica descrita por Foglia (1943); después de una semana de post-operatorio, se formaron los siguientes lotes: a) un primer grupo de 26 animales recibió glucosa en dosis de 30 g/kg/día por vía intraperitoneal repartida en 3 inyecciones separadas una de otra por un lapso de 6 horas; b) un segundo grupo de 7 animales recibió glucosa en dosis crecientes, comenzando en la primera semana con 10 g/kg/día; 20 g/kg/día durante la segunda y 30 g/kg/día durante la tercera semana y hasta finalizar el experimento.

La glucosa se preparó al 20 % en solución fisiológica de cloruro de sodio esterilizada.

En otra serie de experimentos se estudió la acción del tratamiento con glucosa en ratas con diabetes reciente.

El experimento se siguió sólo durante un mes por cuanto la glucosa inyectada en las dosis mencionadas no estaba exenta de efectos tóxicos. En efecto, a partir de los 30 días de iniciado el tratamiento se observaron en los animales trastornos varios, consistentes en pérdida de peso, parálisis y muchas veces la muerte.

Las glucemias se determinaron por el método de Hagedorn y Jensen y se consideraron como diabéticas sólo a aquellas ratas

que después de 7 horas de ayuno y 20 horas después de la última inyección de glucosa presentaba una glucemia superior a 1,50 g %.

RESULTADOS

Tratamiento con glucosa de animales normoglucémicos.

Glucosa en ratas enteras.— Del total de 12 ratas de este grupo murieron 3 y no hubo diabetes en ninguno de los 9 animales restantes (tabla 1).

T A B L A 1

Diabetes, mortalidad y evolución del peso observado un mes después de la operación en ratas machos con pancreatometomía y testigos tratadas y no tratadas con glucosa por vía peritoneal en dosis de 30 g/kg/día o en dosis crecientes y progresivas durante 30 días, comenzando 7 días después de la operación

<i>Tratamiento empleado</i>	<i>Diabetes</i>		<i>MORTALIDAD OBSERVADA</i>		<i>PESO EN GRAMOS T. M.</i>	
	<i>Número absoluto</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Número absoluto</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
Testigos con glucosa 30 gramos/kg/día	0/9	0	3/12	25,0	129,5	160,5
Testigos pancreatoprivos	14/14	100	5/19	26,3	104	155
Pancreatoprivos con glucosa tres gramos/kg	0/18	0	8/26	30,6	122	164,5
Pancreatoprivos con glucosa en dosis crecientes	0/5	0	2/7	28,5	104	143

Pancreatoprivos subtotales sin inyección de glucosa.— Al mes había aparecido la diabetes en las 19 ratas y 5 murieron (tabla 1).

Pancreatoprivos subtotales tratadas con glucosa.— De las 26 ratas tratadas murieron 8, pero ninguna de las 18 restantes tenía diabetes a los 30 días. Además la glucemia permaneció normal aún 27 días después de suspender el tratamiento, apareciendo entonces la diabetes.

Pancreatoprivas subtotales tratadas con glucosa en dosis creciente. — En este grupo formado por 7 animales murieron 2. Al igual que en el caso anterior, ninguno de los 5 animales restantes tuvieron diabetes en el plazo considerado.

Estudio histológico.

Pancreatoprivas subtotales tratadas con glucosa. — Los preparados de tres ratas presentan hiperplasia e hipertrofia de los islotes. Estos están relativamente conservados y aumentados de tamaño, con una masa central de células β con núcleos y forma normal y granulación conservada. Sin embargo algunas células β presentan hipertrofia del cuerpo celular. Existía la capa periférica de células α .

Pancreatoprivas subtotales testigos. — En los páncreas de 3 ratas se observaron islotes muy modificados con predominio de células α , y escasas células β desgranuladas y vacuoladas.

Ratas enteras tratadas con glucosa. — Se observó hiperplasia e hipertrofia de los islotes. Este aumento de tamaño se hace a expensas de células beta.

Tratamiento con glucosa en casos de diabetes reciente

Debido a los resultados de los experimentos anteriores, se trataron con glucosa en dosis de 30 g/kg/día a ratas ya diabéticas por pancreatectomía amplia. Para ello en un grupo de 21 animales machos con pancreatectomía subtotal se esperó a que tuvieran hiperglucemia a las 7 horas de ayuno. Una vez en este estado, que ocurrió a los 44 días de la operación, se dividieron en dos lotes. Uno de ellos compuesto de 13 animales, todos diabéticos (glucemia de ayuno entre 1,51 y 3,45 g%), se trató con glucosa en la dosis mencionada y el otro, de 8 animales, de los cuales sólo 6 eran diabéticos, quedaron como testigos, sin tratar.

Los resultados (tabla 2), indican que en el grupo de los tratados, el número de animales diabéticos fué gradualmente disminuyendo, hasta que, al cabo de 28 días de iniciado el tratamiento y a 72 días de la operación, sólo 2 de 7 ratas estaban hiperglucémicas, habiéndose muerto 6 ratas del total inicial. En cambio en el

otro lote, sin tratar, el número de diabéticas fué aumentando hasta alcanzar a la totalidad de los animales, 16 días después de comenzar el experimento y a 61 después de la operación.

T A B L A 2

Curso de la diabetes por pancreatectomía subtotal en ratas machos tratadas y no tratadas con glucosa (30 g/kg/día), 3 veces al día. Tratados desde los 44 días de la operación

Días después de la pancreatectomía	DIABETES		MORTALIDAD		DIABETES		MORTALIDAD	
	Número absoluto	%	Número absoluto	%	Número absoluto	%	Número absoluto	%
44	6/8	75	0/8	0	13/13	100	0/13	0
53	7/8	87,5	0/8	0	5/11	45,5	2/13	15
61	8/8	100	0/8	0	4/9	44,4	4/13	30,7
72	8/8	100	0/8	0	2/7	28,5	6/13	46,1

D I S C U S I Ó N

Llama la atención que la glucosa inyectada en forma repetida y a alta concentración ocasione en la rata la prevención de la diabetes producida por la pancreatectomía amplia. En efecto, según se ha visto, los experimentos realizados muestran que en ningún caso, en los animales tratados, apareció la diabetes, en tanto que en los testigos, la enfermedad apareció en el plazo que es habitual. Los mismos resultados se obtuvieron cuando la glucosa se inyectó en dosis crecientes y progresivas.

Los experimentos de Allen (1913-1922) demuestran que en el perro, la administración de glucosa agrava mucho la diabetes pero no la origina si el animal no era diabético. Los de Dohan y Lukens (1947), en el gato, demuestran que manteniendo hiperglucemias elevadas se llega a obtener degeneración hidrópica de los islotes o diabetes permanente.

Es interesante que Woerner (1938), en el cobayo, observó una acción bifásica. En cierto momento hubo lesiones de algunas células beta y luego se neoformaron a expensas de otras células

β , de células centro acinosas y células intercalares de conductos y aun de células acinosas.

En la rata, la glucosa no sólo no aceleró la aparición de la diabetes sino que tuvo acción preventiva o curativa si tenían diabetes reciente. No sólo no presentaron hiperglucemia sino que se conservaron en buen estado las células β de los islotes. Además el examen histológico permitió revelar un aumento en el número de islotes e hipertrofia de los mismos.

En cuanto a la acción extrapancreática del azúcar, sobre el hígado y sobre la producción y consumo de glucosa por los tejidos, no hemos hecho observaciones.

Es interesante hacer notar que diversos agentes lesionan fácilmente a las células β y son diabetógenos en el perro (lóbulo anterior de la hipófisis, tiroides), mientras que producen en la rata hiperplasia de los islotes. Además la tiroides puede mostrar acción preventiva o curativa de diabetes por pancreatectomía subtotal.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Las inyecciones peritoneales de altas dosis de glucosa (30 g/kg/día, en tres veces) produjeron efectos preventivos de la diabetes o curativos de la diabetes reciente, en ratas con pancreatectomía subtotal.

El examen histológico de los páncreas de animales tratados con glucosa reveló hiperplasia e hipertrofia de los islotes.

S U M M A R Y

The intraperitoneal injections of high doses of glucose (30 g/kg/day) prevented the development of diabetes produced by subtotal pancreatectomy in the rat and cured the incipient diabetes due to the same procedure. Hyperplasia and hypertrophy of the islets was found in the pancreas of rats treated with glucose.

BIBLIOGRAFIA

Allen F. M.: *Studies concerning glycosuria and diabetes*, 1913, Harvard University Press. — Allen F. M.: J. Met. Res., 1922, 1, 75. — Dohan F. C.: Lukens F. D. W.; Feder. Proc., 1947, 6, 97; Amer. J. Med. Sci., 1947, 213, 122. — Foglia V. G.: Rev. Soc. Arg. Biol., 1943, 20, 21. — Houssay B. A., Foglia V. G., Smyth F. S., Rietti C. T., Houssay A. B.: Rev. Soc. Arg. Biol., 1941, 17, 301; J. Exper. Med., 1942, 75, 547. — Woerner C. A.: Anat. Rec., 1938, 71, 33.