



## DIABETES METATIROIDEA DESPUES DEL ALOXANO

B. A. HOUSSAY, R. F. BRIGNONE, A. F. CARDEZA y J. SARA

(Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires)

La administración de tiroides, aun a dosis altas como ser 0,5 a 2 g/kg/día, no produce diabetes pasajera o permanente en el perro con páncreas normal, pero provoca una diabetes permanente si la resistencia del páncreas ha sido disminuida previamente, por alguno de los siguientes medios: a) resección de 4/5 a 6/7 de la masa del páncreas, por una operación anterior que deja sólo 3 a 4 g del órgano (perros de 8 a 10 kg); b) un tratamiento ántero-hipofisario reciente, que produjo una diabetes pasajera ;c) un tratamiento tiroideo reciente que provocó una diabetes pasajera (De Finis y Houssay, 1943; Houssay, 1945). Esta diabetes se debe a las lesiones degenerativas de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas y debe llamarse diabetes metatiroidea, pues es una diabetes permanente por lesión e insuficiencia funcional de los islotes de Langerhans, que ha sido producido por el tratamiento con tiroides, pero que se mantiene en adelante sin que se administre más tiroides.

Carrasco Formiguera y sus colaboradores (1944-45) han producido la diabetes metatiroidea en una perra tratada previamente por aloxano y la llamaron diabetes aloxana-metatiroidea (alloxan-metathyroid diabetes). Esta perra había tenido glucosuria durante 9 días y luego quedó aglucosúrica y normoglucémica durante 11 meses, recibiendo entonces polvo de tiroides (0,1 a 0,6 g por día) durante 3 meses. Al suspender ese tratamiento se instaló una diabetes permanente con hiperglucemia, glucosuria, polidipsia y enflaquecimiento, hasta que el animal murió accidentalmente. Las

células  $\beta$  estaban vacuolizadas y con picnosis nuclear (Suárez Soto, 1944). Los autores aceptan que la diabetes metatiroidea es una verdadera diabetes pancreática.

#### PARTE EXPERIMENTAL

*Plan:* Se emplearon: a) 5 perros que tuvieron diabetes pasajera por inyección endovenosa de aloxano, pero que luego volvieron a la normoglucemia; b) 6 perros que recibieron aloxano endovenoso (40 mg/kg) y que no tuvieron diabetes ni hiperglucemia y a los que al cabo de pocos días se les administró diariamente una dosis de polvo de tiroides bovina, en suspensión en 100 cm<sup>3</sup> de leche, por medio de una sonda gástrica; c) 1 perro que recibió simultáneamente aloxano y tiroides (gráfico 1). Los perros fueron alimentados con carne bovina cruda (30 a 40 g/kg/día) y en algunos casos recibieron 1 g de sacarosa por kg y día. Se determinó la glucemia diariamente, por el método de Hagedorn y Jensen, en sangre recogida de una incisión practicada en el borde de la oreja. Los animales se mantuvieron en jaulas de metabolismo mientras se recogió la orina y se valoró la glucosuria.

#### RESULTADOS

*Sin diabetes aloxánica inicial.* — En los perros que no tuvieron diabetes inicial pasajera por el aloxano, la regla fué que la administración de tiroides no produjo diabetes. No se observó aumento de la glucemia en 3 de los animales y fué escaso en otros 2. El perro 47 fué inyectado con aloxano (40 mg/kg) y desde 6 días después recibió polvo de tiroides: 0,5 g/día durante 19 días, 1 g/día durante 7 días, sin que variara su normoglucemia. El perro 49, inyectado con aloxano (40 mg/kg) recibió desde 7 días después el polvo de tiroides: 0,5 g/kg durante 13 días, 1 g/kg durante 13 días, 2 g/kg durante 8 días, no variando la glucemia. El perro 102 tampoco tuvo hiperglucemia por administración de tiroides. Los otros tres perros tuvieron aumentos pasajeros. El perro 54, inyectado con aloxano (40 mg/kg) no tuvo hiperglucemia; desde 2 días después recibió tiroides: 0,5 g/kg durante 14 días, 1 g/kg durante 13 días, 2 g/kg durante 8 días, subiendo la glucemia a 1,54 % durante 3 días, se dejó de dar tiroides 6 días,

recibió 2 g/kg de tiroides durante 10 días más sin que subiera la glucemia. El perro 48 recibió aloxano (40 mg/kg) y no tuvo hiperglucemia; desde 6 días después recibió el polvo de tiroides: 0,5 g/kg durante 19 días, 1 g/kg durante 13 días; la glucemia osciló irregularmente entre 1,22 g/l y 1,47 g/l; el animal murió al final del tratamiento.

T A B L A 1

*Diabetes metatiroidea en perros que tuvieron una diabetes pasajera por aloxano y luego recibieron polvo de tiroides bovina por boca*

Perro Nº	Aloxano mg/kg endov.	DIABETES PASAJERA		Días sin dia- betes	ADMINISTRACION DE TIROIDES		Diabetes	Gluce- mia máx. g/l
		Durante días	Glucem. máxima g/l		Dosis g/kg/día	Días de tratam.		
87	40	11	2,10	6	0,5	3	—	—
—	—	—	—	—	1	4	Pasajera	2,07
—	—	—	—	5	2	10	Permanente	2,35
101	50	1	1,52	3	0,5	6	Permanente	1,83
38	40	1	1,64	8	0,5	8	Permanente	1,50
53	40	1	1,97	1	0,5	4	Permanente	3,51
128	40(*)	8	2,24	8	0,5	5	No	—
—	—	—	—	—	1	7	No	—
—	—	—	—	—	2	11	Pasajera	1,62
—	—	—	—	4	1	5	No	1,26
—	—	—	—	—	2	11	Pasajera	2,16
—	—	—	—	6	2	23	Pasajera	2,07
—	—	—	—	4	2	16	Permanente	2,49

(\*) Esa dosis se repitió 4 días seguidos.

El perro 86 recibió aloxano (40 mg/kg) y al mismo tiempo empezó a administrársele polvo de tiroides: 0,5 g/kg 3 días, 1

g/kg 7 días, 2 g/kg 54 días; el animal murió muy enflaquecido. La glucemia se mantuvo normal salvo los siguientes aumentos: 1,74 a 1,46 g/l entre los días 5º a 7º, 1,58 y 1,31 g/l los días 36º y 37º, 1,31 g/l a los 53 días, y luego normoglucemia.

*Con diabetes aloxánica inicial.* — En cambio, los cinco perros que tuvieron diabetes pasajera por aloxano, luego tuvieron diabetes permanente después de someterlos a un tratamiento con tiroides (tabla 1). En los gráficos 1 y 2 figura la curva glucémica de los 2 animales que vivieron más tiempo. El perro 12 es especialmente interesante porque fué preciso tratarlo cuatro veces con tiroides para que quedara definitivamente diabético; las primeras tres veces tuvo diabetes pasajera y sólo con el último tratamiento tiroideo quedó con diabetes permanente (gráfico 2).

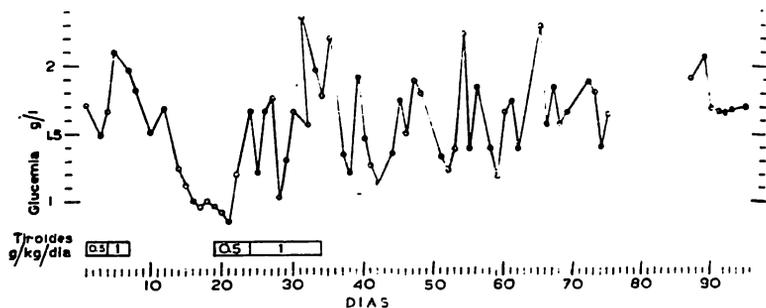


GRÁFICO 1

*Perro 87.* — Inyección endovenosa de aloxano (40 mg/kg/día, en 8 segundos) y por boca polvo de tiroides (3 días 0,5 g/kg/día y 4 días 1 g/kg/día). Queda diabético y a los 15 días baja la glucemia al nivel normal. A los 18 días se reanuda el tratamiento con tiroides (1 g/kg/día durante 5 días y 2 g/kg/día durante 11 días) quedando definitivamente diabético, al principio la glucemia oscila, pero desde los 60 días se mantiene alta, sacrificándose el animal a los 118 días de la inyección y 83 desde la interrupción de la tiroides

*Examen histológico.* — El examen histológico de los páncreas fué realizado por el Dr. Cardeza, previa fijación en líquido de Bouin y coloración según Gomori.

En los perros que no tuvieron diabetes con aloxano y tiroides se hallaron islotes de Langerhans normales o casi normales, con células  $\beta$  con granulaciones bien conservadas.

En tres perros que tuvieron diabetes pasajera con aloxano y luego diabetes metatiroidea permanente, se hallaron profundas

modificaciones de los islotes, como se ve en los protocolos siguientes:

Perro 38 (tabla 1). Islotes de tamaño disminuído y número normal. Formados en su mayor parte por células  $\alpha$  con gránulos acidófilos; las células restantes, en número escaso, de 3 a 4 como máximo en el corte de coda islote, son células  $\beta$  de protoplasma desgranulado o con muy escasos gránulos basófilos y con vacuolas; sus núcleos están deformados. Los conductos intraalveolares contienen células con protoplasma acidófilo. Abundantes células centroacinosas.

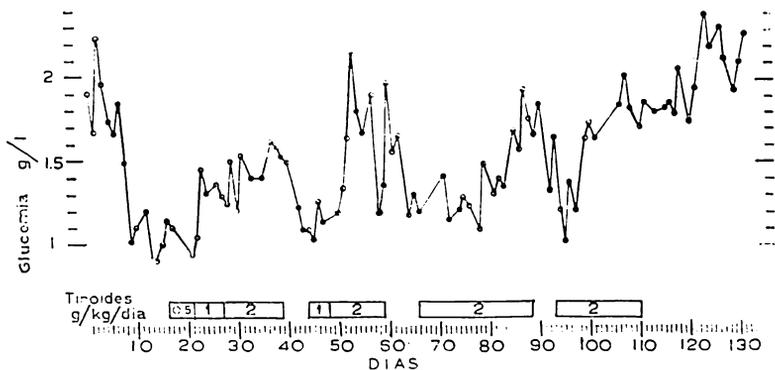


GRÁFICO 2

Perro 128. — Inyección endovenosa de exoxano (40 mg/kg/día) repetida 4 días seguidos. Diabetes pasajera durante 9 días y luego la glucemia desciende al nivel normal. Se administra por boca polvo de tiroides durante 4 períodos, produciendo 3 veces diabetes pasajera con vuelta al nivel normal al interrumpir la tiroides. El cuarto tratamiento tiroideo provoca una diabetes permanente de intensidad progresivamente creciente. Se sacrifica el animal a los 132 días de la inyección.

Perro 87 (tabla 1 y gráfico 1). Islotes de tamaño normal y algunos agrandados. Contienen en su casi totalidad células  $\alpha$  acidófilas, y muy escasas células  $\beta$  sin granulaciones. Conductos con epitelio vacuolado y algunas células eosinófilas. Células centroacinosas hipertrofiadas.

Perro 128 (tabla 1 y gráfico 1). Islotes en número normal y de tamaño disminuído. Están constituidos casi totalmente por células tipo  $\beta$  en cada corte, con degeneración hidrópica, vacuolización y desgranulación casi total. Hay conductos intercalares con células de citoplasma acidófilo; vacuolización del epitelio de los conductos excretorios.

## DISCUSION

Los perros que no tuvieron diabetes al recibir el aloxano, presentaron células  $\beta$  normales en su gran mayoría. Estos animales no tuvieron diabetes por acción del tratamiento tiroideo. Es decir, que su comportamiento fué igual que el de los perros normales, que tampoco tienen diabetes por acción de la tiroides.

En los perros que han tenido diabetes pasajera, por acción del aloxano, persisten un cierto tiempo las alteraciones de las células  $\beta$ . El número de las mismas está disminuído, la mayor parte están desgranuladas y algunas contienen vacuolas. Por acción de uno o más tratamientos con tiroides, cuando los animales llegan a la diabetes permanente se encuentran aún más disminuídas las células  $\beta$  y las pocas que quedan están todas desgranuladas.

## CONCLUSIONES

1º) Los perros que no tuvieron diabetes pasajera por acción de una inyección endovenosa de aloxano (40 mg/kg) no tuvieron diabetes (3 perros) por tratamiento prolongado con tiroides o tuvieron aumentos pasajeros y que sólo duraron pocos días (2 perros).

2º) Los perros que tuvieron diabetes pasajera por la inyección del aloxano, después de un tratamiento prolongado por tiroides llegaron a tener una diabetes permanente.

3º) Esta diabetes, como todas las demás diabetes metatiroideas, es una diabetes pancreática por lesión de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans (desgranulación y fuerte disminución de número). La administración de tiroides no produce diabetes si previamente la resistencia del páncreas no ha sido disminuída y las células  $\beta$  alteradas.

## BIBLIOGRAFIA

*Carrasco Formiguera R., Mendoza Ortiz R., López Pinto J.*: Bol. Biol. Univ. Puebla, 1944, N° 9, 101. — *Carrasco Formiguera R.*: J. Amer. Med. Assoc., 1945, 127, 482. — *De Finis M. L., Houssay B. A.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1943, 19, 94. — *Houssay B. A.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1944, 20, 179. *Endocrinology*, 1944, 35, 158. — *Houssay B. A.*: Acción de la tiroides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y en la diabetes. Bs. Aires, "El Ateneo", 1945, 134 págs. — *Suárez Soto V.*: Bol. Biol. Univ. Puebla, 1944, N° 9, 10-63.