

O R I G I N A L E S

Real Academia de Medicina de Barcelona

SOBRE LA PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS EN LA INFANCIA, Y SU TRATAMIENTO (*)

Dr. J. MONGUIÓ FONTS

Académico C. de la Real de Medicina de Barcelona

La administración de insulina a los diabéticos no sólo ha aportado grandes posibilidades terapéuticas a los enfermos, sino que ha contribuido eficazmente a diferenciar diversos grupos de la entidad nosológica diabética que no pertenecían a la diabetes pancreática. Al observar KLEMPERER en la diabetes renal el escaso efecto hipoglucemiante y el nulo sobre la glucosuria de la insulina, señaló la ruta de una serie de casos al parecer de verdadera diabetes insular que reaccionaban de un modo incompleto a la insulina; a este grupo SINGER y FALTA les designaron un origen extrainsular. Más tarde los anatomopatólogos, al observar la rareza de lesiones primitivas pancreáticas en la diabetes humana, pensaron en la posible diversidad patogénica de esta enfermedad en el hombre. Los fisiólogos aceptaron que la ausencia de lesiones microscópicas no implicaban necesariamente que no se produjesen trastornos funcionales del aparato insular que resultaría insuficiente para hacer frente a las exigencias metabólicas del organismo. Revisando la literatura se pueden distinguir tres tipos de enfermos diabéticos: a un primer grupo corresponden aquellos casos en los que la insuficiencia insulínica guarda relación con la destrucción del tejido secretor. Un segundo grupo, que es el que constituye mayoría, incluye todos aquellos casos en los que es admisible una insuficiencia relativa, y finalmente, un tercer grupo, en los que a pesar de ser normal e incluso aumentado el aporte insulínico, debido a factores de insulino resistencia, quedan anulados sus efectos, por la existencia de elementos antagónicos entre los cuales destaca por importancia diabética, el lóbulo anterior de la hipófisis, las glándulas suprarrenales, la tiroides y las gonadas. Como este sistema glandular funciona sinérgicamente, cualquiera alteración de una de aquéllas puede alterar el sistema y ser responsable de la manifestación diabética e incluso provocar lesiones irreversibles del órgano insular.

Además de estos factores endocrinos puede quedar interferida la acción de la insulina por alteraciones metabólicas de los tejidos al faltarles ciertos catalizadores orgánicos intermediarios. Otras veces son factores constitucionales de variabilidad individual, unida al grupo sanguíneo A, o debido a la presencia de sustancias tóxicas del tipo de las mucoproteínas que en obesos y artríticos producen una acción muy semejante a la de la alloxana experimentalmente.

De la desproporción entre los requerimientos insulínicos y la capacidad de los islotes de LANGERHANS para satisfacer estas demandas, surge el síndrome diabético, que se manifiesta por una reducción del metabolismo oxidativo de los hidratos de carbono, de las proteínas, de las grasas y del metabolismo acuoso y mineral.

Como estos diferentes factores de disregulación endocrino metabólica juegan en la diabetes infantil un papel tan importante como en la diabetes experimental, he creído interesante presentar los problemas que plantea y que sin un reajuste de los nuevos conceptos que tenemos sobre el metabolismo hidrocarbonado y de los factores endocrinos que lo rigen, resulta difícil de comprender.

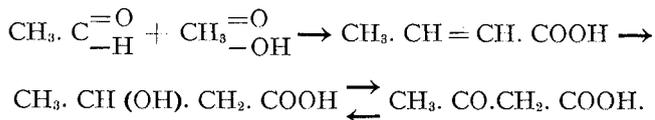
(*) Conferencia pronunciada en la Real Academia de Medicina de Barcelona. Sección científica pública del 22 de noviembre de 1946. Presidencia Prof. Peyri.

Estado actual del metabolismo de los hidratos de carbono

Hoy día sabemos que la acción de la insulina va vinculada a un buen estado de la célula hepática y de su sistema fermentativo (THANNHAUSER), sin el cual no existe posibilidad de síntesis glucogénica, y que esta actividad homeostática del hígado requiere de la intervención de mecanismos de fosforilación, para los cuales interviene la enzima fosforilasa que cataliza la unión del fosfato inorgánico con el glucógeno y los transforma en una glucosa fosfato (CORI-OSTERN) y de una fosfatasa que desdobla la glucosa del fosfato y es capaz de intervenir de nuevo en la síntesis retrógrada glucogénica.

En la periferia el músculo utiliza la glucosa que le llega por vía hemática, interviniendo el ácido adenil pirofosfato de LOHMAN, como coenzima, pero como este tejido es el encargado de la utilización de la glucosa, los productos finales de la combustión son diferentes, el glucógeno anaeróticamente puede convertirse en ácido láctico, pero como esta forma de utilización de la glucosa es antieconómica y sólo utilizable en casos de emergencia, ya que proporciona una cantidad de energía muy inferior a la que requiere el organismo, para conseguirla utiliza la vía aeróbica, sirviéndose para ello de una serie de procesos de óxido-reducción, que desdoblan gradual pero completamente toda la energía disponible en los hidratos de carbono. Para ello, en primer lugar actúan sobre el sustrato, deshidrogenasas específicas que lo dejan en una situación tal de inestabilidad, que en presencia de aceptores de hidrógeno como son los citocromos, y la acción de la citocromo oxidasa o fermento respiratorio de WARBURG (que a su vez se reduce o reoxida en presencia de oxígeno), consigue la oxidación del hidrógeno del metabolito, en agua. Pero para que el electrón derivado del hidrógeno sea aceptado por el oxígeno; requiere que una serie de metabolitos intermediarios actúen como de verdaderos catalizados orgánicos y enlacen la acción de las deshidrogenasas con el fermento respiratorio de WARBURG. Estos sistemas, entrevistos ya por LUSK y THUNBERG, quedaron plasmados por SZENTZ GYORGYI en los ácidos dicarboxílicos (ácido oxalacético, ácido málico y ácidos fumárico y succínico), para la oxidación del hidrógeno y la presencia de la descarboxilasa para la oxidación del carbono en presencia de su coenzima específico, el difosfato de aneurina. Más tarde, KREBS completó este ciclo tanto para la oxidación del hidrógeno como para la del carbono, incluyendo la presencia del ácido cítrico, que se formaría por unión del ácido pirúvico con el ácido oxalacético y la del ácido alfa-cetoglutárico, procedente este último de la desamidación del ácido glutámico (interfiriéndose el metabolismo proteico de un modo interesante en este proceso), resultando como consecuencia final de estas reacciones la oxidación de la molécula de ácido pirúvico, en dos de anhídrido carbónico y una de agua.

Este proceso que regularmente ocurre cuando funcionan con normalidad los sistemas biocatalizadores, cuando se perturban, ya sea por falta de insulina absoluta o relativa, o por carecer de alguno de estos metabolitos orgánicos, de la cocarboxilasa, como sucede en los estados carenciales en vitamina B₁, o cuando intervienen exageradamente los órganos de la contrarregulación, sufre profundamente el mecanismo metabólico intermediario de los hidratos de carbono.



Al faltar la insulina, la fosforilación entrevista por BRUGSCH y HORSTERS no se efectúa con la adecuación necesaria, como pudieron demostrar R. MEIER en la sangre, MATSUOKA en el hígado y BARRENECHEN en la orina. La fijación y utilización de la glucosa para los tejidos, como hemos podido demostrar *in vitro* por el método de WARBURG en trabajos anteriores, sufren también una fuerte perturbación, dando lugar por mecanismos colaterales de degradación incompleta del aldehído acético procedente de la descarboxilación del pirúvico y el ácido acético procedente de la oxidación del mismo y también resultante de la beta oxidación

sucesiva de los ácidos grasos, a su acumulación y por mecanismo de compensación a la síntesis retrógrada de los cuerpos cetónicos (ácido acetilacético y beta-oxibutírico) por un mecanismo de condensación aldólica en el hígado empobrecido en glucógeno. Estas sustancias de gran labilidad reaccional y de elevado valor energético pueden ser quemadas en la periferia por el músculo y el riñón o ser utilizadas en procesos neoglucogénicos tesaurismósicos, tan frecuentes en el hígado y riñón en la diabetes grave del niño.

Desde el punto de vista endocrino el in creta insular es un eslabón más en la cadena hormonal que influye, sobre la regulación glucoestática del hígado y sobre la utilización periférica de los hidratos de carbono, inhibiendo fundamentalmente la neoglucogenia que favorecen la hormona diabetógena del lóbulo anterior de la hipófisis (HOUSSAY, DAVIDOFF, CUSCHING, LOESERT), y la de la hormona cortical de las cápsulas suprarrenales (LUCKENS y DOHAN), así como la glucogenolisis hepática exagerada que por mecanismos ortosimpáticos (CANNON) desencadenan la adrenalina (COLWELL y BRIGH), la hormona tiroidea (POLLAK, SERIO, STEIPNER, KÖNIG) y el lóbulo posterior de la hipófisis (WERMER y MONGUIÓ).

Dada la especial labilidad en la edad infantil de los centros reguladores del metabolismo, y de sus mecanismos neurohormonales y el papel central que el glucógeno hepático representa en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono, es comprensible que el mantenimiento del equilibrio sea tan difícil en la regulación glucocémica, tratando de evitar esas crisis hiper e hipoglucémicas que como en la acromegalia traducen la perturbación profunda de los mecanismos de regulación.

Tanto la falta de glucógeno por causas diabetógenas (hipófisis, corteza suprarrenal), como si su movilización resulta deficiente por un proceso de tesaurismosis (GIERKE), la manifestación clínica o denominador común siempre es lo mismo, la hiper cetonemia y la pérdida de grandes cantidades de cuerpos cetónicos por la orina, lo cual ocasiona un desperdicio energético que acentúa la desnutrición del niño. El desplazamiento graso periférico que la falta de disponibilidades glucocémicas provoca, da lugar a estas hiperlipemias y hepatomegalias tan frecuentes de observar en la diabetes infantil. Esta degeneración grasa puede ser debida a la insuficiencia de insulina o a la falta del factor lipotrópico de la hormona lipocáica de FISCHER y DRAGSTED, que da lugar el síndrome hepatopancreático más específico de la diabetes en la infancia y a la colesterosis xántica retículo histiocitaria.

En estas circunstancias, la acidosis por cetosis se acompaña del trastorno del metabolismo acuoso y salino que conducen fatalmente a la exicosis, a la reducción de la volemia que agrava secundariamente el metabolismo intermediario oxidativo de los tejidos y se complica por procesos de autólisis. El organismo intenta de compensar las pérdidas de bases alcalinotérricas producidas por estos ácidos mediante una exagerada desamidación renal que proporciona grandes cantidades de amoníaco; si esta complicación no se detiene conduce inexorablemente a la acidosis descompensada, al coma y a la muerte.

Ante este estado de perturbación del metabolismo intermediario nuestro tratamiento no debe limitarse a corregir las complicaciones que surgen, sino que debe intentar ser curativo y profiláctico.

El tratamiento de la diabetes infantil difiere de la del adulto por ser más grave y porque requiere una vigilancia mucho más constante, pues debido al crecimiento y desarrollo progresivo, las necesidades alimenticias e insulínicas aumentan.

La labilidad neuroendocrina hipofiso-suprarrenal que en este período de la vida se manifiesta de un modo tan evidente, pudiendo dar lugar a lesiones todavía reversibles insulares, como pudo demostrar YOUNG, experimentalmente nos estimula para intentar el restablecimiento de un equilibrio neurohormonal durante estos períodos, inhibiendo en todo lo posible los mecanismos de la contrarregulación, por medio de una dieta lo más rica posible, pero bien equilibrada con insulina; esta dieta no tiene que ser muy rica en grasas ni en carotenos, porque todo aumento alimenticio de elevado valor calórico exige un mayor requerimiento insulínico y precisamente nuestro principal objetivo estriba precisamente en conseguir un equilibrio entre los requerimientos insulínicos y su producción; al mismo tiempo el régimen debe ser relativamente rico en proteínas con objeto

de mantener los principios biotínicos indispensables para mantener un buen equilibrio lipo-proteico. Por otra parte, es absolutamente necesario mantener un buen equilibrio acuoso-salino sin el cual es imposible un buen metabolismo intermedio. Y mediante el tratamiento hormonal estímulo substitutivo corregir la labilidad endocrina hiperpituitaria principalmente, a base de hormonas gonadales que actúan a su vez regulando la actividad de los centros diencéfalos hipofisarios. Ante un síndrome hepatopancreático el factor lipotrópico de la hormona lipocaica nos resolverá la fuerte hepatomegalia.

Profilácticamente debemos evitar las dietas ricas en purinas y trataremos de cuidar las infecciones y alteraciones metabólicas de tipo muco protéico, que a la larga exageran la producción de la alloxana (RIEBIG y LANG), substancia que como se sabe desde las investigaciones de JAKOBS y DUNN, produce una destrucción selectiva e integral de los islotes del LANGERHANS, resulta por lo tanto lógico pensar que toda persistencia prolongada de producción de alloxana en exceso pueda llegar a lesionar con el tiempo las ínsulas pancreáticas, de un modo irreversible.