



Publicado en la
Revista de la Sociedad Argentina de Biología
Vol. XXI — Julio de 1945 — N° 3

ACCION DE LA TIROIDECTOMIA SOBRE LA DIABETES DE LA RATA

B. A. HOUSSAY, V. G. FOGLIA, H. PRIETO DIAZ y J. G. SARA

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

La tiroidectomía total, respetando las paratiroides, no modifica apreciablemente la diabetes pancreática del perro y del gato, mientras que en la diabetes humana se han observado disminuciones de la glucosuria y de la dosis necesaria de insulina (ver datos bibliográficos en la monografía de Houssay, 1945). En la rata blanca no se han realizado estudios acerca de la influencia de la tiroidectomía sobre la diabetes pancreática. Recientemente se ha comprobado que la tiroidectomía produce en la rata una acción protectora sobre la acción diabetógena y tóxica de una dosis de aloxano próxima a la DL 50 para las ratas testigos, mientras que la administración de tiroides aumenta su sensibilidad (Houssay y Sara, 1945; Martínez, 1945).

MATERIAL Y METODOS

Se estudió la aparición y evolución de la diabetes en ratas blancas del criadero de este Instituto, distribuidas en cuatro lotes:

1º) Ratas privadas del 95 % de su páncreas a los pocos días de practicarles la tiroidectomía total. A la mitad de ellas se les extrajo el 95 % del páncreas, pero no la tiroides. Pesaban alrededor de 100 g. al iniciar el experimento y se observaron durante un año.

2º) Ratas pancreatoprivas y tirooprivas como las anteriores,

Presentado a la Sociedad Argentina de Biología el 5 de Julio de 1945.

que recibieron diariamente 4 mg. de polvo de tiroides bovina durante meses.

3º) Se practicó la tiroidectomía a los 3 meses de la pancreatectomía subtotal (95 %), cuando estaba por iniciarse la diabetes manifiesta.

4º) Se extrajo las tiroides de ratas con pancreatectomía amplia (95 %) y que tenían una diabetes manifiesta.

En otro trabajo se describe la acción de la administración de tiroides sobre la diabetes pancreática de la rata. En los experimentos se estudiaron en total 235 ratas.

Técnicas: La pancreatectomía se practicó con la técnica descrita por uno de nosotros (Foglia, 1944) y la tiroidectomía por la técnica habitual en este Instituto. Los animales se alimentaron con trigo 2.5, maíz pulverizado 1, pan 1.5 y leche 5 partes, levadura de cerveza seca (0.4 %), aceite de hígado de bacalao (0.2 %) dos veces por semana y alfalfa verde una vez por semana.

Los animales pesaban entre 85 y 105 g. en el momento de practicar la pancreatectomía. La observación se prolongó durante un año, determinándose el peso y la glucemia de cada rata por lo menos una vez por mes. Se practicó la autopsia de todas las ratas que murieron durante la observación y de las que vivían al año y fueron sacrificadas, pesándose en muchos casos sus órganos, en especial las suprarrenales, el riñón y el timo. Antes de sacrificar las supervivientes se determinó la curva de tolerancia a la glucosa dada por boca y se observó (Dr. Cramer) si tenían o no catarata.

La glucemia se determinó a las 7 horas de ayuno, teniendo en cuenta la influencia profunda que tiene la duración del ayuno sobre la glucemia (Foglia, 1944). A las 8 ó 9 de la mañana se administraban alimentos y media a una hora después se retiraban, dejando al animal en ayunas durante 7 horas. La glucemia se determinó en sangre obtenida de la cola, valorándose por el método de Hagedorn y Jensen, defecación según Somogyi. Se consideró como comienzo de diabetes la época en que la glucemia era igual o mayor de 1.5 % a las 7 horas de ayuno.

En este trabajo prestaron una muy eficaz ayuda el técnico Antonio Bernárdez y el señor Cándido Souza.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Diabetes en las ratas pancreatoprivas. — La evolución de la diabetes de las ratas privadas del 95 % de su masa pancreática, ha sido la misma que ha descrito Foglia (1944). Pueden distinguirse tres etapas:

Prediabetes o diabetes inaparente: Hay normoglucemia a las 7 horas de ayunar, no hay glucosuria, el crecimiento es normal, pero dando glucosa por boca la curva glucémica sube más que en los testigos.

Diabetes incipiente: La glucemia es normal o inferior a 1.5 ‰ a las 7 horas de ayuno, aparecen glucosurias postprandiales, la curva de tolerancia dando glucosa es cada vez más alta y prolongada. Hay polifagia, poliuria, polidipsia, hiperactividad espontánea. El crecimiento es subnormal o se detiene.

Diabetes manifiesta: La glucemia es de 1.5 ‰ o mayor a las 7 horas de ayuno, llegando pronto a 3-4 ‰, los síntomas de la etapa anterior aumentan, hay catarata, caída de peso, enflaquecimiento, debilidad creciente caquexia final y muerte.

Hay una diferencia grande en los dos sexos. En los machos la diabetes es más intensa y la mayor parte de los animales llegan a la diabetes entre los 2 y 4 meses y casi todos antes de los 6. En las hembras es menor el número de ratas que se vuelven diabéticas (tabla 1) y muchas llegan al año sin presentar diabetes.

En los machos apareció la diabetes entre el tercero y quinto mes en 14 sobre 21 animales y antes del sexto en todos los demás que tuvieron diabetes. En las hembras apareció en 4 sobre 19 animales hasta el sexto mes, en otros 5 hasta el noveno mes, mientras que no apareció en 9 y fué pasajera en 1. O sea que en total hubo diabetes permanente y mortal en 20 sobre 21 machos (95 %) y en 9 sobre 19 hembras (47 %), en un año de observación (tablas 1 y 3).

Pancreatoprivas y tiroprivas simultáneamente. — Se estudiaron lotes de machos y de hembras; en cada caso se estudiaron al mismo tiempo ratas pancreatoprivas y ratas pancreatoprivas-tiroprivas. Se extrajo primero totalmente la tiroides, lóbulos e ist-

T A B L A 1

APARICION DE LA DIABETES (GLUCEMIA DE 1.5 % O MAS A LAS 7 HORAS DE AYUNO) EN RATAS PANCREATOPRIVAS (ABLACION DEL 95 % DEL PANCREAS) Y EN RATAS SIMULTANEAMENTE PANCREATOPRIVAS Y TIROPRIVAS RESULTADO FINAL AL CABO DE UN AÑO

	MACHOS		HEMBRAS	
	<i>Pancrea- toprivos</i>	<i>Pancrea- toprivos tioprivos</i>	<i>Pancrea- toprivas</i>	<i>Pancrea- toprivas tioprivas</i>
Diabetes permanente y mortal ...	20	2	9	3
Diabetes pasajera inexistente al año	1	6	1	0
No hubo diabetes	0	4	9	10
Suma de no diabéticas al año ...	1	10	10	10
Total de diabéticas y no diabéticas al final	21	12	19	13
% diabéticas	95	16	47	23

T A B L A 2

CURVAS GLUCEMICAS DE RATAS PANCREATOPRIVAS-TIOPRIVAS AL AÑO DE OPERADAS, DESPUES DE ADMINISTRARLES CON Sonda GASTRICA 3 G. DE GLUCOSA POR KILOGRAMO

<i>Peso gramos</i>	GLUCEMIAS, GRAMOS POR MIL						
	<i>Antes de la glucosa con ayunos de</i>		<i>Después de la glucosa, al cabo de horas</i>				
	<i>7 horas</i>	<i>15 horas</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>7</i>
188	1.22	1.22	1.34	1.32	1.06	1.00	—
260	0.76	1.06	2.72	1.24	1.05	1.06	0.87
205	1.14	1.06	2.70	1.43	1.43	1.11	1.06
209		1.24	2.57	1.49	1.49	1.24	1.10
266	1.89	1.24	1.41	1.95	1.95	1.55	1.29

mo, y a los pocos días se practicó la pancreatometomía. En los primeros días después de la tiroidectomía se les dió como bebida gluconato de calcio al 1 % para evitar la aparición de casos de tetania y luego se suspendió el calcio.

La tiroidectomía simultánea tuvo una acción preventiva de la diabetes muy marcada y evidente; en la tabla 1 se observa que al año vivían y no tenían diabetes 10 sobre 12 machos (o sea el 83 %) y 10 sobre 13 hembras (76 %). En cambio entre los pancreatoprivos, al año no tenían diabetes y vivían 1 sobre 21 machos (4.7 %) y 10 sobre 19 hembras (52 %). En ambos casos la diabetes es más frecuente en el macho que en la hembra.

Si la diabetes no aparece en los tres primeros meses, en las ratas pancreatoprivas tiroprivas, ya no aparece más. Hubo una sola excepción a esa regla entre los 25 animales observados.

Algunos pancreatoprivos presentan diabetes pasajeras y luego quedan definitivamente normoglucémicos (tabla 1) o bien vuelven a tener diabetes progresiva y mueren.

La mortalidad de las pancreatoprivas se produce como final de la diabetes intensa, mientras que la de las pancreatoprivas-tiroprivas se produce principalmente por otras causas, a veces anorexia y caquexia, a veces hipoglucemia y en casi la mitad de los casos en forma no aclarada e inesperada.

Al año de operadas no se observaron cataratas en 6 ratas tiroprivas-pancreatoprivas no diabéticas, es decir lo mismo que se

T A B L A 3

NUMERO DE RATAS MACHOS DIABETICAS Y NO DIABETICAS, AL CABO DE UN AÑO DE OBSERVACION

	<i>Pancreato- privas tiroprivas</i>	<i>Pancreato- privas</i>	<i>Pancreatoprivas tiropri- vas tratadas con tiroides (4 mg./100 g.)</i>
Diabéticas	20 (95 %)	2 (16 %)	12 (86 %)
No diabéticas .	1 (*) (5 %)	10 (84 %)	2 (14 %)
Total	21 —	12 —	14 —

(*) Tuvo diabetes pasajera.

observa en las pancreatoprivas antes de que se vuelvan diabéticas. En las ratas pancreatoprivas se produce siempre la catarata cuando la glucemia es alta y la hiperglucemia existe desde hace cierto tiempo (Cramer y Foglia, 1944).

El crecimiento de las ratas tiroprivas pancreatoprivas fué generalmente bastante menor que el de las pancreatoprivas, debido al retraso provocado por la insuficiencia tiroidea. Los pesos de los órganos de las tiroprivas pancreatoprivas no diabéticas autopsiadas al año mostraron las particularidades siguientes: a) *el riñón* tuvo peso netamente subnormal en 5 casos, normal en 1 y aumentado en 1, mientras que presenta un aumento claro de peso en las ratas diabéticas; b) *las suprarrenales* estaban aumentadas en 6 (mucho en 3, poco en 3) y disminuídas en 2, mientras que aumentan siempre en las diabéticas; c) *el timo* estaba muy disminuído de peso en todas, como es la regla en las ratas tiroprivas.

A 5 pancreatoprivas-tiroprivas, antes de sacrificarlas al año de operadas, se les estudió la curva de tolerancia a la glucosa, administrada con sonda gástrica a la dosis de 3 g. por Kg., después de 15 horas de ayuno. Tres no tenían diabetes, en una era incipiente y en una era neta. La curva de las tres normoglucémicas se parece a la de las ratas pancreatoprivas (95 %) determinada al cabo de uno a dos meses después de la operación, antes de que se inicie la diabetes incipiente (tabla 2). Las curvas de las dos últimas ratas se parecen a las del período incipiente y ninguna de ellas se asemeja a las del período de diabetes manifiesta (ver trabajo de Foglia, 1945).

Pancreatoprivas-tiroprivas tratadas con tiroides. — Se extirpó la tiroides y el páncreas de lotes de ratas machos y hembras, de alrededor de 100 g. de peso. A la mitad de cada lote se dejó sin tratar, mientras que los animales de la otra mitad recibieron cada día individualmente 4 mg. de polvo de tiroides bovina por cada 100 g. de peso corporal, durante meses.

El tratamiento substitutivo produjo un efecto profundo. Las tratadas con tiroides crecieron bien y la diabetes apareció y evolucionó con rapidez. De los 12 machos, hubo diabetes: en 5 en el primer mes, en 3 en el segundo, en 2 en el tercero, y no se produjo en 2 que murieron accidentalmente el 6º mes (tabla 3). De las 12 hembras, hubo diabetes: en 4 en el primer mes y en 2 en

el segundo, y no se produjo en 4 hasta el sexto mes, en que apareció en 2. Estos resultados contrastan con la protección provocada por la tiroidectomía en las pancreatoprivas, si no se tratan con tiroides.

Tioprivas a los 3 meses de pancreatoprivas. — Se extirpó la tiroides a ratas a los 3 meses de la pancreatectomía, cuando su glucemia después de un ayuno de 7 horas era normal o ligeramente alta, pero inferior a 1.5 ‰. En estos animales la aparición de la diabetes era inminente en los meses próximos y algunos tenían ya ligeras glucosurias. La tiroidectomía no previno la aparición de la diabetes en los 11 machos observados, pues se produjo al mes siguiente en 4, al segundo mes en 5 y al tercer mes en 2. Se estudiaron sólo 5 hembras, número escaso, 1 tuvo diabetes 5 meses más tarde y no se produjo en 4 en los 9 meses siguientes. Parecería existir en ellas una acción protectora, pero el número de casos es insuficiente para llegar a una conclusión estadísticamente significativa.

Tiroidectomía en ratas diabéticas. — Se practicó la tiroidectomía a 8 ratas machos diabéticas, con hiperglucemia entre 2 y 3.5 ‰. Después de la operación hubo: ninguna mejoría en 1, mejoría transitoria en 6, curación en 1. Las mejorías de las glucemias fueron moderadas, pues no bajaron de 1.5 ‰, en 4 durante un mes y en 2 durante 2 meses; luego las glucemias subieron y la diabetes adquirió su intensidad máxima (glucemias de 3.5 a 4.5 ‰) y se produjo la muerte a los 3, 4, 4, 4, 5 y 6 meses. Sólo en una rata hubo curación aparente, la glucemia cayó el mes, luego osciló entre 1.3 y 1.7 ‰ y por fin descendió al nivel normal, sobreviviendo la rata al año de operada.

ESTUDIO HISTOLOGICO

Se examinó el páncreas de 25 ratas, de las cuales: 5 eran normales, 9 pancreatectomizadas parcialmente (95 %) y normoglucémicas, 6 pancreatectomizadas parcialmente y que eran diabéticas, y 5 tioprivas pancreatectomizadas también parcialmente. Este material fué tratado para su estudio histológico con la téc-

nica propuesta por Gomori, salvo un caso que se fijó en líquido de Maximow y se coloreó con el método Azan, según Thomas.

El resultado de la observación histológica fué lo siguiente:

a) **Páncreas remanente de ratas pancreatizadas diabéticas.** — Las alteraciones del tejido endocrino del páncreas son profundas. Muchos islotes han desaparecido totalmente, quedando sólo restos fibrosos. Otros persisten como acúmulos de células A unicamente, o acompañadas de células β , pequeñas y en vías de atrofia.

Se observa, aunque no en todos los casos, proliferación de conductos excretores y transformación de los mismos en tejido endocrino. Estos elementos así originados forman gruesas masas celulares en el seno de las cuales hay células β dispuestas en forma que recuerda la disposición canalicular originaria. Por lo demás, estos islotes neo-formados no son normales, pues las células que los constituyen muéstranse en su mayoría hipertróficas, degranuladas en diverso grado y algunas con cierta reacción acidófila del citoplasma. En conjunto estos islotes rodeados de tejido conjuntivo, muestran un aspecto bastante heterogéneo.

Los tubos excretores de neo-formación son amplios y flexuosos. Algunos de ellos presentan signos de involución, como ser esclerosis pericanalicular y aplanamiento del epitelio, que se hace endoteliforme.

b) **Páncreas remanente de ratas tiroprivas-pancreatizadas parciales.** — En la totalidad de los casos observados pudo comprobarse, en oposición a los anteriores, que el tejido endocrino del páncreas no presenta tan profundas alteraciones, sino que más bien aparece preservado en alto grado.

Cierto número de islotes tienen forma irregular, de aspecto lobulado, por estar constituídos por varias masas redondeadas, separadas entre sí por bandas de esclerosis. Otros presentan una zona central de esclerosis y dos o más masas de células, constituidas por células A y β , dispuestas periféricamente y unidas entre sí por cordones celulares alargados, que atraviesan la zona esclerosa. Abundan además islotes de menor tamaño, de forma redondeada, rodeados por una envoltura conectiva bien desarrollada a veces, pero muy tenue otras. En este último caso el islote

presenta aspecto normal en su forma, arquitectura y proporción de las células A y β .

Las células β no presentan alteraciones, en su mayoría, en lo referente a forma, tamaño y grado de granulación. Algunas, sin embargo, muestran una leve degranulación de tipo difuso o perinuclear. En muchas de ellas se visualiza el aparato de Golgi.

En resumen, podemos señalar que el tejido endocrino del páncreas remanente de animales parcialmente pancreatectomizados está intensamente alterado, en contraposición a lo que se observa en los tiroprivos pancreatectomizados, cuyo tejido insular se encuentra bastante bien conservado.

DISCUSION

La extirpación de 95 % de la masa pancreática produce en la rata una alteración que lleva a la diabetes. El proceso transcurre en 3 etapas: a) *prediabetes*; b) *diabetes incipiente*; c) *diabetes manifiesta*. Esta evolución es favorable para poder estudiar los factores que favorezcan o impidan la aparición de la diabetes.

La tiroidectomía practicada casi simultáneamente con la pancreatectomía previene la aparición de la diabetes en un número muy elevado de casos. Si la diabetes no aparece en los tres meses siguientes, como pasa en pocos animales, la regla es que no aparezca más. Al año los animales están normoglucémicos y sin catarata, con buen peso y aspecto, y la curva de tolerancia es semejante a las de las ratas prediabéticas.

Esta protección debe atribuirse a la insuficiencia tiroidea, porque si ésta se corrige administrando tiroides, la diabetes se produce como en las pancreatoprivas no tiroprivas.

La tiroidectomía practicada a los 3 meses de la pancreatectomía, en período de diabetes incipiente, no impidió que ésta evolucionara hacia la diabetes manifiesta y mortal. En las hembras pareció haber protección, pero su número escaso no permite llegar a una conclusión definitiva.

La tiroidectomía efectuada en ratas que tenían ya una diabetes manifiesta no impidió que ésta progresara en la forma habitual, después de una atenuación ligera durante 1 a 2 meses en algunas ratas.

La influencia protectora de la tiroidectomía precoz sobre el

estado de los islotes de Langerhans y las células β han sido bien comprobadas y explican que los animales no presentaran diabetes. Esta protección podría deberse: a) a que ponga a los islotes en reposo funcional relativo; b) a que los modifique en su constitución anatómica o química y los haga así más resistentes a los factores diabetógenos; c) a que la tiroidectomía beneficiara a los islotes y aumentara la producción de insulina o bien que produjera mayor sensibilidad de los tejidos a la insulina segregada.

El reposo relativo se podría atribuir a que la disminución del metabolismo o del crecimiento corporal exigiría un menor esfuerzo funcional a los islotes.

La disminución de la velocidad de absorción intestinal de los azúcares, debida a la insuficiencia tiroidea, haría que no fueran tan altas las hiperglucemias postprandiales. Esto evitaría que la sobrecarga hiperglucémica exigiera un esfuerzo funcional desmesurado a las células β de los islotes que las agotara y que produjera o facilitara su lesión.

Estos factores es probable que tengan un papel, especialmente el último. Sin embargo, por sí solos no explican porque las ratas tiroprivas soportan la acción tóxica y diabetógena del aloxano mejor que las normales y mucho mejor que las hipertiroidizadas.

CONCLUSIONES

1) La tiroidectomía precoz evita la aparición de la diabetes en una proporción elevada de ratas con reducción de su masa pancreática (ablación del 95 %). Los islotes de Langerhans se conservan bien, mientras que se lesiona gravemente en las pancreatoprivas (95 % del páncreas) no tiroprivas.

2) Si se les administra tiroides para corregir la insuficiencia tiroidea, aparece en ellas la diabetes en la proporción habitual en las pancreatoprivas.

3) La tiroidectomía practicada en período de diabetes incipiente, (a los 3 meses de la pancreatometomía) no impide generalmente que aparezca y evolucione la diabetes manifiesta.

4) La tiroidectomía de las ya diabéticas no modificó la evolución progresiva de la enfermedad, salvo algunas ligeras mejoras iniciales transitorias.

5) La tiroidectomía tuvo acción preventiva pero no curativa de la diabetes de la rata.

CONCLUSIONS

1) Early thyroidectomy prevents the appearance of diabetes in a large proportion of rats with reduction of the pancreatic mass (ablation of 95 %). The lesion of de islets of Langerhans is prevented.

2) With the administration of thyroid, diabetes appears in the usual proportion.

3) Thyroidectomy performed in periods of incipient diabetes (3 months after pancreatectomy) does not prevent generally the appearance and evolution of the manifest diabetes.

4) Thyroidectomy when diabetes is present does not modify the evolution and symptoms of the disease except some slight transitory initial improvements.

5) Thyroidectomy prevents but not cures diabetes in the rat deprived of 95 % of his pancreas.

BIBLIOGRAFIA

Cramer, F. K., Foglia, V. G.: Rev. Soc. Argent. Biol., 1943, 19, 483. — *Foglia, V. G.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1944, 20, 21. — *Foglia, V. G.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1944, 21, 7. — *Houssay, B. A.*: Tiroides y diabetes, 1945 (en prensa). — *Houssay B. A. y Sara, J. G.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1945 (a publicarse).